

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

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 4 A

*Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal
fortgeschrittenem oder metastasiertem
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger
platinbasierter Chemotherapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	18
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	42
4.2.3 Informationsbeschaffung	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	47
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	50
4.2.5.3 Meta-Analysen	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	111
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	112
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	112
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	120

4.3.1.3.3	Morbidität: Objektive Ansprechrate (ORR).....	124
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS	127
4.3.1.3.5	Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	134
4.3.1.3.6	Morbidität: EORTC QLQ-OES18	148
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)	163
4.3.1.3.8	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE).....	173
4.3.1.3.8.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	176
4.3.1.3.8.2	Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT.....	180
4.3.1.3.8.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT.....	193
4.3.1.3.8.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	198
4.3.1.3.8.5	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.....	201
4.3.1.3.8.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	206
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT.....	209
4.3.1.3.9.1	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).....	226
4.3.1.3.9.2	Geschlecht (Weiblich vs. männlich).....	228
4.3.1.3.9.3	ECOG-PS (0 vs. 1)	229
4.3.1.3.9.4	Raucherstatus (Ehemals oder derzeit vs. nie).....	231
4.3.1.3.9.5	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan).....	232
4.3.1.3.9.6	Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)	236
4.3.1.3.9.7	Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)	239
4.3.1.3.9.8	Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)	242
4.3.1.3.9.9	PD-L1-Expression (TAP-Score ≥ 10 % vs. TAP-Score < 10 % vs. fehlend)	244
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	246
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	247
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	247
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	247
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	247
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	248
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	248
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	250
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	250
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	250
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	250
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	250
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	251
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	251
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	252
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	253

4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	253
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	253
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	253
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	254
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	254
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	254
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	255
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	256
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	256
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	258
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	277
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	278
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	278
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	278
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	278
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	278
4.6	Referenzliste.....	280
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		288
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		292
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		295
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		297
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		431
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		453
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie RATIONALE 302.....		472

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab – Gesamtpopulation der Studie RATIONALE 302	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien für Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist (Teilpopulation A).....	42
Tabelle 4-3: Primäre Zensierungsregeln für die Ableitung des progressionsfreien Überlebens (PFS)	54
Tabelle 4-4: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie RATIONALE 302	73
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-12: Vorgaben zu Begleittherapien in der Studie RATIONALE 302	91
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Analyseset).....	92
Tabelle 4-14: Folgetherapien (ITT-Analyseset).....	97
Tabelle 4-15: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)	116
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS)	120
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrate (ORR)	124
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS.....	127
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 15$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	134
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-OES18.....	148
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand).....	163
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse (UE)	173
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	180
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Infusionsbedingte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	212
Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie RATIONALE 302 – Gesamtpopulation	215
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	226
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS (0 vs. 1)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	229
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	232

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	236
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....	239
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	242
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „PD-L1-Expression (TAP-Score \geq 10 % vs. TAP-Score < 10 % vs. fehlend)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation	244
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	248
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	248
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	248
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	249
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	249
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	251
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	251
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	252
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	252
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	254
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	254
Tabelle 4-76: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab – Gesamtpopulation der Studie RATIONALE 302	259
Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	277
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BGB-A317-302	432
Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIONALE 302.....	454

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie RATIONALE 302	99
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	118
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)	123
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	131
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	139
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	140
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	140
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	141
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	141
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	142
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	142
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	143
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Dysphagie) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	154

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Einschränkungen beim Essen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	154
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Reflux) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	155
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	155
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Speichelschlucken) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	156
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Würgereiz beim Schlucken) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	156
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Mundtrockenheit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	157
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Geschmackstörungen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	157
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Husten) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	158
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Sprechen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	158
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	167
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	167
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	168
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	168
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	169

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	169
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu UE unabhängig vom Schweregrad – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	178
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)	178
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu SUE – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	179
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu Therapieabbruch aufgrund von UE – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022).....	179
Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie RATIONALE 302 (NCT03430843).....	452

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem (vormals AMIS)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best-Supportive-Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
CK	Kreatinkinase (Creatine Kinase)
CK-MB	Kreatinkinase vom Myokardtyp (Creatine Kinase-Cardiac Muscle Isoenzyme)
cm	Zentimeter
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CPS	Combined Positive Score
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP2C8	Cytochrom P-2C8

Abkürzung	Bedeutung
CYP3A4	Cytochrom P-3A4
d. h.	Das heißt
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-OES18	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level
ESCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Esophageal Squamous Cell Carcinoma)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
et al.	Und andere
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration

Abkürzung	Bedeutung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H ₀	Nullhypothese
H ₁ -Rezeptor-anatagonist	Arzneistoff, der eine Blockade von Histaminrezeptoren vom Typ 1 bewirkt
H ₂ -Rezeptor-anatagonist	Arzneistoff, der eine Blockade von Histaminrezeptoren vom Typ 2 bewirkt
H _a	Alternativhypothese
HBsAg	Hepatitis B Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen)
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
i. d. R.	In der Regel
i. v.	Intravenös
ICC	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy)
ICF	Formular für die Einverständniserklärung (Informed Consent Form)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
inkl.	Inklusive
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-To-Treat
IU	International Unit
kg	Kilogramm

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
Min	Minimum
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm
N	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht berechenbar (Not Estimable)
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable) (im Kontext der bildgebenden Beurteilung)
Non-CR	Kein vollständiges Ansprechen (Non Complete Response)

Abkürzung	Bedeutung
Non-PR	Kein partielles Ansprechen (Non Partial Response)
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (Not Otherwise Specified)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PP	Per-Protokoll
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q3W	Einmal alle drei Wochen (Once Every 3 Weeks)
RANK-L	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RKI	Robert Koch-Institut
RMST	Restricted Mean Survival Time
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
S3	Leitlinien-Entwicklungsstufe S3 der AWMF: Die Leitlinie hat alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease) (im Kontext der Krankheitsaktivität)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TAP	Tumor Area Positivity
TEAE	UE, die unter Behandlung auftreten (Treatment-Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UGT1A12	UDP Glucuronosyltransferase-1A12
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
usw.	Und so weiter
v	Version
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

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

Tislelizumab als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan für Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist (Teilpopulation A).

Patienten, für die keine weitere Chemotherapie mehr infrage kommt und die an Stelle dessen ausschließlich supportive Maßnahmen bekommen können (Teilpopulation B), fallen aus Sicht der BeiGene Germany GmbH (im Folgenden BeiGene) nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Letztere sind daher nicht als Teil der Zielpopulation von Tislelizumab anzusehen und werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

Datenquellen

Für das vorliegende Dossier wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche entsprechend den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt. Zur Identifikation relevanter Studien wurden das Studienregister clinicaltrials.gov, das Studienregister der europäischen Union (European Union Clinical Trials Register, EU-CTR), das Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ICTRP), das Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie die Internetseite des G-BA nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Die Suche wurde auf randomisierte, kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) eingeschränkt. Als Ergebnis der Recherchen werden im vorliegenden Modul 4 A die Daten der RCT RATIONALE 302 präsentiert.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte der RATIONALE 302 dargestellt:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate, ORR)
- European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module (EORTC QLQ-OES18)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist, sind in Tabelle 4-2 zu finden. Es wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten RCT gesucht.

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie RATIONALE 302, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy, ICC) bestehend aus Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan untersucht, herangezogen. Die Beschreibung der Studie erfolgte mithilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) (Anhang 4-E).

Es werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte sind validiert und akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Die RCT RATIONALE 302 entspricht gemäß dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) § 5 Absatz (Abs.) 6 der Evidenzstufe Ib (2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist es auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Studie RATIONALE 302 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist, zu bestimmen.

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zum Datenschnitt vom 28.12.2022, welcher für den Zulassungsprozess bei der EMA eingereicht wurde, für die Gesamtpopulation dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab – Gesamtpopulation der Studie RATIONALE 302

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
Mortalität (ITT-Analyseset)						
OS	233/256 (91,0)	8,6 [7,5; 10,4]	233/256 (91,0)	6,3 [5,3; 7,0]	HR: 0,714 [0,593; 0,859] 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität (ITT-Analyseset)						
PFS	229/256 (89,5)	1,6 [1,4; 2,7]	181/256 (70,7)	2,1 [1,5; 2,7]	HR: 0,824 [0,674; 1,008] 0,0569	Zusatznutzen nicht belegt
ORR	52/256 (20,3)	-	25/256 (9,8)	-	RR: 2,088 [1,341; 3,251] 0,0008	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	228/256	-	208/256	-	MWD: 2,63 [0,29; 4,97] 0,0278 Hedges' g: 0,26 [0,03; 0,49]	
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	<i>Diarrhö</i>					
	14/256 (5,5)	NR [NE; NE]	23/256 (9,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,397 [0,202; 0,782] 0,0055	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Fatigue</i>					
	229/256	-	209/256	-	MWD: -3,74 [-6,88; -0,60] 0,0199 Hedges' g: -0,27 [-0,50; -0,04]	

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Schmerzen</i>						
	229/256	-	209/256	-	MWD: -4,17 [-7,59; -0,74] 0,0172 Hedges' g: -0,28 [-0,52; -0,05]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Appetitverlust</i>						
	228/256	-	208/256	-	MWD: -5,79 [-9,98; -1,61] 0,0068 Hedges' g: -0,32 [-0,55; -0,09]		
	<i>Diarrhö</i>						
	229/256	-	208/256	-	MWD: -5,18 [-7,78; -2,58] 0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,74; -0,24]		
EORTC QLQ-OES18	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Reflux</i>						
	32/256 (12,5)	NR [NE; NE]	45/256 (17,6)	NR [NE; NE]	HR: 0,517 [0,325; 0,823] 0,0044	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Geschmacksstörungen</i>						
	226/256	-	206/256	-	MWD: -4,59 [-8,24; -0,93] 0,0140 Hedges' g: -0,29 [-0,52; -0,06]		

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset)							
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	<i>Physische Funktion</i>						
	47/256 (18,4)	NR [NE; NE]	52/256 (20,3)	10,0 [4,5; NE]	HR: 0,669 [0,448; 0,998] 0,0460		
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>						
	229/256	-	208/256	-	MWD: 2,78 [0,29; 5,28] 0,0289 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,48]		
<i>Physische Funktion</i>							
229/256	-	209/256	-	MWD: 2,91 [0,41; 5,41] 0,0225 Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49]			
Sicherheit (Safety-Analyseset)							
<i>Gesamtraten</i>							
UE unabhängig vom Schweregrad	244/255 (95,7)	0,3 [0,3; 0,5]	236/240 (98,3)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 0,437 [0,359; 0,532] < 0,0001		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	122/255 (47,8)	6,2 [3,6; 10,1]	163/240 (67,9)	0,9 [0,5; 1,0]	HR: 0,360 [0,280; 0,463] < 0,0001		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	108/255 (42,4)	9,0 [6,3; 14,0]	106/240 (44,2)	4,2 [2,8; 8,6]	HR: 0,616 [0,464; 0,818] 0,0007		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Therapie- abbruch aufgrund von UE	49/255 (19,2)	NR [14,0; NE]	64/240 (26,7)	7,9 [6,1; NE]	HR: 0,432 [0,290; 0,642] < 0,0001		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>SOC und PT</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
	95/255 (37,3)	12,4 [8,9; 23,6]	140/240 (58,3)	1,0 [0,9; 2,0]	HR: 0,386 [0,293; 0,509] < 0,0001	
	<i>PT Anämie</i>					
	80/255 (31,4)	19,4 [11,0; NE]	109/240 (45,4)	3,7 [2,0; NE]	HR: 0,444 [0,327; 0,603] < 0,0001	
	<i>PT Febrile Neutropenie</i>					
	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	12/240 (5,0)	NR [NE; NE]	RR: 0,038 [0,002; 0,633] 0,0227	
	<i>PT Leukopenie</i>					
	9/255 (3,5)	NR [NE; NE]	30/240 (12,5)	NR [NE; NE]	HR: 0,194 [0,087; 0,430] < 0,0001	
	<i>PT Neutropenie</i>					
	2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	31/240 (12,9)	NR [NE; NE]	HR: 0,055 [0,013; 0,231] < 0,0001	
	<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i>					
	43/255 (16,9)	18,6 [16,1; NE]	2/240 (0,8)	NR [NE; NE]	HR: 12,768 [3,062; 53,236] < 0,0001	
	<i>PT Hypothyreose</i>					
	31/255 (12,2)	NR [18,6; NE]	1/240 (0,4)	NR [NE; NE]	HR: 17,068 [2,305; 126,377] 0,0002	
<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
152/255 (59,6)	2,9 [1,5; 4,1]	172/240 (71,7)	0,3 [0,3; 0,7]	HR: 0,445 [0,352; 0,561] < 0,0001		

Anhaltspunkt
für einen
beträchtlichen
Zusatznutzen

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Schmerzen Oberbauch</i>						
	9/255 (3,5)	NR [NE; NE]	16/240 (6,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,420 [0,183; 0,968] 0,0355	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Diarrhö</i>						
	32/255 (12,5)	NR [NE; NE]	76/240 (31,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,285 [0,186; 0,437] < 0,0001		
	<i>PT Übelkeit</i>						
	37/255 (14,5)	NR [NE; NE]	72/240 (30,0)	NR [5,1; NE]	HR: 0,345 [0,229; 0,521] < 0,0001		
	<i>PT Erbrechen</i>						
	27/255 (10,6)	NR [NE; NE]	48/240 (20,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,392 [0,241; 0,638] < 0,0001		
	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
	119/255 (46,7)	7,0 [3,5; 9,9]	149/240 (62,1)	1,0 [0,8; 1,7]	HR: 0,479 [0,370; 0,619] < 0,0001		
	<i>PT Asthenie</i>						
	29/255 (11,4)	37,2 [37,2; NE]	37/240 (15,4)	NR [9,0; NE]	HR: 0,548 [0,329; 0,910] 0,0183		
	<i>PT Unwohlsein</i>						
	16/255 (6,3)	NR [NE; NE]	36/240 (15,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,308 [0,166; 0,569] < 0,0001		
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
80/255 (31,4)	13,7 [9,5; 27,0]	77/240 (32,1)	8,0 [4,9; NE]	HR: 0,699 [0,504; 0,970] 0,0313			
<i>SOC Untersuchungen</i>							
133/255 (52,2)	3,1 [2,2; 6,6]	166/240 (69,2)	0,5 [0,5; 0,7]	HR: 0,419 [0,329; 0,533] < 0,0001			

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>						
	37/255 (14,5)	NR [30,4; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	HR: 2,262 [1,137; 4,500] 0,0168	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>						
	17/255 (6,7)	NR [NE; NE]	5/240 (2,1)	NR [NE; NE]	HR: 2,779 [1,019; 7,577] 0,0369		
	<i>PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>						
	10/255 (3,9)	NR [NE; NE]	0/240 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 19,770 [1,165; 335,532] 0,0389		
	<i>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</i>						
	12/255 (4,7)	NR [NE; NE]	22/240 (9,2)	NR [NE; NE]	HR: 0,391 [0,188; 0,814] 0,0092		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
	6/255 (2,4)	NR [NE; NE]	94/240 (39,2)	NR [2,8; NE]	HR: 0,047 [0,021; 0,107] < 0,0001		
	<i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i>						
	11/255 (4,3)	NR [NE; NE]	99/240 (41,3)	NR [NE; NE]	HR: 0,070 [0,036; 0,134] < 0,0001		
	<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
123/255 (48,2)	4,9 [3,3; 9,0]	141/240 (58,8)	1,2 [0,8; 2,2]	HR: 0,506 [0,392; 0,653] < 0,0001			
<i>PT Appetit vermindert</i>							
42/255 (16,5)	NR [26,9; NE]	84/240 (35,0)	6,6 [3,7; NE]	HR: 0,323 [0,219; 0,476] < 0,0001			

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Hyponatriämie</i>						
	32/255 (12,5)	NR [NE; NE]	33/240 (13,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,592 [0,352; 0,994] 0,0431	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Myalgie</i>						
	8/255 (3,1)	NR [NE; NE]	14/240 (5,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,373 [0,142; 0,977] 0,0362		
	<i>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</i>						
	23/255 (9,0)	NR [NE; NE]	8/240 (3,3)	NR [NE; NE]	HR: 2,363 [1,048; 5,330] 0,0327		
	<i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i>						
	31/255 (12,2)	NR [22,6; NE]	62/240 (25,8)	9,7 [7,4; NE]	HR: 0,302 [0,192; 0,477] < 0,0001		
	<i>PT Schwindelgefühl</i>						
	11/255 (4,3)	NR [NE; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	HR: 0,426 [0,200; 0,908] 0,0231		
	<i>PT Periphere sensorische Neuropathie</i>						
	2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	23/240 (9,6)	NR [9,7; NE]	HR: 0,059 [0,013; 0,258] < 0,0001		
	<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>						
	62/255 (24,3)	30,5 [10,7; NE]	67/240 (27,9)	NR [5,3; NE]	HR: 0,678 [0,475; 0,967] 0,0304		
<i>PT Alopezie</i>							
1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	42/240 (17,5)	NR [NE; NE]	RR: 0,022 [0,003; 0,162] 0,0002			

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	18/255 (7,1)	NR [NE; NE]	56/240 (23,3)	NR [9,2; NE]	HR: 0,219 [0,127; 0,380] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>PT Anämie</i>						
	15/255 (5,9)	NR [NE; NE]	26/240 (10,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,415 [0,215; 0,800] 0,0067		
	<i>PT Febrile Neutropenie</i>						
	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	RR: 0,041 [0,002; 0,691] 0,0267		
	<i>PT Leukopenie</i>						
	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	RR: 0,027 [0,002; 0,445] 0,0115		
	<i>PT Neutropenie</i>						
	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	16/240 (6,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,049 [0,006; 0,378] < 0,0001		
	<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
	39/255 (15,3)	NR [27,6; NE]	45/240 (18,8)	NR [8,9; NE]	HR: 0,583 [0,374; 0,909] 0,0158		
	<i>PT Diarrhö</i>						
	3/255 (1,2)	NR [NE; NE]	15/240 (6,3)	NR [NE; NE]	HR: 0,166 [0,048; 0,575] 0,0013		
	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
16/255 (6,3)	NR [37,2; NE]	25/240 (10,4)	NR [NE; NE]	HR: 0,390 [0,197; 0,772] 0,0052			
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
23/255 (9,0)	NR [30,4; NE]	33/240 (13,8)	NR [9,2; NE]	HR: 0,463 [0,263; 0,816] 0,0064			

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>PT Pneumonie</i>						
	13/255 (5,1)	NR [30,4; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	HR: 0,457 [0,209; 0,998] 0,0444	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	25/255 (9,8)	NR [NE; NE]	90/240 (37,5)	NR [4,1; NE]	HR: 0,171 [0,107; 0,272] < 0,0001		
	<i>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</i>						
	6/255 (2,4)	NR [NE; NE]	18/240 (7,5)	NR [NE; NE]	HR: 0,260 [0,102; 0,664] 0,0025		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	63/240 (26,3)	NR [NE; NE]	RR: 0,007 [0,000; 0,119] 0,0005		
	<i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i>						
	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	48/240 (20,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,017 [0,002; 0,120] < 0,0001		
	<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
29/255 (11,4)	NR [30,8; NE]	31/240 (12,9)	NR [9,6; NE]	HR: 0,546 [0,314; 0,949] 0,0294			
<i>PT Appetit vermindert</i>							
2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	HR: 0,080 [0,010; 0,635] 0,0024			

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
SUE	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	HR: 0,046 [0,006; 0,343] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
	28/255 (11,0)	NR [30,4; NE]	32/240 (13,3)	NR [9,2; NE]	HR: 0,551 [0,320; 0,947] 0,0286		
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	13/240 (5,4)	NR [NE; NE]	HR: 0,069 [0,009; 0,529] 0,0006		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	RR: 0,045 [0,003; 0,761] 0,0316			
<i>UE von besonderem Interesse</i>							
<i>Infusionsbedingte UE</i>							
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	88/255 (34,5)	16,1 [9,0; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	HR: 4,330 [2,624; 7,144] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	80/255 (31,4)	18,6 [10,3; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	HR: 4,448 [2,624; 7,541] < 0,0001	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE von besonderem Interesse	18/255 (7,1)	NR [36,1; NE]	3/240 (1,3)	NR [NE; NE]	HR: 4,451 [1,282; 15,461] 0,0101	
<p>Datenschnitt: 28.12.2022</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Tislelizumab-Studienarm und dem Risiko im ICC-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. e: Für das RR des Endpunkts ORR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (ECOG-PS und ICC-Option). Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Tests berechnet, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab- und ICC-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde als geschätzte Differenz der Mittelwerte berechnet, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit Tislelizumab sprechen. g: Falls das HR nicht berechenbar war, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.12.2022 waren 233 Patienten (91,0 %) im Tislelizumab-Studienarm und 233 Patienten (91,0 %) im ICC-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, 8,6 Monate [95 %- Konfidenzintervall (KI): 7,5; 10,4] im Vergleich zu 6,3 Monaten [95 %-KI: 5,3; 7,0] bei Patienten, die eine ICC erhielten. Für die Behandlung mit Tislelizumab als Monotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,714 [0,593; 0,859]; $p = 0,0003$).

Beim Ösophaguskarzinom handelt es sich um eine schwerwiegende onkologische Erkrankung, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (3-5). Somit hat die Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere in dieser Indikation eine große Relevanz für die Patienten. Das Verhindern oder Hinauszögern des krankheitsbedingten Todes hat einen direkten Nutzen für die Patienten und stellt ein primäres Therapieziel der palliativen Behandlung für Patienten mit Ösophaguskarzinom dar. Basierend auf dem Behandlungsvorteil von Tislelizumab im Gesamtüberleben lässt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Tislelizumab-Studienarm erlitten 229 Patienten (89,5 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im ICC-Studienarm 181 Patienten (70,7 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben (HR [95 %-KI]: 0,824 [0,674; 1,008]; $p = 0,0569$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab gegenüber der Behandlung mit ICC, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ist ein **Zusatznutzen** somit **nicht belegt**.

Objektive Ansprechrates

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.12.2022 zeigten 52 Patienten (20,3 %) im Tislelizumab-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im ICC-Studienarm bei 25 Patienten (9,8 %) lag. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Monotherapie mit Tislelizumab (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 2,088 [1,341; 3,251]; $p = 0,0008$).

Das Ansprechen auf die Therapie ist ein relevanter Indikator für den Erfolg einer Therapie. Die initiale Reduktion von Tumorzellen kann zu einer Linderung der Symptomatik sowie zur Verzögerung des Auftretens neuer Symptome und der Krankheitsprogression beitragen. Für den Endpunkt objektive Ansprechrates ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Analyse des gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures, MMRM) für die Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zur Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab (Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI]: 2,63 [0,29; 4,97]; $p = 0,0278$), welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist. Der **Zusatznutzen** für den Endpunkt EQ-5D VAS ist somit **nicht belegt**.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID) ≥ 10 Punkte) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für die Symptomskala Diarrhö zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,397 [0,202; 0,782]; $p = 0,0055$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und einer Behandlung mit ICC.

Die MMRM-Analysen zeigen darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen Fatigue (MWD [95 %-KI]: -3,74 [-6,88; -0,60]; $p = 0,0199$), Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -4,17 [-7,59; -0,74]; $p = 0,0172$) und Appetitverlust (MWD [95 %-KI]: -5,79 [-9,98; -1,61]; $p = 0,0068$), die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind. Für die MMRM-Analyse zur Symptomskala Diarrhö liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab vor (MWD [95 %-KI]: -5,18 [-7,78; -2,58]; $p = 0,0001$). Der Vorteil zwischen den Studienarmen stellt einen Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Vorteil von geringem Ausmaß von Tislelizumab gegenüber der Behandlung mit ICC dar (Hedges' g [95 %-KI]: -0,49 [-0,74; -0,24]).

Im Rahmen der Erhebung des EORTC-QLQ C30 konnten ein klinisch relevanter Vorteil für die Symptomskala Diarrhö und ein numerischer Vorteil der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab für die Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Appetitverlust gezeigt werden. Zudem weisen die weiteren Symptomskalen einen gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab auf. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

EORTC QLQ-OES18

Für den EORTC QLQ-OES18 zeigt sich für den Tislelizumab-Studienarm im Vergleich zum ICC-Studienarm für die Symptomskala Reflux ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) (HR [95 %-KI]: 0,517 [0,325; 0,823]; $p = 0,0044$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und der Behandlung mit ICC.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse für die Symptomskala Geschmacksstörungen, dass ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab vorliegt (MWD [95 %-KI]: -4,59 [-8,24; -0,93]; $p = 0,0140$), welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist.

Aufgrund des klinisch relevanten Vorteils bei der Symptomskala Reflux sowie dem gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab für die weiteren Symptomskalen lässt sich für den EORTC QLQ-OES18 ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen sowie die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Für die Funktionsskala physische Funktion zeigt die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von geringem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,669 [0,448; 0,998]; $p = 0,0460$). Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und der Behandlung mit Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.

Darüber hinaus zeigen die MMRM-Analysen sowohl für den allgemeinen Gesundheitszustand (MWD [95 %-KI]: 2,78 [0,29; 5,28]; $p = 0,0289$) als auch für die Funktionsskala physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 2,91 [0,41; 5,41]; $p = 0,0225$) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab, welche jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind.

Im Rahmen der Erhebung des EORTC QLQ-C30 konnte anhand der Ereigniszeitanalysen ein klinisch relevanter Vorteil für die Funktionsskala physische Funktion und mittels MMRM eine vorteilhafte Entwicklung der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab für den allgemeinen Gesundheitszustand und die physische Funktion gezeigt werden. Zudem weisen die weiteren Funktionsskalen einen gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab auf. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der UE zeigen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten der Monotherapie mit Tislelizumab. Im Vergleich zum ICC-Studienarm traten bei Patienten im Tislelizumab-Studienarm UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95 %-KI]: 0,437 [0,359; 0,532]; $p < 0,0001$), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,360 [0,280; 0,463]; $p < 0,0001$), schwerwiegende UE (SUE) (HR [95 %-KI]: 0,616 [0,464; 0,818]; $p = 0,0007$) oder ein Therapieabbruch aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,432 [0,290; 0,642]; $p < 0,0001$) deutlich seltener auf.

Die Vermeidung oder Reduzierung von Nebenwirkungen ist für Patienten von großer Bedeutung. Therapiebedingte Nebenwirkungen sind eine zusätzliche Belastung für die Patienten. Ihre Vermeidung oder Reduktion kann daher erheblich zum besseren Wohlbefinden und zu einer größeren Akzeptanz einer Behandlung beitragen. Im Hinblick auf die Sicherheit lässt sich für die Gesamtrate der UE unabhängig vom Schweregrad ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, für SUE ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für Therapieabbrüche aufgrund von UE ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen zu UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zu SUE zahlreiche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Tislelizumab.

Bei den UE unabhängig vom Schweregrad zeigt sich für die deutliche Mehrheit der SOC und PT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Tislelizumab. Das Ausmaß des Vorteils von Tislelizumab variiert dabei wie im Folgenden dargestellt (die Ergebnisse zu den Effektunterschieden können Tabelle 4-1 entnommen werden):

- **Beträchtliches Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Anämie, PT Febrile Neutropenie, PT Leukopenie, PT Neutropenie, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö, PT Übelkeit, PT Erbrechen, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Unwohlsein, SOC Untersuchungen, PT Neutrophilenzahl erniedrigt, PT Leukozytenzahl erniedrigt, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Appetit vermindert, SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Periphere sensorische Neuropathie, PT Alopezie
- **Geringes Ausmaß des Zusatznutzens:** PT Lymphozytenzahl erniedrigt
- **Kein Zusatznutzen:** PT Schmerzen Oberbauch, PT Asthenie, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Hyponatriämie, PT Myalgie, PT Schwindelgefühl, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich auf Ebene der SOC und PT ebenfalls statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede, die ausschließlich zugunsten von Tislelizumab sind. Das Ausmaß des Vorteils von Tislelizumab variiert dabei wie im Folgenden dargestellt (die Ergebnisse zu den Effektunterschieden können Tabelle 4-1 entnommen werden):

- **Erhebliches Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Febrile Neutropenie, PT Leukopenie, PT Neutropenie, PT Diarrhö, SOC Untersuchungen, PT Lymphozytenzahl erniedrigt, PT Leukozytenzahl erniedrigt, PT Neutrophilenzahl erniedrigt, PT Appetit vermindert
- **Beträchtliches Ausmaß des Zusatznutzens:** PT Anämie, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- **Geringes Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Pneumonie, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei den SUE liegen auf Ebene der SOC und PT ebenfalls statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede vor, die ausschließlich zugunsten von Tislelizumab sind. Das Ausmaß des Vorteils von Tislelizumab variiert dabei wie im Folgenden dargestellt (die Ergebnisse zu den Effektunterschieden können Tabelle 4-1 entnommen werden):

- **Erhebliches Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC Untersuchungen, PT Neutrophilenzahl erniedrigt
- **Geringes Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Neben den überwiegenden Vorteilen im Sicherheitsprofil von Tislelizumab konnten bei wenigen UE, die unabhängig vom Schweregrad erfasst wurden, auf SOC- und PT-Ebene statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab beobachtet werden. So liegt ein beträchtlicher Nachteil der Behandlung mit Tislelizumab gegenüber einer Behandlung mit Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes für die SOC Endokrine Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 12,768 [3,062; 53,236]; $p < 0,0001$) und für die PT Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 17,068 [2,305; 126,377]; $p = 0,0002$) und PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (RR [95 %-KI]: 19,770 [1,165; 335,532]; $p = 0,0389$) vor. Darüber hinaus liegt für den PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,262 [1,137; 4,500]; $p = 0,0168$) ein geringer Nachteil für Tislelizumab vor. Weitere Behandlungsunterschiede zuungunsten von Tislelizumab für den PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, den PT Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut und die SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) sind zwar statistisch signifikant, aber nicht als klinisch relevant einzustufen. Insgesamt wurden weder für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) noch für SUE statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab auf Ebene der SOC und PT berichtet. Somit handelt es sich bei diesen UE um Ereignisse von einem niedrigen Schweregrad. Hierbei handelt es sich insbesondere bei endokrinen Ereignissen wie Hypothyreosen um bekannte Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren, welche bei milder Ausprägung gut behandelbar sind (6, 7).

In der Gesamtschau lässt sich aufgrund der deutlich überwiegenden Vorteile von Tislelizumab auf Ebene der SOC und PT für UE unabhängig vom Schweregrad ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Bei Betrachtung der SOC und PT zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. SUE ergibt sich darüber hinaus ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 302 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht.

In Bezug auf immunvermittelte UE zeigt sich sowohl für UE, die unabhängig vom Schweregrad erfasst wurden (HR [95 %-KI]: 4,330 [2,624; 7,144]; $p < 0,0001$), als auch bei den nicht schweren immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 4,448 [2,624; 7,541]; $p < 0,0001$) und den schwerwiegenden immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 4,451 [1,282; 15,461]; $p = 0,0101$) jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab. Für schwere immunvermittelte UE war der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Das Auftreten immunvermittelter UE ist bedingt durch den Wirkmechanismus von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund dieser bekannten Nebenwirkungen sind Algorithmen mit Handlungsempfehlungen für ein effektives Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren etabliert (6, 7). Die im Rahmen der RATIONALE 302 berichteten immunvermittelten UE wiesen überwiegend einen geringen Schweregrad auf, wodurch sie in der Regel sehr gut behandelbar sind. Dennoch ist gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes in Bezug auf das Auftreten immunvermittelter UE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß für Tislelizumab abzuleiten.

Dahingegen konnte bei infusionsbedingten UE in der RATIONALE 302 kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden. Für die infusionsbedingten UE ist somit für Tislelizumab **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie zeigen sich über die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität deutliche Vorteile für die Monotherapie mit Tislelizumab gegenüber einer systemischen Therapie nach Maßgabe des Arztes mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan. Unter Behandlung mit Tislelizumab wurde eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine Verdopplung des Tumoransprechens im Vergleich zu einer Behandlung mit ICC erreicht. Auch in Bezug auf die Symptomskalen Diarrhö (EORTC QLQ-C30) und Reflux (EORTC QLQ-QES18) zeigt sich ein erheblicher Vorteil von Tislelizumab gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes. Insgesamt blieb sowohl die Symptomatik als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium unter der Behandlung mit Tislelizumab stabil, während sich die Lebensqualität unter Behandlung mit Therapie nach Maßgabe des Arztes teils statistisch signifikant verschlechterte, was sich in einem statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in der physischen Funktion widerspiegelt.

In der Nutzendimension Sicherheit werden die bedeutenden Vorteile einer Monotherapie mit Tislelizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ebenfalls deutlich. Unabhängig vom Schweregrad treten UE bei einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich seltener auf, was sowohl bei den Gesamtraten als auch für eine Vielzahl an UE nach SOC und PT zu beobachten war. Nachteile bei der Behandlung mit Tislelizumab zeigen sich lediglich bei wenigen UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, wobei es sich dabei um, gut therapierbare nicht schwere UE handelt, welche bereits im Zusammenhang mit einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bekannt sind und wofür bereits effektive Behandlungsalgorithmen bestehen.

Somit erfüllt die Behandlung mit Tislelizumab die therapeutischen Ziele, die in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation maßgeblich aus einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Linderung bzw. dem Hinauszögern der Krankheitssymptome, der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, das konventionellen Chemotherapien überlegen ist, bestehen (8, 9).

Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich. Gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte insbesondere das Gesamtüberleben verlängert werden und gleichzeitig eine erhebliche Reduktion der Belastung durch therapiebedingte unerwünschte Ereignisse erreicht werden. Darauf basierend ergibt sich eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Monotherapie mit Tislelizumab, die einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan entspricht.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Tislelizumab (Tevimbra®) ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie indiziert (1).

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tislelizumab in der vorliegenden Indikation. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie (1).

Intervention

Gemäß der Fachinformation von Tislelizumab erfolgt die Verabreichung als intravenöse (i. v.) Infusion in einer Dosierung von 200 mg einmal alle drei Wochen. Tislelizumab wird an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten verabreicht (1).

Vergleichstherapie

Die Festlegung der zVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgesprächs am 22.02.2023 durch den G-BA. Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs lautete das geplante Anwendungsgebiet: Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Bezugnehmend auf das geplante Anwendungsgebiet benannte der G-BA in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (2022-B-333) zwei Teilpopulationen (10):

Teilpopulation A

Für Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine **geeignete** Therapieoption ist, lautet die zVT

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Bei der Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes werden seitens des G-BA folgende Wirkstoffe als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet:

- Docetaxel
- Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)
- Paclitaxel

Eine Single-Komparator-Studie wird für die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes als ausreichend betrachtet (10).

Teilpopulation B

Für Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie **keine geeignete** Therapieoption ist, lautet die zVT

- Best-Supportive-Care (BSC).

Im Hinblick auf **Teilpopulation A** betrachtet BeiGene eine Therapie mit **Irinotecan als eine weitere geeignete zVT** (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2).

Die Schlussfolgerung zur Herleitung dieser zVT-Optionen wird ausführlich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1.2) erläutert und im Folgenden zusammengefasst.

Die zVT-Option Nivolumab ist auf Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Vortherapie beschränkt. Somit müssen für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab weitere Optionen als zVT für die Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden (1, 11). Dabei können für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit von der individuellen Therapiesituation Chemotherapien wie Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan als Off-Label-Therapien in Erwägung gezogen werden (8, 9, 12). Die Chemotherapien Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan stellen dabei einen bewährten Therapiestandard dar und können deshalb trotz zulassungsüberschreitender Anwendung als zVT in Betracht gezogen werden (2). In der S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) wird über Nivolumab hinaus auf die Anwendung von Taxanen, Platinderivaten, Irinotecan und Mitomycin C in der Zweitlinie hingewiesen, wobei die Evidenz ausschließlich auf Phase-II-Studien beruht (9). Auch die Onkopedia-Leitlinie erwähnt die prinzipielle Wirksamkeit dieser Therapien in der Zweitlinie (8). Internationale Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nennen Irinotecan auf gleicher Stufe mit den Taxanen (13, 14). Irinotecan stellt somit eine relevante Therapieoption dar und kann insbesondere für Patienten, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt wurden oder für die eine Behandlung mit einem Taxan nicht in Frage kommt, eine bedeutsame Therapieoption sein.

Für Patienten, die für eine systemische antineoplastische Therapie geeignet sind (Teilpopulation A), liegt mit der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 302 direkte Evidenz von Tislelizumab gegenüber Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes vor. In der Studie RATIONALE 302 konnte der Prüfarzt zwischen einer Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan auswählen. Die Wahl der Therapie nach Maßgabe des Arztes erfolgte vor Randomisierung und wurde als Stratifizierungsfaktor verwendet. Da Irinotecan eine relevante Therapieoption darstellt, wird Irinotecan im vorliegenden Dossier ebenfalls als zVT berücksichtigt. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab erfolgt gegenüber der ICC aus Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan (Gesamtpopulation). Darüber hinaus werden supportiv die Studienergebnisse der zugeschnittenen Population ohne Irinotecan dargestellt.

Patienten, für die eine weitere Chemotherapie keine geeignete Therapieoption darstellt und für die an Stelle dessen ausschließlich supportive Maßnahmen infrage kommen (Teilpopulation B), fallen aus Sicht von BeiGene nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Letztere sind daher nicht als Teil der Zielpopulation von Tislelizumab anzusehen (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1). Für Teilpopulation B wird daher keine Evidenz vorgelegt.

Endpunkte

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab für Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine **geeignete** Therapieoption ist (Teilpopulation A), erfolgt auf Basis der RCT RATIONALE 302. Patienten, für die eine weitere Chemotherapie **keine geeignete** Therapieoption ist (Teilpopulation B), sind nicht vom Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst. Für die letztgenannte Patientengruppe wird daher keine Evidenz vorgelegt und es wird keine Ableitung des Zusatznutzens durchgeführt.

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Die Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Studien in die Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation A werden in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien für Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist (Teilpopulation A)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Tislelizumab (200 mg alle 3 Wochen, i. v.)	Intervention abweichend

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
3	Vergleichstherapie	Therapie nach Maßgabe des Arztes Folgende Wirkstoffe werden vom G-BA als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel • Nivolumab (nur für Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie) • Paclitaxel Darüber hinaus erachtet BeiGene folgenden Wirkstoff als weitere relevante zVT: <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan^a 	Andere Therapien
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
5	Studientyp	RCT	Andere Studientypen als RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Andere Dokumententypen als Studienberichte und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the editor, Note, Short Survey), unsystematische Reviews
<p>a: Irinotecan wurde vom G-BA nicht als zVT benannt. BeiGene sieht für den Wirkstoff Irinotecan ebenfalls einen relevanten Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2). Daher wird Irinotecan ebenfalls als zVT berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tislelizumab ist indiziert für Patienten, die für eine systemische antineoplastische Therapie geeignet sind (Teilpopulation A). Patienten, für die keine weitere Chemotherapie mehr infrage kommt und die an Stelle dessen ausschließlich supportive Maßnahmen bekommen können (Teilpopulation B), fallen aus Sicht von BeiGene nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Letztere sind daher nicht als Teil der Zielpopulation von Tislelizumab anzusehen. Daher wurde für Teilpopulation B keine Recherche nach geeigneten Studien für eine Nutzenbewertung durchgeführt.

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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.

Für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung erfolgte am 21.10.2024 eine systematische bibliografische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche OVID in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR). Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst und war getrennt in Blöcken nach Intervention und Studientyp aufgeteilt. Für die Einschränkung des Studientyps wurde der validierte Wong-Filter in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (15, 16). Es wurde eine Einschränkung auf englisch- und deutschsprachige Literatur vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.

Am 21.10.2024 erfolgte eine Suche nach Studien in Studienregistern und in Studienergebnisdatenbanken. Gemäß der Dossiervorlage wurde in der Datenbank clinicaltrials.gov, dem EU-CTR, dem ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie der Studienergebnisdatenbank AMIce gesucht. Die Suchen wurden an das jeweilige Register oder Datenbank angepasst und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 21.10.2024 mithilfe der Suchbegriffe *Tislelizumab, Tirelizumab, Tevimbra, Tizveni, BGB-A317, BGB A317, BGBA317, bgn-1, bgn 1, bgn1, jhl-2108, jhl 2108, jhl2108, vdt-482, vdt 482, vdt482, 1858168-59-8* nach Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen gesucht.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die in der bibliografischen Literaturrecherche, den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Konflikte wurden durch Diskussion und, falls notwendig, unter Hinzunahme einer dritten Person aufgelöst.

Die Selektion der bibliografischen Literaturrecherche erfolgte zunächst auf Titel- und Abstract-Ebene. Publikationen, die auf diese Weise nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, wurden nachfolgend im Volltext gesichtet. Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Treffer sind im Anhang 4-C aufgeführt.

Die Ausschlussgründe der in Studienregistern identifizierten Studien, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind, sind in Anhang 4-D zu finden. Gemäß VerfO erfolgte keine Dokumentation der ausgeschlossenen Studien aus den Recherchen in den Studienergebnisdatenbanken von AMIce und der EMA sowie der Suche auf der Internetseite des G-BA (2).

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.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Grundlage des Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des statistischen Analyseplans (SAP) sowie des Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) der Studie RATIONALE 302 auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F) (17-19). Die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials beruht auf Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der VerfO des G-BA (2, 20).

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 eingeschlossenen Studien wurden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) inklusive Darstellung des Patientenflusses beschrieben (Anhang 4-E). Die Informationen wurden dem CSP, dem SAP sowie dem CSR entnommen (17-19).

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.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab bei Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist (Teilpopulation A), erfolgt anhand von Daten der Studie RATIONALE 302.

Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und klinischen Patientencharakteristika werden dargestellt (18, 19):

Demografie

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Region
- Größe
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Raucherstatus
- Alkoholkonsum

Krankheitscharakteristika

- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression
- ICC-Option vor Randomisierung
- Anzahl an Patienten mit Diagnose des metastasierten Stadiums zum Studienbeginn
- Zeit von der Diagnose eines metastasierten Stadiums bis zum Studienbeginn
- Primäre Lokalisation des Ösophaguskarzinoms bei Diagnosestellung
- Histologischer Grad bei Diagnosestellung
- Summe der Durchmesser der Zielläsionen gemäß Prüfarzt
- Lokalisation von Zielläsionen/Nicht-Zielläsionen zum Studienbeginn
- Art der systemischen Vortherapie
- Anzahl an Patienten mit mindestens einer systemischen Vortherapie
- Anzahl an Patienten mit einer platinbasierten systemischen Therapie in einer vorigen Therapielinie
- Anzahl an vorigen Therapielinien mit einer systemischen Therapie
- Neoadjuvante/adjuvante Behandlung oder definitive Radiochemotherapie als Vortherapie im kurativen Setting
- Dauer der letzten Krebstherapie
- Zeit vom Ende der letzten systemischen Vortherapie gegen Krebs bis zum Studienbeginn
- Zeit von der ersten Krebsdiagnose bis zum Studienbeginn

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tislelizumab werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet. Die Angaben zur Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beziehen sich auf die Studie RATIONALE 302.

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Objektive Ansprechrate (ORR)
- Symptomatik, erfasst mithilfe der EQ-5D VAS, des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-OES18

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mithilfe des EORTC QLQ-C30

Sicherheit

- UE unabhängig vom Schweregrad (Gesamtraten sowie Detaildarstellung nach SOC und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Dabei wurde entsprechend die konservativste Schwelle ausgewählt.)
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) (Gesamtraten sowie Detaildarstellung nach SOC und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Dabei wurde entsprechend die konservativste Schwelle ausgewählt.)
- SUE (Gesamtraten sowie Detaildarstellung nach SOC und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Dabei wurde entsprechend die konservativste Schwelle ausgewählt.)
- Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate sowie deskriptive Detaildarstellung jeglicher SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten)
- UE von besonderem Interesse (Gesamtraten differenziert nach Schweregrad)

Mortalität***Gesamtüberleben (OS)******Operationalisierung***

In der Studie RATIONALE 302 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Alle Patienten, die vor dem Datenschnitt am Leben waren oder die Studie abbrachen (aus anderen Gründen als dem Tod), wurden zu dem letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient entweder am oder vor dem Datenschnitt am Leben war (18). Nach Beendigung der Studienmedikation wurde bei den Patienten der Überlebensstatus bis zum Eintritt des Todes, Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor ca. monatlich (alle vier Wochen ± 7 Tage) erfasst (19).

Validität

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt (21), da die Verlängerung des Überlebens für den Patienten von direktem Nutzen ist (21). Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist somit ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt in onkologischen Indikationen ein essenzielles Therapieziel dar (22, 23).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Studie RATIONALE 302 ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiv dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Tumorbildgebung (Computertomographie (CT) mit oder ohne Kontrastmittel oder Magnetresonanztomographie (MRT)) wurde für das Screening ≤ 28 Tage vor der Randomisierung durchgeführt. Während der Studie erfolgte die radiologische Beurteilung des Tumorsprechens in den ersten sechs Monaten etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage) (18, 19). Die Krankheitsprogression wurde anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) in der Version (v) 1.1) (24) basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache bewertet. Für die Berechnung des progressionsfreien Überlebens wurde der Zeitpunkt, zu dem die Krankheitsprogression radiologisch festgestellt wurde, verwendet (18).

Die Ereignis- und Zensierungsregeln für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden auf Grundlage eines Leitfadens der Food and Drug Administration (FDA) wie folgt definiert (18):

Tabelle 4-3: Primäre Zensierungsregeln für die Ableitung des progressionsfreien Überlebens (PFS)

Situation	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Finale Analyse
Keine Tumorbeurteilung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn und kein Tod innerhalb von zwei im Protokoll festgelegten Tumorbeurteilungen ab dem Referenzstartdatum	Datum der Randomisierung	Zensierung
Krankheitsprogression zwischen geplanten Besuchen dokumentiert	Datum der ersten radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression	Progressionsereignis

Situation	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Finale Analyse
Keine Progression zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder Abbruch der Studie	Datum der letzten validen radiologischen Beurteilung vor oder am Datum des Datenschnitts oder Abbruch der Studie	Zensierung
Beginn einer neuen Krebstherapie	Datum der letzten validen radiologischen Beurteilung vor oder zum Zeitpunkt der neuen Krebstherapie	Zensierung
Tod vor der ersten Krankheitsbewertung	Datum des Todes	Progressionsereignis
Tod zwischen zwei Visiten mit valider Beurteilung ^a	Datum des Todes	Progressionsereignis
Tod oder Krankheitsprogression nach mehr als einer verpassten aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertung ^b	Datum der letzten validen radiologischen Beurteilung vor verpassten Tumorbeurteilungen	Zensierung
Keine Tumorbeurteilung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn und innerhalb von zwei im Protokoll angegebenen Tumorbeurteilungen ab dem Randomisierungsdatum	Datum des Todes	Progressionsereignis
<p>a: Eine valide Tumorbeurteilung ist eine radiologische Beurteilung des CR, des PR, des SD, der non-CR/non-PR oder der PD wie durch die Prüffärzte festgelegt.</p> <p>b: Mehr als ein versäumter Besuch liegt vor, wenn die Zeitspanne zwischen der letzten Tumorbeurteilung und dem Tod oder der Erkrankung länger als D2 ist. D2 ist definiert als das Zweifache des im Protokoll festgelegten Intervalls zwischen den Tumorbeurteilungen plus dem im Protokoll vorgesehenen Zeitfenster zwischen den Beurteilungen. Da die Tumorbeurteilung in den ersten 6 Monaten alle 6 Wochen und danach alle 9 Wochen mit einem einwöchigen Zeitfenster vorgesehen ist, beträgt D2 12 Wochen + 1 Woche in den ersten 6 Monaten und 18 Wochen + 1 Woche danach.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (18)</p>		

Validität

Die Krankheitsprogression wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien festgestellt (17, 18).

Patientenrelevanz

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter kontroverser Diskussionen (23, 25-27). Dies gilt auch für das Plenum des G-BA, in dem unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunkts bestehen (26). Die Bedeutung des Endpunkts innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik ist jedoch unstrittig. Entsprechend empfiehlt die EMA den Einsatz des Endpunkts progressionsfreies Überleben in klinischen Studien, insbesondere bei Therapien, die als gut verträglich eingestuft werden, und betont den Einsatz dieses Endpunkts für die Bewertung der Nutzen-Risiko-Abwägung in der Krebstherapie (23).

Neben dem klar als patientenrelevant definierten Ereignis Tod ist auch eine Krankheitsprogression von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten. Bei Patienten im palliativen Setting, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, nimmt die Minimierung der Beeinträchtigung der Lebensweise des Patienten eine immer größere Rolle als Therapieziel ein. Ein verlängertes progressionsfreie Überleben impliziert für den Patienten eine Verhinderung der weiteren Krankheitsprogression und damit auch eine Verzögerung des Einsatzes von etwaigen Folgetherapien unter schlechten körperlichen Bedingungen mit möglichen starken Nebenwirkungen und eine damit einhergehende Verschlechterung der Lebensqualität.

Objektive Ansprechrates (ORR)

Operationalisierung

Der Endpunkt objektive Ansprechrates war in der Studie RATIONALE 302 definiert als der Anteil an Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) oder partielles Ansprechen (Partial Response, PR) zeigen, welches von den Prüfern gemäß RECIST-Kriterien in der Version 1.1 (RECIST v1.1) bewertet wurde (18). Zur Beurteilung der objektiven Ansprechrates wurde die Tumorbildgebung (CT mit oder ohne Kontrastmittel oder MRT) für das Screening ≤ 28 Tage vor Randomisierung herangezogen. Während der Studie erfolgte die radiologische Beurteilung des Tumoransprechens in den ersten sechs Monaten etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage) (19).

Validität

Die Erhebung der objektiven Ansprechrates zur Beurteilung des Tumoransprechens ist ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen in der Onkologie (24, 28). Die objektive Ansprechrates wird von der FDA als valider Wirksamkeitsendpunkt zur Erteilung der Zulassung herangezogen (25, 29).

Die objektive Ansprechrate wurde anhand RECIST v1.1 bewertet (24). Die Kategorien waren:

- Vollständiges Ansprechen (CR)
- Partielles Ansprechen (PR)
- Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease, SD)
- Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease, PD)
- Nicht auswertbar (Not Evaluable, NE)
- Nicht verfügbar (Not Available, NA)

Die Kategorie „NE“ umfasst Patienten, für die keine Tumorbeurteilung nach RECIST v1.1 möglich war. Die Kategorie „NA“ umfasst die Patienten, bei denen keine weitere Tumorbeurteilung nach der Tumorbeurteilung zur Baseline durchgeführt wurde, weil sie die Studie abgebrochen hatten oder ohne eine weitere Tumorbeurteilung nach der Tumorbeurteilung zur Baseline verstorben sind.

Nur Veränderungen des größten Durchmessers (eindimensionales Maß) der Tumorkläsionen werden bei den RECIST-Kriterien berücksichtigt. Um als messbare Erkrankung klassifiziert zu werden, muss eine Tumorkläsion die folgende minimale Größe aufweisen:

- 10 mm in der CT und in der MRT (nicht weniger als die doppelte Schichtdicke und mindestens 10 mm)
- 10 mm bei klinischer Untersuchung im Messschieber (wenn oberflächlich)
- 20 mm beim Röntgen der Brust (wenn die Tumorkläsion klar abgegrenzt und von einer belüfteten Lunge umgeben ist)

Um als pathologisch vergrößert und messbar zu gelten, muss ein Lymphknoten bei der CT-Untersuchung in der kurzen Achse ≥ 15 mm groß sein (es wird empfohlen, dass die Schichtdicke der CT-Untersuchung nicht mehr als 5 mm beträgt). Bei der Untersuchung zur Baseline und bei der Nachuntersuchung wird nur die kurze Achse gemessen und verfolgt.

Alle anderen Kläsionen (oder Krankheitsherde), einschließlich kleiner Kläsionen (längster Durchmesser ≥ 10 bis < 15 mm mit konventionellen Techniken oder < 10 mm mit Spiral-CT-Scan) gelten als nicht messbare Erkrankung. Leptomeningeale Erkrankungen, Aszites, Pleura- oder Perikarderguss, entzündliche Brusterkrankungen, lymphangitischer Befall von Haut oder Lunge, bei der körperlichen Untersuchung festgestellte abdominale Massen/abdominale Organomegalie, die mit reproduzierbaren bildgebenden Verfahren nicht messbar sind, gelten alle als nicht messbar.

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes. Die Analysen des Ansprechens basieren auf dem bestätigten Ansprechen. Für das im Dossier dargestellte bestätigte Ansprechen musste das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 nach mindestens vier Wochen bestätigt worden sein.

Patientenrelevanz

Die Krankheitsprogression ist häufig mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptome verbunden, was sich negativ auf den körperlichen und psychischen Zustand der Patienten auswirken kann (22, 30-32). Somit ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechraten abgebildet werden, einen positiven Einfluss auf die tumorassoziierten Symptome und daher direkten Nutzen für den Patienten haben (30-32). Neben der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome nehmen viele Patienten ein Tumoransprechen psychisch als positiv wahr (33).

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level (EQ-5D-5L) ist ein standardisiertes, patientenberichtetes Messinstrument zur Bewertung des Gesundheitszustands und besteht aus zwei Teilen. Das deskriptive EQ-5D-5L System setzt sich aus je einer Frage zu den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Aktivitäten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit zusammen (34).

Der zweite Teil umfasst eine visuelle Analogskala (VAS) mithilfe derer der Patient selbständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 („schlechstmöglicher Gesundheitszustand“) bis 100 („bestmöglicher Gesundheitszustand“) einordnet (18).

Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte innerhalb der Studie RATIONALE 302 zur Baseline, vor Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 oder bei der Visite am Ende der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat, und zum Safety Follow-Up. Eine Erhebung an Tag 1 des Zyklus 1 entfiel, wenn seit der Untersuchung zur Baseline weniger als sieben Tage vergangen sind. Nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (17, 18).

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der EQ-5D VAS als mittlere Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird dabei als Verschlechterung um eine MID von ≥ 15 Punkten, entsprechend 15 % der Skalenspannweite, definiert (20). Für das vorliegende Dossier wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte als Hauptanalyse herangezogen. MMRM-Analysen werden als ergänzende Auswertungen dargestellt.

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein weitverbreitetes und akzeptiertes Instrument zur standardisierten Erhebung des Gesundheitszustands durch die Patienten. Die EQ-5D VAS ist für die deutsche Bevölkerung validiert, wodurch eine objektive Interpretation der gewonnenen Ergebnisse gewährleistet werden kann (35, 36). Zudem wurde die Validität der EQ-5D VAS bereits in Nutzenbewertungsverfahren in onkologischen Indikationen, u. a. beim Ösophaguskarzinom oder Adenokarzinom des Magens, durch den G-BA bestätigt (z. B. Pembrolizumab, Nivolumab, Ramucirumab) (37-40).

Patientenrelevanz

Veränderungen in der EQ-5D VAS spiegeln sich direkt in den Symptomen und im Gesundheitszustand der Patienten wider. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (21).

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichteter spezifischer Fragebogen für onkologische Erkrankungen, der sowohl die Morbidität als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten erfasst (41, 42). Der EORTC QLQ-C30 besteht insgesamt aus 30 Fragen in Form von Multi-Item-Skalen und Einzel-Items, die wie folgt strukturiert sind:

- Eine Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand
- Fünf Funktionsskalen: kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion sowie soziale Funktion
- Drei Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen
- Sechs Einzel-Items: Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit sowie finanzielle Schwierigkeiten

Während die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand und die fünf Funktionsskalen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dienen, werden die drei Symptomskalen sowie die Einzel-Items der Nutzendimension Morbidität zugeordnet. Damit wird der Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA im Rahmen einer früheren Nutzenbewertung eines onkologischen Medikaments in der Indikation Ösophaguskarzinom gefolgt (43, 44). Das Einzel-Item „finanzielle Schwierigkeiten“ stellt kein Symptom dar und wird daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Beantwortung der Fragen zur Symptomatik sollen die Patienten ihre Symptome in der vorangegangenen Woche einschätzen und die Antwort jeweils auf einer Vier-Punkte-Skala dokumentieren. Dabei entspricht ein Wert von eins „überhaupt nicht“, ein Wert von zwei „wenig“, ein Wert von drei „mäßig“ und ein Wert von vier „sehr“. Die Multi-Item-Symptomskalen umfassen Fragstellungen zu Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen sowie Fatigue. Zu den Einzel-Items gehören Diarrhö, Verstopfung, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen schlechteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert (45).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte innerhalb der Studie RATIONALE 302 zur Baseline, vor Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 oder bei der Visite am Ende der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat, und zum Safety Follow-Up. Eine Erhebung an Tag 1 des Zyklus 1 entfiel, wenn seit der Untersuchung zur Baseline weniger als sieben Tage vergangen sind. Nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (17, 18).

Wie bei der EQ-5D VAS wird beim EORTC QLQ-C30 jede Auswertung als mittlere Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird dabei als Verschlechterung um eine MID von ≥ 10 Punkten definiert, welche auch vom G-BA herangezogen wird (46). Für das vorliegende Dossier wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte als Hauptanalyse herangezogen. MMRM-Analysen werden als ergänzende Auswertungen dargestellt.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein weitverbreitet eingesetzter und in verschiedenen Sprachen validierter Fragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Symptomlast (41). Für Responderanalysen wird eine MID von ≥ 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (47-49). Dieser Schwellenwert wurde sowohl in vergangenen als auch in aktuellen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (50-55). Gemäß IQWiG-Methodenpapier 7.0 kann zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Responderanalysen post hoc ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gewählt werden. Dieses Kriterium bildet die für die Patienten spürbaren Veränderungen hinreichend sicher und somit valide ab (20). Aufgrund des Aufbaus der EORTC Fragebögen stellt die Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten eine hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit der Responseschwelle von 15 % (15 Punkte) gemäß des G-BA dar, so dass für EORTC Fragebögen weiterhin Auswertungen mit dem Responsekriterium 10 Punkte darzustellen sind (46, 56).

Patientenrelevanz

Krankheitsbedingte Symptome stellen für Patienten eine große Belastung dar. Mithilfe der Symptomskalen bzw. Einzel-Items des EORTC QLQ-C30 kann die Symptomatik der Erkrankung aus Sicht des Patienten berichtet und ausgewertet werden. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (21).

EORTC QLQ-OES18

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-OES18 ist ein patientenberichtetes, krankheitsspezifisches Ergänzungsmodul zum generischen EORTC QLQ-C30 Fragebogen für Patienten mit Ösophaguskarzinom. Der EORTC QLQ-OES18 besteht aus insgesamt 18 Fragen, die wie folgt strukturiert sind:

- Vier Multi-Item-Skalen mit insgesamt zwölf Fragen: Dysphagie, Einschränkungen beim Essen, Schmerzen sowie Reflux
- Sechs Einzel-Items: Würgereiz beim Schlucken, Mundtrockenheit, Speichelschlucken, Sprechen, Husten sowie Geschmacksstörungen

Die Bewertung der Items erfolgt auf einer Skala von eins („nicht auftretend“) bis vier („sehr stark auftretend“). Die Rohwerte werden mit Hilfe einer linearen Transformation standardisiert, so dass Werte in einem Bereich von 0 bis 100 vorliegen. Ein höherer Punktwert bedeutet ein schlechteres Patientenempfinden (45, 49).

Die Erhebung des EORTC QLQ-OES18 erfolgte innerhalb der Studie RATIONALE 302 zur Baseline, vor der Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 oder bei der Visite am Ende der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat, und zum Safety Follow-Up. Eine Erhebung an Tag 1 des Zyklus 1 entfiel, wenn seit der Untersuchung zur Baseline weniger als sieben Tage vergangen waren. Nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (17, 18).

Im vorliegenden Dossier wird jede Auswertung für den EORTC QLQ-OES18 als mittlere Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird dabei als Verschlechterung um eine MID von ≥ 10 Punkten definiert, welche auch vom G-BA herangezogen wird (46). Für das vorliegende Dossier wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte als Hauptanalyse herangezogen. MMRM-Analysen werden als ergänzende Auswertungen dargestellt.

Validität

Anhand des EORTC QLQ-OES18 Fragebogens, einem Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30, werden die typischen mit einem Ösophaguskarzinom assoziierten Symptome erhoben (57). In der Indikation Ösophaguskarzinom wurde der EORTC QLQ-OES18 Fragebogen bereits validiert (58) und in der Nutzendimension Morbidität in einem vorherigen Verfahren eines Arzneimittels zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen (38). Analog zum EORTC QLQ-C30 wird bei Responderanalysen eine MID von ≥ 10 Punkten als klinisch relevant angesehen.

Patientenrelevanz

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Im Fall von Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus führen die Symptome, insbesondere das Leitsymptom Dysphagie, dabei zu einem erheblichen Leidensdruck, der eine Einschränkung der Lebensqualität bedingt (59). Entsprechend ist die Verbesserung der erkrankungsspezifischen Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-OES18, gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (21, 38).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Operationalisierung

Mithilfe des EORTC QLQ-C30 kann in onkologischen Indikationen die gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet werden. In dieser Nutzendimension umfasst der EORTC QLQ-C30 neben der Fragestellung zum allgemeinen Gesundheitszustand auch fünf Funktionsskalen zur Rollenfunktion, emotionalen Funktion, physischen Funktion, sozialen Funktion und kognitiven Funktion (41, 42).

Bei der Beantwortung der Fragen sollen die Patienten den wahrgenommenen Gesundheitszustand der vorausgegangenen Woche einschätzen. Für die entsprechenden Funktionsskalen werden die Fragen basierend auf einer Skala mit den Werten eins bis vier ausgewertet. Wie bei den Symptomskalen entspricht ein Wert von eins „überhaupt nicht“, ein Wert von zwei „wenig“, ein Wert von drei „mäßig“ und ein Wert von vier „sehr“. Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wird eine siebenstufige Skala von eins („sehr schlecht“) bis sieben („ausgezeichnet“) herangezogen. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt. Im Gegensatz zu den Symptomskalen entspricht ein höherer Score einer besseren Alltagsfunktionalität bzw. einem besseren Gesundheitszustand und einer höheren Lebensqualität (45).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte innerhalb der Studie RATIONALE 302 zur Baseline, vor Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 oder bei der Visite am Ende der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat, und zum Safety Follow-Up. Eine Erhebung an Tag 1 des Zyklus 1 entfiel, wenn seit der Untersuchung zur Baseline weniger als sieben Tage vergangen waren. Nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (17, 18).

Im vorliegenden Dossier wird jede Auswertung für den EORTC QLQ-C30 als mittlere Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird dabei als Verschlechterung um eine MID von ≥ 10 Punkten definiert, welche auch vom G-BA herangezogen wird (46). Für das vorliegende Dossier wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte als Hauptanalyse herangezogen. MMRM-Analysen werden als ergänzende Auswertungen dargestellt.

Validität

Die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 sowie die Bewertung der klinisch relevanten Schwellenwerte bei Responderanalysen sind im Abschnitt Morbidität für die Erhebung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt und gelten ebenso für die Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Indikationen etabliertes und validiertes Messinstrument. Der G-BA hat in einem vorausgegangenem Nutzenbewertungsverfahren zum Ösophaguskarzinom die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (38). Er wurde zudem in Studien in der Indikation Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (60-63) sowie in anderen onkologischen Indikationen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt und ist hierfür validiert (64-69).

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt das körperliche und psychische Wohlbefinden von Patienten im Krankheitskontext wider und stellt somit einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar (70). Gemäß IQWiG sowie der AM-NutzenV ist die Erhebung der Lebensqualität ein unbestrittener patientenrelevanter Endpunkt einer klinischen Untersuchung (20).

Sicherheit

Operationalisierung

In der Studie RATIONALE 302 erfolgte die Erhebung von UE und SUE durch den Prüfarzt. Gemäß Studienprotokoll ist ein UE definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborergebnisses), Symptom oder Erkrankung (neu oder verschlimmert), das zeitlich mit der Anwendung eines Studienmedikaments zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht oder nicht (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) (17). Die Krankheitsprogression einschließlich eines tödlichen Verlaufs, die in dieser Studienpopulation erwartet und als Wirksamkeitsendpunkt gemessen wurde, sollte nicht als UE berichtet werden. Anstelle dessen wurden Symptome, Anzeichen oder klinische Folgeerscheinungen, die aus der Krankheitsprogression resultieren, als UE berichtet (17).

Als TEAE waren in der Studie RATIONALE 302 UE definiert, die einen Startzeitpunkt oder eine Verschlechterung des Schweregrads gegenüber Baseline bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Einleitung einer neuen Krebstherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, hatten (17). Nur SUE sollten auch dann gemeldet werden, wenn sie bereits vor der Verabreichung der Studienmedikation, aber nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, auftraten. Darüber hinaus sollten alle SUE, von denen der Prüfarzt Kenntnis hatte und für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation denkbar war, unabhängig von der Zeit seit der letzten Dosis der Behandlung bis zum Tod des Patienten, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-Up, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben werden (17). Des Weiteren sollten durch den Prüfarzt als potenziell immunvermittelt gewertete UE als solche klassifiziert und nach Ausschluss alternativer Ursachen bis 90 Tage nach Beendigung der Behandlung identifiziert werden (17). Dabei erfolgte die Einstufung immunvermittelter UE gemäß des Studienberichts (19).

Die Kodierung der UE wurde entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.0 und Einteilung entsprechend National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03 durchgeführt (17-19).

UE, welche bei einem Patienten mehrfach aufgetreten sind, wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad nach CTCAE Version 4.03 innerhalb einer SOC und eines PT gezählt (17).

Toxizitäten, die nicht in den CTCAE-Kriterien aufgeführt sind, wurden wie folgt definiert (17, 19):

- Grad 1: Mild; asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht angezeigt.
- Grad 2: Moderat; minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Grad 3: Schwer oder medizinisch bedeutsam; aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung bei Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Grad 4: Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt.
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit UE.

UE mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad ≥ 3 wurden als schwere UE definiert.

Im vorliegenden Dossier werden folgende Analysen zur Sicherheit dargestellt:

- UE unabhängig vom Schweregrad
- SUE
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- UE von besonderem Interesse (Gesamtraten, nicht schwer (CTCAE-Grad ≤ 2), schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend)
- UE unabhängig vom Schweregrad, SUE sowie UE nach Schweregrad dargestellt nach SOC/PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. Dabei wurde entsprechend die konservativste Schwelle ausgewählt.

In der Studie RATIONALE 302 wurde ein SUE als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis auftritt, wie folgt definiert (17):

- Führt zum Tode
- Ist lebensbedrohlich
- Erfordert einen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- Führt zu Behinderung/Invalidität
- Ist eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler
- Wird vom Prüfarzt nach medizinischem Ermessen als signifikantes medizinisches UE eingestuft, wenn es z. B. den Patienten gefährdet, oder einen medizinischen/chirurgischen Eingriff erfordert, um eines der oben aufgeführten Ergebnisse zu verhindern

Als UE von besonderem Interesse wurden folgende UE eingeschlossen:

- Infusionsbedingte UE
- Immunvermittelte UE

Infusionsbedingte UE umfassten gemäß Studienprotokoll die Ereignisse Fieber, Schüttelfrost/Rigor, Übelkeit, Pruritus, Angioödem, Hypotonie, Kopfschmerz, Bronchospasmus, Urtikaria, Ausschlag, Erbrechen, Myalgie, Schwindelgefühl oder Hypertonie. Schwere infusionsbedingte UE umfassten das akute Atemnotsyndrom, Myokardinfarkt, Kammerflimmern und kardiogener Schock (17). Im vorliegenden Dossier wird die Gesamtrate der infusionsbedingten UE präsentiert.

Als immunvermittelte UE wurden Ereignisse folgenden Kategorien zugeordnet: Nebenniereninsuffizienz, Anämie, Kolitis, Hepatitis, Hyperthyreose, Hypothyreose, Myokarditis, Myositis/Rhabdomyolyse, Nephritis und Nierenfunktionsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen, Pankreatitis, Hypophysenfunktionsstörung, Pneumonitis, unerwünschte Hautreaktionen, Thrombozytopenie, Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1 sowie andere immunvermittelte Reaktionen (18). Im vorliegenden Dossier wird die Gesamtrate der immunvermittelten UE präsentiert.

Validität

Die Erfassung sowie Auswertung der UE und deren Schweregrade ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (gute klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP), International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E6) berichtet (71). In der Studie RATIONALE 302 erfolgte die Erfassung und Kodierung gemäß internationalem Standard (MedDRA Version 25.0 oder höher, CTCAE Version 4.03) (18). Insgesamt sind die Erfassung und Auswertung von UE somit valide.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Arzneimittels ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und das Vermeiden von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (21). Auch durch das IQWiG und die Verfo des G-BA (§ 3 Abs. 1 des 5. Kapitels) werden UE als patientenrelevant eingestuft (2, 20).

Analysepopulationen

Gesamtpopulation

Die Gesamtpopulation umfasst alle Patienten. Die Wahl der Therapie nach Maßgabe des Arztes wurde sowohl für den Tislelizumab- als auch für den ICC-Studienarm vor der Randomisierung dokumentiert und die ICC-Option als Stratifizierungsfaktor herangezogen, um einen unverzerrten randomisierten Vergleich zu gewährleisten (18).

Subpopulation ohne Irinotecan

Die Subpopulation ohne Irinotecan umfasst alle Patienten, mit Ausnahme derjenigen, die zur Baseline die ICC-Option Irinotecan erhalten haben bzw. vor Randomisierung in den Tislelizumab-Studienarm für die ICC-Option Irinotecan in Frage kamen. Die Wahl der Therapie nach Maßgabe des Arztes wurde sowohl für den Tislelizumab- als auch für den ICC-Studienarm vor der Randomisierung dokumentiert und die ICC-Option als Stratifizierungsfaktor herangezogen, um einen unverzerrten randomisierten Vergleich zu gewährleisten (18). Somit wird die Randomisierung durch den Zuschnitt der Population auf eine Subpopulation ohne Irinotecan nicht aufgebrochen.

Analysesets

ITT-Analyseset

Das Intention-To-Treat (ITT)-Analyseset umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. Gemäß dem ITT-Prinzip wurden die Patienten entsprechend ihrer Randomisierung ausgewertet. Patienten, die vor der Randomisierung verstorben waren und dennoch in die Studie randomisiert wurden, wurden aus dem ITT-Analyseset ausgeschlossen (18).

Safety-Analyseset

Das Safety-Analyseset umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden in den jeweiligen Studienarm eingeschlossen, die der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation entspricht. Das Safety-Analyseset wurde für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte herangezogen (18).

Analysezeitpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen drei Datenschnitte vor:

- Der erste Datenschnitt zum 01.12.2020 stellt die präspezifizierte finale Analyse für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen dar. Die finale Analyse wurde protokollgemäß durchgeführt, nachdem 410 Todesfälle im ITT-Analyseset eingetreten waren.
- Es existiert ein 120 Tage-Safety-Update mit Datenschnitt am 01.06.2021, das im Zuge des US-amerikanischen Zulassungsprozesses von der FDA regelhaft angefordert wurde.
- Der finale Datenschnitt zum 28.12.2022 umfasst die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte, und wurde der EMA vorgelegt (1). Die Datenbankschließung (außer Pharmakokinetik und Anti-Drug-Antikörper) für diesen Datenschnitt erfolgte am 13.02.2023. Das endgültige Datum der Datenbankschließung (Pharmakokinetik und Anti-Drug-Antikörper) war am 22.03.2023. Der Datenschnitt vom 28.12.2022 wird als Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (19).

Statistische Methodik zur Auswertung der Endpunkte

Auswertung von Ereigniszeitanalysen

Für Ereigniszeitanalysen werden tabellarisch die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm angegeben. Die mediane Zeit bis zum Ereignis inklusive (inkl.) des 95 %-KI (konstruiert nach der Brookmeyer-Crowley-Methode) wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Das HR als Maß für den Behandlungseffekt zwischen Tislelizumab und ICC wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach ICC-Option (Gesamtpopulation: Docetaxel vs. Paclitaxel vs. Irinotecan; Subpopulation ohne Irinotecan: Docetaxel vs. Paclitaxel) und ECOG-PS (0 vs. 1) wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt.

Für das vorliegende Dossier wurden Patienten, die keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcome, PRO) zur Baseline hatten, oder solche, die zwar eine Erhebung des Fragebogens zur Baseline, aber keine nachfolgende Erhebung aufwiesen, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE wurde definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum des ersten Auftretens dieses UE. Wenn kein UE auftrat, wurde zum ersten der folgenden Zeitpunkte zensiert: Ende der Behandlungsphase zuzüglich 30 Tage, Eintritt des Todes, Beginn einer neuen Krebstherapie, Datenschnitt, Zeitpunkt des Lost to Follow-Up oder Widerruf der Einverständniserklärung.

Auswertung binärer Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für binäre Analysen zeigt die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm. Der Behandlungseffekt wurde durch das Odds Ratio (OR), das RR und die Risikodifferenz (RD) mit 95 %-KI und p-Wert abgebildet. Für das OR und das RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Die RD wurde nach der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und den Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Die Stratifizierung erfolgte gemäß den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests berechnet, stratifiziert nach ICC-Option (Gesamtpopulation: Docetaxel vs. Paclitaxel vs. Irinotecan; Subpopulation ohne Irinotecan: Docetaxel vs. Paclitaxel) und ECOG-PS (0 vs. 1). Falls in beiden Studienarmen keine Ereignisse aufgetreten sind, wurden keine Schätzer berechnet.

Auswertung kontinuierlicher Endpunkte

Die Veränderung zur Baseline wurde basierend auf einem MMRM analysiert. Das Modell berücksichtigt die Behandlung, die Visite, die Interaktion von Behandlung und Visite, den Baselinewert und die Stratifizierungsfaktoren, ECOG-PS (0 vs. 1) zur Baseline und die ICC-Option (Gesamtpopulation: Docetaxel vs. Paclitaxel vs. Irinotecan; Subpopulation ohne Irinotecan: Docetaxel vs. Paclitaxel) als Kovariaten. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix auf Patientenebene verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Die Visiten zum Ende der Behandlung sowie zum Safety Follow-Up wurden nicht in das MMRM-Modell eingeschlossen. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen wurden als Least-Square-Means inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI zu jeder Visite berechnet. Auch der Behandlungseffekt inkl. des 95 %-KI aus dem MMRM wurde ermittelt. Die Effektgröße wurde mittels Hedges' g berechnet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines Zweistichproben-t-Tests berechnet, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt von Null abweicht.

Deskriptive Auswertung

Binäre Endpunkte sowie Endpunkte mit Ereigniszeitanalysen wurden mittels relativer und absoluter Häufigkeit, sowie kontinuierliche Endpunkte mittels Anzahl an Patienten (N), Mittelwert \pm Standardabweichung (Standard Deviation, SD) dargestellt.

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den 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 der 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 verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ 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.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Nicht zutreffend.

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.

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.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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-Regressionen 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.9).

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 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. 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.

Zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen wurden Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

Es wurden gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 nur dann Analysen zu Subgruppenmerkmalen durchgeführt, wenn die jeweilige Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Daten und Ereigniszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (20).

Die Bewertung von potenziellen Effektmodifikationen erfolgte mithilfe eines Interaktionstests. Subgruppen, bei denen statistisch signifikant unterschiedliche Effekte (p-Wert des Interaktionstests < 0,05) vorliegen, werden in Abschnitt 4.3.1.3.9 detailliert dargestellt (20). Die übrigen Ergebnisse werden in Anhang 4-G abgelegt.

Der Interaktions-p-Wert für Endpunkte, deren Auswertung auf Ereigniszeitanalysen beruht, wurde für die Gesamtpopulation und die zugeschnittene Subpopulation ohne Irinotecan mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt. Für Endpunkte, die sowohl mittels Ereigniszeitanalyse als auch supportiv mittels MMRM ausgewertet wurden, werden die Subgruppenanalysen ausschließlich für die Ereigniszeitanalysen dargestellt.

Für binäre Analysen basiert der Interaktions-p-Wert auf dem Breslow-Day-Test, um auf Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.

Hinsichtlich der Analysen der UE auf Ebene der SOC und PT wurden Subgruppenanalysen ausschließlich dann durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis der Hauptanalyse auf Basis der gesamten Analysepopulation statistisch signifikant war.

In der Studie RATIONALE 302 waren die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppen nur für das Gesamtüberleben präspezifiziert (17, 18). Im vorliegenden Dossier werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die in Tabelle 4-4 dargestellten Subgruppen auf mögliche Effektmodifikationen hin untersucht.

Tabelle 4-4: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie RATIONALE 302

Subgruppe	Ausprägung
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Weiblich Männlich
ECOG-PS	0 1
Raucherstatus	Ehemals oder derzeitig Nie
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) ^a	Docetaxel Paclitaxel Irinotecan
Geografische Region: Asien vs. Europa/Nordamerika	Asien Europa/Nordamerika

Subgruppe	Ausprägung
Geografische Region: Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Asien (ohne Japan) Japan Europa/Nordamerika
Abstammung	Asiatisch und andere Kaukasisch
PD-L1-Expression in Tumorzellen	TAP-Score \geq 10 % TAP-Score < 10 % Fehlend
<p>a: Für die Subpopulation ohne Irinotecan werden für die Subgruppe Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) nur die Ausprägungen Docetaxel vs. Paclitaxel analysiert. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (17, 18)</p>	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Nicht zutreffend.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RATIONALE 302 BGB-A317-302 NCT03430843	Ja	Ja	Abgeschlossen	1/2018 – 12/2022 <u>1. Datenschnitt (finale Analyse)^a</u> : 01.12.2020 <u>2. Datenschnitt (120 Tage-Safety-Update)^b</u> : 01.06.2021 <u>3. Datenschnitt (Studienabschluss)^c</u> : 28.12.2022	<u>Studienarm A:</u> Tislelizumab <u>Studienarm B:</u> ICC (Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan)
<p>a: Präspezifizierte finale Analyse nach 410 Todesfällen im ITT-Analyseset. b: Von der FDA geforderter Datenschnitt. c: Von der EMA geforderter Datenschnitt für die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie am 28.12.2022 abgeschlossen hat. Die Datenbankschließung (außer Pharmakokinetik und Anti-Drug-Antikörper) für diesen Datenschnitt erfolgte am 13.02.2023. Das endgültige Datum der Datenbankschließung (Pharmakokinetik und Anti-Drug-Antikörper) war am 22.03.2023. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 21.10.2024

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

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.

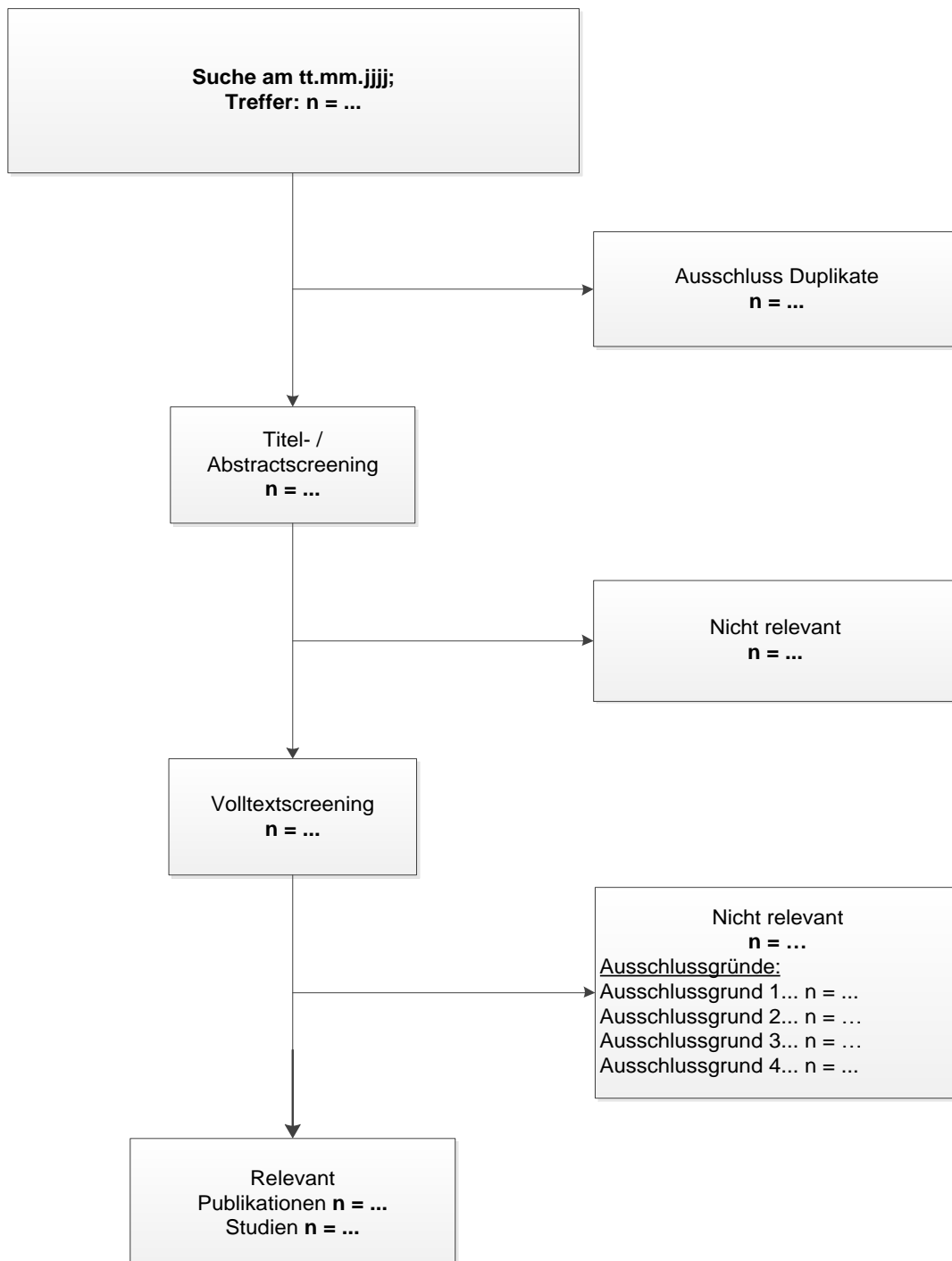


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

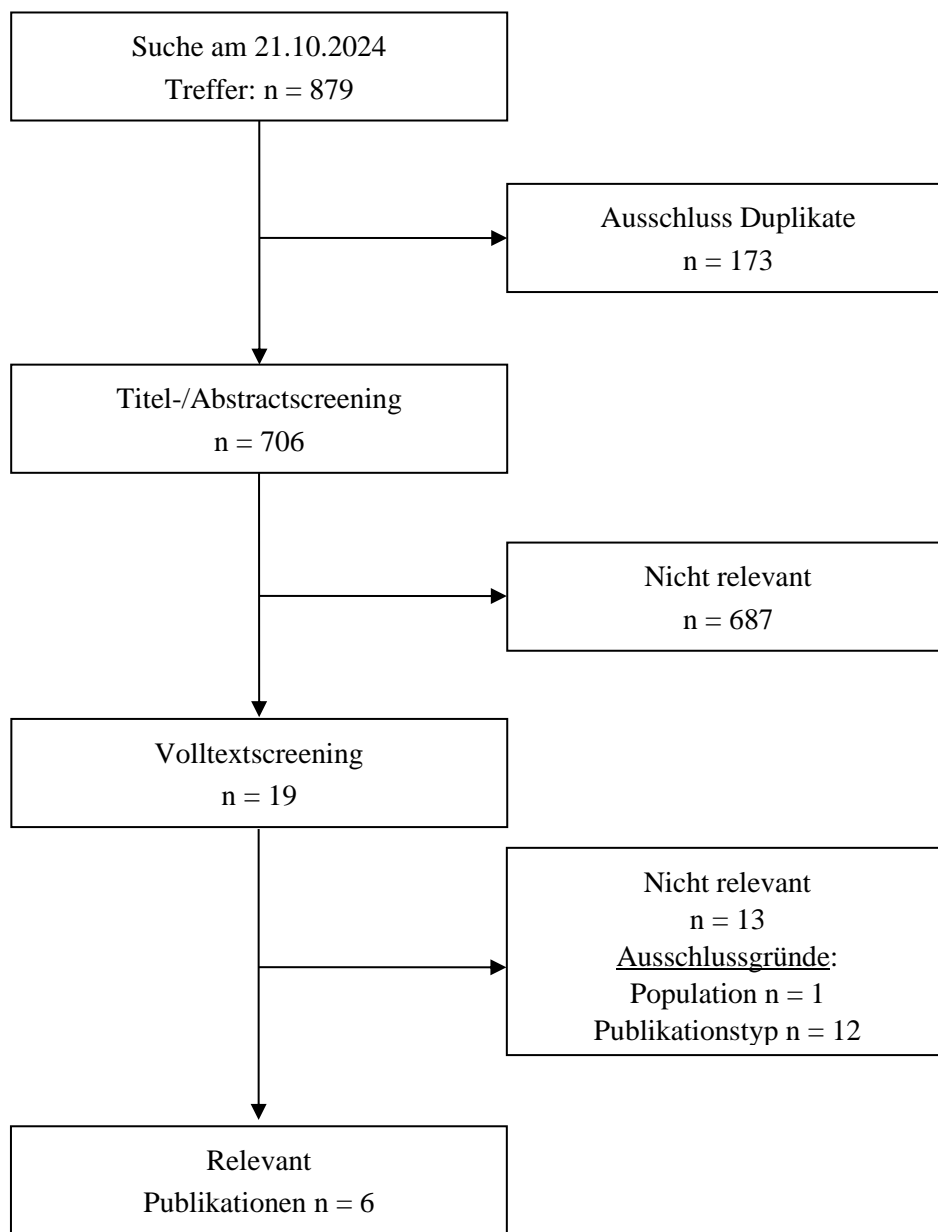


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE und das CCTR. Die Suche wurde am 21.10.2024 durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Insgesamt wurden 879 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 706 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Über dieses systematische Vorgehen wurden sechs relevante Treffer identifiziert. Dabei handelt es sich um die Publikationen von Shen et al. 2022 (72), Van Cutsem et al. 2022 (73), Ajani et al. 2024 (74), Hara et al. 2024 (75) und Kim et al. 2024 (76) zur Studie RATIONALE 302 sowie um ein Erratum zu Shen et al. 2024 (77).

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm Abbildung 4-2 dokumentiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-5) 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.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
RATIONALE 302	Clinicaltrials.gov (NCT03430843) (78) EU-CTR (EudraCT 2017-003699-30) (79) ICTRP (NCT03430843) (80) ICTRP (EU-CTR2017-003699-30-DE) (81)	Ja	Ja	Abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Liste der relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (Tabelle 4-7) ist der 21.10.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Stand der Liste der relevanten Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Tabelle 4-8) ist der 21.10.2024.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
RATIONALE 302	Ja	Ja	Nein	Ja (19, 82, 83)	Clinicaltrials.gov (NCT03430843) (78) EU-CTR (EudraCT 2017-003699-30) (79) ICTRP (NCT03430843) (80) ICTRP (EU-CTR2017-003699-30-DE) (81)	Ja (72-77)
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. 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 4-10: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RATIONALE 302	RCT, Open-Label, parallel, global, multizentrisch, Phase-III-Studie mit 1:1-Randomisierung in die Studienarme Tislelizumab oder ICC ^a	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger systemischer Therapie	<u>Studienarm A</u> Tislelizumab (n = 256) <u>Studienarm B</u> ICC ^a (n = 256)	<u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Randomisierung <u>Behandlung:</u> 3-Wochen-Zyklen bis zur Krankheitsprogression ^b , dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder der Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien ^c <u>Safety Follow-Up</u> ^d : Visite 30 (± 7) Tage nach Absetzen der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat <u>Survival Follow-Up:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben^e • Informationen zu weiterer Krebstherapie^e • Tumorbeurteilung^f 	<u>Studienort</u> 132 Studienzentren in 11 Ländern bzw. Regionen (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Korea, China, Spanien, Taiwan, UK, USA) <u>Studienzeitraum</u> 1/2018 – 12/2022 Die Studie wurde beendet.	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • ORR • EQ-5D VAS • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-OES18 • UE

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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
				<p><u>1. Datenschnitt (finale Analyse)^g:</u> 01.12.2020</p> <p><u>2. Datenschnitt (120 Tage-Safety- Update)^h:</u> 01.06.2021</p> <p><u>3. Datenschnitt (Studienabschluss)ⁱ:</u> 28.12.2022</p>			
<p>a: Die Patienten erhielten entweder Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan nach Maßgabe des Arztes. Die Wahl der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes erfolgte vor der Randomisierung.</p> <p>b: Patienten, die für Tislelizumab randomisiert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes unter den im Prüfplan festgelegten Bedingungen über die Krankheitsprogression hinaus behandelt werden.</p> <p>c: Andere Kriterien zum Behandlungsabbruch umfassten: Widerruf der Einverständniserklärung, jeder medizinische Zustand, der bei weiterer Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, eine Entscheidung zum Abbruch der Studienteilnahme durch den Prüfarzt oder Sponsor, wenn dies ihrer Meinung nach das Beste für den Patienten war und fehlende Compliance des Patienten.</p> <p>d: Die Visite zum Ende der Behandlung konnte mit der Safety Follow-Up-Visite kombiniert werden, sofern erstere 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Studienbehandlung erfolgte. Die Bewertungen für beide Visiten mussten durchgeführt werden. Darüber hinaus wurden die Patienten 60 Tage (± 14 Tage) und 90 Tage (± 14 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation telefonisch zur Beurteilung immunvermittelter UE und zu Begleitmedikationen, die beispielsweise mit immunvermittelten UE oder einer neuen Krebstherapie im Zusammenhang stehen, kontaktiert, unabhängig davon, ob der Patient eine neue Krebstherapie begonnen hatte oder nicht. Bestand bei diesen telefonischen Nachsorgeterminen der Verdacht auf ein immunvermitteltes UE, wurde eine außerplanmäßige Visite durch den Prüfarzt zur weiteren Beurteilung veranlasst, falls eine weitere Untersuchung angezeigt war.</p> <p>e: Die Abfrage zum Überleben und der Einnahme von weiteren Krebstherapien nach Beendigung der Studienmedikation erfolgte 4 Wochen (± 7 Tage) nach der Safety Follow-Up-Visite, danach monatlich bis zum Eintritt des Todes, Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p>							

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>f: Die Bewertung des Tumors wurde bei Patienten, die aus anderen Gründen (z. B. Toxizität) als einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression oder Tod die Studienmedikation abbrechen, fortgesetzt bis zum Beginn einer neuen Krebstherapie, bis zum radiologisch bestätigten Progress, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, bis zum Lost to Follow-Up, bis zum Tod oder bis zum Abschluss der Studie, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Die Bewertung des Tumors erfolgte dabei weiterhin in den festgelegten Intervallen, d. h. alle 6 Wochen (± 7 Tage) für 6 Monate und dann alle 9 Wochen (± 7 Tage) nach der letzten Bewertung. Erfolgte der letzte Tumorscan innerhalb von 6 Wochen vor Abbruch der Studienmedikation, war bei Abbruch der Studienmedikation kein zusätzlicher Tumorscan erforderlich.</p> <p>g: Präspezifizierte finale Analyse, für die ca. 400 Todesfälle im ITT-Analyseset erforderlich waren, um für das Gesamtüberleben eine Überlegenheit von Tislelizumab gegenüber der ICC zu zeigen. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts sind 410 Todesfälle im ITT-Analyseset eingetreten.</p> <p>h: Von der FDA geforderter Datenschnitt.</p> <p>i: Von der EMA geforderter Datenschnitt für die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hat. Die Datenbankschließung (außer Pharmakokinetik und Anti-Drug-Antikörper) für diesen Datenschnitt erfolgte am 13.02.2023. Das endgültige Datum der Datenbankschließung (Pharmakokinetik und Anti-Drug-Antikörper) war am 22.03.2023.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (17-19)</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab (Studienarm A)	ICC (Studienarm B)	Ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
RATIONALE 302	200 mg i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus	<u>Paclitaxel:</u> 135 – 175 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen- Zyklus ^a oder <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus ^b oder <u>Irinotecan:</u> 125 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 eines 3-Wochen-Zyklus	<u>Vorbehandlung Tislelizumab:</u> Nicht zutreffend <u>Vorbehandlung ICC:</u> Vorbehandlungen wurden gemäß dem lokalen Therapiestandard verabreicht. Folgende Vorbehandlungsschemata wurden empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel: Kortikosteroid, H₁- oder H₂-Rezeptorantagonist, Antiemetikum^c • Docetaxel: Kortikosteroid^d • Irinotecan: Atropin, Antiemetika^e <u>Begleitmedikation und -therapien:</u> Die meisten Begleitmedikamente und -therapien waren erlaubt, wenn sie nach Ermessen des Prüfarztes für die unterstützende Behandlung oder das Wohlbefinden notwendig waren (Tabelle 4-12). Eine Liste, der in der RATIONALE 302 verwendeten Begleittherapien und vorherigen Medikationen, kann für die Gesamtpopulation dem CSR und für die Subpopulation ohne Irinotecan Anhang 4-G entnommen werden.
<p>a: Paclitaxel durfte auch in einer Dosierung von 80 – 100 mg/m² KOF nach einem wöchentlichen Schema gemäß den lokalen oder länderspezifischen Leitlinien verabreicht werden. In Japan wurde Paclitaxel in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 gegeben, gefolgt von einer 1-wöchigen Pause.</p> <p>b: In Japan wurde Docetaxel in einer Dosierung von 70 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus gegeben.</p> <p>c: Zur Vorbehandlung wurde ein Kortikosteroid 6 – 12 Stunden bei oraler Applikation bzw. 30 – 60 Minuten bei i. v. Applikation vor Paclitaxel-Gabe empfohlen. Ein Antiemetikum sollte 30 – 120 Minuten vor Paclitaxel-Gabe verabreicht werden.</p> <p>d: Zur Vorbehandlung wurde die Gabe eines Kortikosteroids in oraler Darreichungsform für 3 Tage vor der Docetaxel-Gabe empfohlen.</p> <p>e: Zur Vorbehandlung wurden Atropin und Antiemetika am Tag der Irinotecan-Gabe empfohlen.</p> <p>f: Alle Begleittherapien wurden im eCRF dokumentiert inkl. aller verschreibungspflichtigen oder frei verkäuflichen Arzneimittel, pflanzlichen Ergänzungsmittel und i. v. Medikamente und Flüssigkeiten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (17-19)</p>			

Tabelle 4-12: Vorgaben zu Begleittherapien in der Studie RATIONALE 302

Vorgabe	Begleittherapien ^a
Erlaubte Begleittherapien	<ul style="list-style-type: none"> • Antiemetika, Antidiarrhoika, Schmerzmittel und Ernährungsunterstützung • Systemische Kortikosteroide zur Behandlung von immunvermittelten UE mussten über den Zeitraum von 1 Monat ausgeschlichen werden und vor der nächsten Verabreichung von Tislelizumab eine nicht-immunsuppressive Dosierung (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) erreichen. Die kurzfristige Gabe von Steroiden als prophylaktische Behandlung war zulässig. Für Patienten des ICC-Studienarms war eine Vorbehandlung mit Steroiden zulässig • Patienten mit aktiver Hepatitis B (detektierbare HBsAg oder HBV-DNA) zur Baseline mussten eine Behandlung 2 Wochen vor Randomisierung oder der ersten Dosis begonnen haben und bis 6 Monate nach der letzten Dosis fortsetzen. • Patienten, die beim Screening eine Therapie gegen Hepatitis C erhielten und detektierbare HCV-RNA zur Baseline aufwiesen, sollten eine kontinuierliche effektive antivirale Therapie während der Studie fortsetzen. Eine Interferon-basierte Therapie gegen HBV oder HCV war während der Studie nicht gestattet. • Hormonersatztherapien und unterstützende Maßnahmen konnten fortgesetzt werden, sofern die Einnahme vor dem Studieneinschluss begonnen hatte. • Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen waren zulässig, sofern ihre Einnahme vor dem Studieneinschluss begonnen hatte und in einer stabilen Dosis erfolgte. Bisphosphonate zur Behandlung nicht-maligner Indikationen waren während der Studie gestattet. • Palliative Strahlentherapie war nur zur Schmerzkontrolle oder Prophylaxe von Knochenbrüchen an Stellen mit Knochenerkrankung, die zur Baseline vorhanden waren, erlaubt. Zusätzlich waren eine palliative Strahlentherapie oder andere fokale ablative Therapien für Nicht-Zielläsionen der Erkrankung bei klinischer Indikation nach Ermessen des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor gestattet.
Nicht erlaubte Begleittherapien zum Zeitpunkt des Screenings sowie während der Behandlung mit Tislelizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppressive Wirkstoffe (außer zur Behandlung arzneimittelbezogener UE) • Systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag (Prednison oder ein Äquivalent) außer zur Behandlung oder Kontrolle arzneimittelbezogener UE oder zur kurzfristigen prophylaktischen Behandlung • Lebendimpfstoffe (zwischen ≤ 28 Tagen vor Randomisierung und 60 Tagen nach der letzten Tislelizumab-Dosis) • Pflanzliche Heilmittel mit immunstimulierenden Eigenschaften (z. B. Mistelextrakt) oder die, die Funktion der Leber oder anderer wichtiger Organe beeinträchtigen können (z. B. Hypericin)
Nicht erlaubte Begleittherapien während der Behandlung mit Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan	<ul style="list-style-type: none"> • Vorsicht war geboten beim Einsatz von CYP2C8- und CYP3A4-Substraten, -Inhibitoren oder -Induktoren bei gleichzeitiger Gabe von Paclitaxel. Der Einsatz starker CYP3A4-Inhibitoren bei gleichzeitiger Gabe von Docetaxel sollte vermieden werden. Starke CYP3A4-Induktoren sowie starke CYP3A4-Inhibitoren und UGT1A12-Inhibitoren durften nicht mit Irinotecan verabreicht werden, es sei denn, es fehlten therapeutische Alternativen.

Vorgabe	Begleittherapien ^a
Nicht erlaubte Begleittherapien zum Zeitpunkt des Screenings sowie während der gesamten Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> Jede begleitende antineoplastische Therapie (z. B. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie oder Standard- oder Prüfpräparate (inkl. chinesischer pflanzlicher Arzneimittel und chinesischer Patentarzneimittel) zur Behandlung von Krebs) Intensive Strahlentherapie (außer lokale oder palliative Strahlentherapie; siehe erlaubte Begleittherapien)
Weitere Anforderungen	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgische Eingriffe, die während der Studie nötig waren, wurden als Behandlung eines UE berichtet. Geplante Eingriffe wurden im entsprechenden eCRF berichtet. Alkohol- oder Drogenmissbrauch waren während der Studie untersagt
<p>a: Alle Begleittherapien wurden im eCRF dokumentiert inkl. aller verschreibungspflichtigen oder frei verkäuflichen Arzneimittel, pflanzlichen Ergänzungsmittel und i. v. Medikamente und Flüssigkeiten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (17-19)</p>	

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Analyseset)

Parameter	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)				
Demografische Patientencharakteristika				
Alter (in Jahren)				
n	256	256	139	138
MW (SD)	61,8 (8,41)	61,8 (8,02)	62,1 (9,10)	62,9 (8,42)
Median (Min; Max)	62,5 (40; 86)	63,0 (35; 81)	63,0 (40; 83)	64,0 (35; 81)
Altersgruppen (n (%))				
< 65 Jahre	152 (59,4)	158 (61,7)	76 (54,7)	76 (55,1)
≥ 65 Jahre	104 (40,6)	98 (38,3)	63 (45,3)	62 (44,9)
Geschlecht (n (%))				
Weiblich	39 (15,2)	41 (16,0)	21 (15,1)	27 (19,6)
Männlich	217 (84,8)	215 (84,0)	118 (84,9)	111 (80,4)

Parameter	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
Abstammung (n (%))				
Asiatisch	201 (78,5)	207 (80,9)	103 (74,1)	109 (79,0)
Chinesisch	161 (62,9)	163 (63,7)	66 (47,5)	66 (47,8)
Japanisch	25 (9,8)	25 (9,8)	25 (18,0)	25 (18,1)
Koreanisch	15 (5,9)	16 (6,3)	12 (8,6)	15 (10,9)
Indisch	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (2,2)
Kaukasisch	53 (20,7)	44 (17,2)	34 (24,5)	24 (17,4)
Nicht berichtet ^a	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (0,4)	2 (0,8)	1 (0,7)	2 (1,4)
Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,4)
Andere	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Ethnie (n (%))				
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	252 (98,4)	252 (98,4)	135 (97,1)	134 (97,1)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (1,4)	2 (1,4)
Nicht berichtet ^b	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Unbekannt	1 (0,4)	2 (0,8)	1 (0,7)	2 (1,4)
Region (n (%))				
Asien (ohne Japan)	176 (68,8)	178 (69,5)	78 (56,1)	80 (58,0)
Europa/Nordamerika	55 (21,5)	53 (20,7)	36 (25,9)	33 (23,9)
Japan	25 (9,8)	25 (9,8)	25 (18,0)	25 (18,1)
Größe (in cm)				
n	254	256	139	138
MW (SD)	166,89 (6,862)	166,56 (7,842)	166,59 (6,813)	165,84 (7,904)
Median (Min; Max)	168,00 (147,0; 182,9)	167,00 (140,0; 189,0)	167,00 (149,0; 182,9)	167,00 (140,0; 189,0)
Gewicht (in kg)				
n	256	256	139	138
MW (SD)	59,32 (10,275)	60,15 (11,745)	59,03 (10,402)	58,98 (11,154)
Median (Min; Max)	58,85 (37,5; 99,0)	59,55 (37,2; 105,0)	58,00 (38,4; 99,0)	58,70 (37,2; 101,3)
BMI (in kg/m ²)				
n	254	256	139	138
MW (SD)	21,27 (3,393)	21,62 (3,569)	21,26 (3,499)	21,40 (3,542)
Median (Min; Max)	21,06 (14,0; 37,7)	21,15 (14,3; 33,1)	21,08 (14,2; 37,7)	21,12 (14,3; 32,1)
Raucherstatus (n (%))				
Derzeitig	26 (10,2)	33 (12,9)	18 (12,9)	15 (10,9)
Ehemals	162 (63,3)	159 (62,1)	86 (61,9)	90 (65,2)
Nie	68 (26,6)	63 (24,6)	35 (25,2)	33 (23,9)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,4)	j	j

Parameter	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
Alkoholkonsum (n (%))				
Derzeitig	35 (13,7)	31 (12,1)	24 (17,3)	19 (13,8)
Ehemals	146 (57,0)	151 (59,0)	80 (57,6)	88 (63,8)
Nie	74 (28,9)	73 (28,5)	34 (24,5)	30 (21,7)
Fehlend	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,7)	1 (0,7)
Klinische Patientencharakteristika				
ECOG-PS (n (%))				
0	66 (25,8)	61 (23,8)	44 (31,7)	40 (29,0)
1	190 (74,2)	195 (76,2)	95 (68,3)	98 (71,0)
PD-L1-Expression (n (%)) ^c				
TAP-Score ≥ 10 %	80 (31,3)	62 (24,2)	45 (32,4)	34 (24,6)
TAP-Score < 10 %	100 (39,1)	122 (47,7)	53 (38,1)	56 (40,6)
fehlend	76 (29,7)	72 (28,1)	41 (29,5)	48 (34,8)
ICC-Option vor Randomisierung (n (%))				
Docetaxel	56 (21,9)	53 (20,7)	56 (40,3)	53 (38,4)
Paclitaxel	83 (32,4)	85 (33,2)	83 (59,7)	85 (61,6)
Irinotecan	117 (45,7)	118 (46,1)	_k	_k
Anzahl an Patienten mit Diagnose des metastasierten Stadiums zum Studienbeginn (n (%))				
Ja	251 (98,0)	236 (92,2)	137 (98,6)	125 (90,6)
Nein	5 (2,0)	20 (7,8)	2 (1,4)	13 (9,4)
Zeit von der Diagnose eines metastasierten Stadiums bis zum Studienbeginn (in Monaten)				
n	251	236	137	125
MW (SD)	6,72 (6,568)	7,09 (6,791)	6,15 (5,301)	7,36 (6,789)
Median (Min; Max)	5,29 (0,2; 43,5)	5,37 (0,2; 53,0)	4,99 (0,3; 26,5)	6,21 (0,2; 34,4)
Primäre Lokalisation des Ösophaguskarzinoms bei Diagnosestellung (n (%))				
Zervikal	6 (2,3)	4 (1,6)	4 (2,9)	3 (2,2)
Oberer Bereich	42 (16,4)	49 (19,1)	22 (15,8)	26 (18,8)
Mittlerer Bereich	107 (41,8)	86 (33,6)	59 (42,4)	42 (30,4)
Unterer Bereich	68 (26,6)	86 (33,6)	35 (25,2)	49 (35,5)
Überlappende Läsionen	11 (4,3)	9 (3,5)	6 (4,3)	4 (2,9)
Ösophagus NOS	22 (8,6)	22 (8,6)	13 (9,4)	14 (10,1)

Parameter	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
Histologischer Grad bei Diagnosestellung (n (%))				
Gx – Grad nicht bestimmbar	19 (7,4)	14 (5,5)	16 (11,5)	12 (8,7)
G1 – gut differenziert	23 (9,0)	16 (6,3)	15 (10,8)	9 (6,5)
G2 – mäßig differenziert	86 (33,6)	97 (37,9)	48 (34,5)	56 (40,6)
G3 – kaum differenziert	49 (19,1)	58 (22,7)	26 (18,7)	32 (23,2)
Nicht bestimmt	79 (30,9)	71 (27,7)	34 (24,5)	29 (21,0)
Summe der Durchmesser der Zielläsionen gemäß Prüfarzt (in mm)				
n	237	246	125	131
MW (SD)	49,30 (32,325)	49,35 (32,307)	49,24 (35,087)	51,01 (36,609)
Median (Min; Max)	42,00 (10,0; 261,0)	42,00 (10,0; 238,0)	41,40 (10,0; 261,0)	41,00 (12,0; 238,0)
Lokalisation von Zielläsionen/Nicht-Zielläsionen zum Studienbeginn (n (%)) ^d				
Knochen	30 (11,7)	32 (12,5)	15 (10,8)	16 (11,6)
Leber	76 (29,7)	69 (27,0)	34 (24,5)	40 (29,0)
Lunge	116 (45,3)	119 (46,5)	62 (44,6)	61 (44,2)
Peritoneum	16 (6,3)	9 (3,5)	9 (6,5)	6 (4,3)
Gehirn	3 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)
Haut	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,7)	0 (0,0)
Nebenniere	11 (4,3)	11 (4,3)	6 (4,3)	5 (3,6)
Muskeln	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Lymphknoten	186 (72,7)	192 (75,0)	100 (71,9)	99 (71,7)
Weichteilgewebe	3 (1,2)	4 (1,6)	3 (2,2)	2 (1,4)
Ösophagus	110 (43,0)	107 (41,8)	66 (47,5)	59 (42,8)
Gastroösophagealer Übergang	7 (2,7)	5 (2,0)	4 (2,9)	3 (2,2)
Pleura	32 (12,5)	24 (9,4)	19 (13,7)	14 (10,1)
Andere	40 (15,6)	50 (19,5)	22 (15,8)	24 (17,4)
Art der systemischen Vortherapie (n (%))				
Chemotherapie	94 (36,7)	101 (39,5)	49 (35,3)	61 (44,2)
Radiochemotherapie	161 (62,9)	155 (60,5)	90 (64,7)	77 (55,8)
Andere ^e	1 (0,4)	0 (0,0)	j	j
Anzahl an Patienten mit mindestens einer systemischen Vortherapie (n (%))	256 (100,0)	256 (100,0)	139 (100,0)	138 (100,0)
Anzahl an Patienten mit einer platinbasierten systemischen Therapie in einer vorigen Therapielinie (n (%)) ^f	246 (96,1)	252 (98,4)	131 (94,2)	135 (97,8)

Parameter	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
Anzahl an vorigen Therapielinien mit einer systemischen Therapie (n (%)) ^g				
0	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
1	255 (99,6)	255 (99,6)	139 (100,0)	137 (99,3)
Neoadjuvante/adjuvante Behandlung oder definitive Radiochemotherapie als Vortherapie im kurativen Setting (n (%)) ^h				
Neoadjuvante/adjuvante Behandlung	51 (19,9)	32 (12,5)	27 (19,4)	16 (11,6)
Definitive Radiochemotherapie	26 (10,2)	32 (12,5)	16 (11,5)	20 (14,5)
Dauer der letzten Krebstherapie (in Monaten)				
n	256	256	139	138
MW (SD)	3,48 (3,456)	3,15 (3,080)	3,35 (3,203)	3,51 (3,723)
Median (Min; Max)	2,68 (0,0; 22,1)	2,58 (0,0; 28,8)	2,73 (0,0; 17,1)	2,73 (0,0; 28,8)
Zeit vom Ende der letzten systemischen Vortherapie gegen Krebs bis zum Studienbeginn (in Monaten) ⁱ				
n	256	256	139	138
MW (SD)	4,49 (4,483)	4,37 (4,177)	4,33 (3,551)	4,09 (4,272)
Median (Min; Max)	3,33 (0,5; 37,9)	2,69 (0,5; 30,4)	3,42 (0,6; 18,5)	2,43 (0,5; 30,4)
Zeit von der ersten Krebsdiagnose bis zum Studienbeginn (in Monaten)				
n	256	256	139	138
MW (SD)	14,51 (14,212)	15,86 (16,885)	15,26 (16,413)	14,52 (13,109)
Median (Min; Max)	10,14 (2,0; 119,8)	10,07 (2,1; 170,5)	10,12 (2,0; 119,8)	9,92 (2,1; 79,4)

Parameter	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
Datenschnitt: 28.12.2022				
a: 3 Patienten lehnten die Angabe ihrer Abstammung ab und wurden vom Studienzentrum als „unbekannt“ erfasst.				
b: 3 Patienten lehnten die Angabe ihrer Ethnie ab und wurden vom Studienzentrum als „unbekannt“ erfasst.				
c: PD-L1-positiv war definiert als TAP-Score $\geq 10\%$, PD-L1-negativ war definiert als TAP-Score $< 10\%$, fehlend bezieht sich auf die Patienten ohne Probenentnahme oder mit nicht auswertbarem Ergebnis zur Baseline. Im Gegensatz zum CPS, der sich auf die PD-L1-positiven Tumorzellen und die PD-L1-positiven tumorinfiltrierenden Immunzellen jeweils in Relation zu allen Tumorzellen bezieht, wird beim TAP-Score die Fläche der PD-L1-positiven Tumorzellen und Immunzellen innerhalb der Tumorfläche bestimmt.				
d: Ein Patient wurde innerhalb jeder Kategorie nur einmal gezählt, konnte aber in mehreren verschiedenen Kategorien gezählt werden.				
e: „Andere“ umfasste eine Kombination aus Chemotherapie und monoklonalem Antikörper gegen den EGFR.				
f: Eine platinbasierte Vortherapie in der systemischen Erstlinientherapie war seit der Protokolländerung Version 3.0 Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie.				
g: Auf Grundlage der in der Studie ermittelten Protokollabweichung von dem Einschlusskriterium Nr. 4 und dem Ausschlusskriterium Nr. 1 eingeführte Kategorie.				
h: Eine neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie oder definitive Radiochemotherapie, die Patienten aufgrund einer Krankheitsprogression während oder bis zu 6 Monate (180 Tage) nach Beendigung der Behandlung erhielten, wurde als eine vorherige Behandlungslinie gewertet. Die Daten zur definitiven Radiochemotherapie wurden auf Grundlage einer ärztlichen Überprüfung der im Elektronischen Datenerfassungssystem erfassten Daten angegeben.				
i: Das Datum des Studieneintritts bezieht sich auf das Datum der Randomisierung.				
j: In dieser Kategorie hat kein Ereignis stattgefunden.				
k: Für die Subpopulation ohne Irinotecan werden für die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) nur die Ausprägungen Docetaxel vs. Paclitaxel analysiert.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quellen: (19, 84)				

Tabelle 4-14: Folgetherapien (ITT-Analyseset)

Parameter	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)				
Patienten mit jeglicher Folgetherapie (n (%))	158 (61,7)	153 (59,8)	80 (57,6)	85 (61,6)
Verfahren, Strahlentherapie oder Operation	63 (24,6)	53 (20,7)	29 (20,9)	29 (21,0)
Systemische Therapie	143 (55,9)	135 (52,7)	71 (51,1)	76 (55,1)
Immuntherapie	21 (8,2)	58 (22,7)	10 (7,2)	34 (24,6)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach der Behandlung (in Monaten)				
n	158	153	80	85
MW (SD)	0,64 (1,131)	1,13 (2,219)	0,56 (0,905)	1,07 (1,855)
Median (Min; Max)	0,28 (-0,7; 9,6)	0,53 (-0,3; 18,0)	0,26 (-0,7; 6,0)	0,53 (-0,3; 12,6)

Parameter	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
Zeit bis zur ersten Immuntherapie nach der Behandlung (in Monaten)				
n	21	58	10	34
MW (SD)	8,01 (6,852)	2,94 (3,762)	8,82 (5,840)	2,62 (3,134)
Median (Min; Max)	5,78 (0,0; 23,7)	1,15 (0,0; 18,0)	6,93 (3,1; 19,6)	0,90 (0,0; 12,6)
Dauer der systemischen Therapie nach der Behandlung (in Monaten)				
n	143	135	71	76
MW (SD)	7,54 (8,932)	6,41 (9,348)	7,16 (8,476)	6,94 (10,475)
Median (Min; Max)	4,34 (0,0; 43,8)	2,60 (0,0; 48,6)	4,34 (0,0; 40,5)	2,23 (0,0; 48,6)
Dauer der Immuntherapie nach der Behandlung (in Monaten)				
n	21	58	10	34
MW (SD)	3,63 (6,006)	5,90 (8,689)	0,53 (0,460)	6,72 (9,787)
Median (Min; Max)	0,95 (0,0; 21,9)	2,61 (0,0; 32,1)	0,59 (0,0; 1,1)	2,91 (0,0; 32,1)
Datenschnitt: 28.12.2022				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quellen: (19, 84)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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

Die Studie RATIONALE 302 ist eine randomisierte, kontrollierte, globale, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie. Ziel der Studie RATIONALE 302 war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab im Vergleich zur Gabe einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Paclitaxel oder Docetaxel oder Irinotecan) als Zweitlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger systemischer Therapie zu vergleichen (Tabelle 4-10).

Insgesamt wurden 512 Patienten durch eine Interactive Response Technology (IRT) in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (je 256 Patienten in den Tislelizumab- und den ICC-Studienarm), stratifiziert nach Region (Asien ohne Japan vs. Japan vs. Nordamerika/Europa), ECOG-PS (0 vs. 1) und der ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan) (Abbildung 4-3).

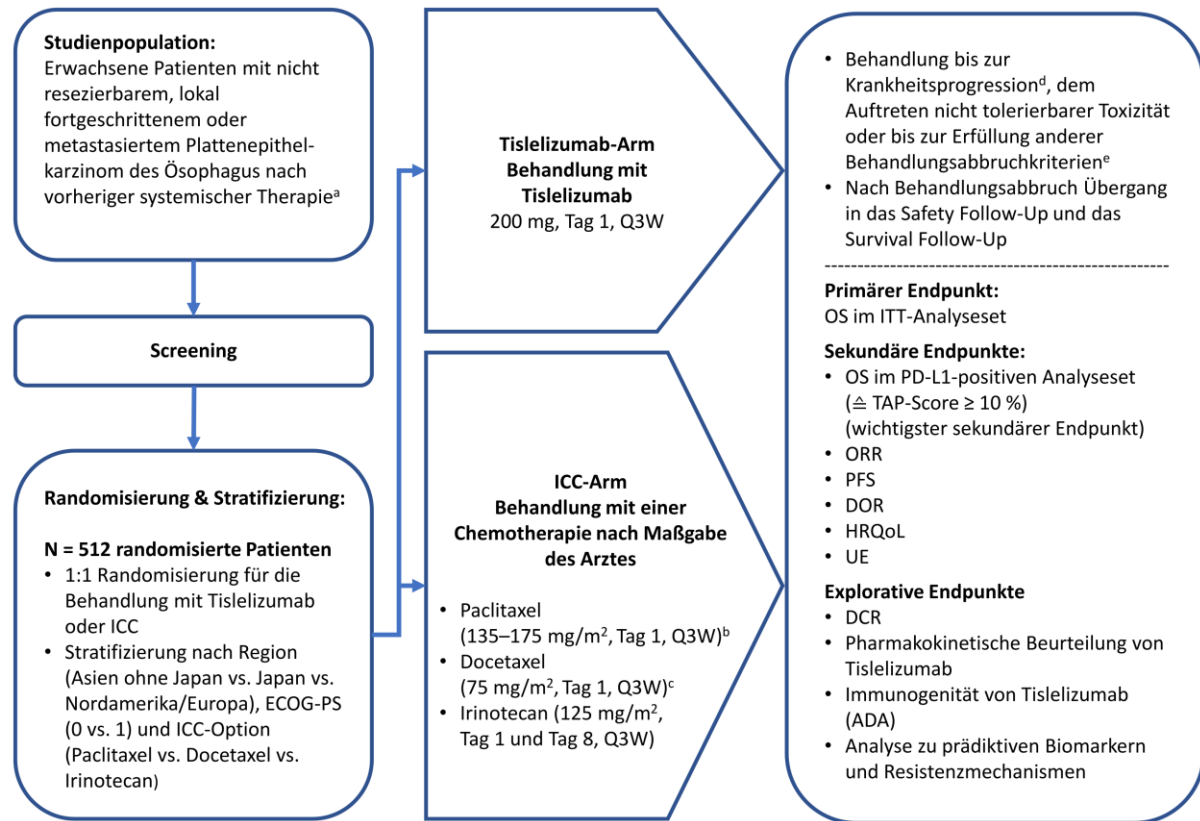


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie RATIONALE 302

a: Patienten, die während der Behandlung oder innerhalb von 6 Monaten (180 Tage) nach Beendigung der neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung (Chemotherapie oder Radiochemotherapie) progredient waren, konnten eingeschlossen werden, sofern alle anderen Kriterien erfüllt waren. Eine Therapielinie begann mit der Gabe des ersten Arzneistoffs im Therapieregime und endete mit der Krankheitsprogression. Eine Therapielinie wurde beibehalten, wenn die Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten gewechselt wurde.

b: Paclitaxel durfte auch in einer Dosierung von 80 – 100 mg/m² KOF nach einem wöchentlichen Schema gemäß den lokalen oder länderspezifischen Leitlinien verabreicht werden. In Japan wurde Paclitaxel in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 gegeben, gefolgt von einer 1-wöchigen Pause.

c: In Japan wurde Docetaxel in einer Dosierung von 70 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus gegeben.

d: Nach Ermessen des Prüfarztes konnten die Patienten, die in den Tislelizumab-Studienarm randomisiert wurden, nach Krankheitsprogression unter im Protokoll definierten Bedingungen weiter behandelt werden.

e: Andere Behandlungsabbruchkriterien umfassten: Widerruf der Einverständniserklärung, jeder medizinische Zustand, der bei weiterer Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, eine Entscheidung zum Abbruch der Studienteilnahme durch den Prüfarzt oder Sponsor, wenn dies ihrer Meinung nach das Beste für den Patienten war, und fehlende Compliance des Patienten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: adaptiert nach (19)

Die Studie RATIONALE 302 bestand aus einer Screening-Phase (bis zu 28 Tage vor Randomisierung), einer Behandlungsphase, einem Safety Follow-Up und einem Survival Follow-Up. Die Behandlungsphase dauerte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder der Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien an. Diese umfassten dabei den Widerruf der Einverständniserklärung, jeden medizinischen Zustand, der bei weiterer Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, eine Entscheidung zum Abbruch der Studienteilnahme durch den Prüfarzt oder Sponsor, wenn dies seiner Meinung nach das Beste für den Patienten war, und fehlende Compliance des Patienten (Abbildung 4-3). Das Safety Follow-Up umfasste eine Visite, die innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Krebstherapie stattfand, je nachdem, was zuerst eintrat, um UE unabhängig vom Schweregrad oder SUE nach Absetzen der Studienmedikation zu erfassen. Darüber hinaus wurden ca. 60 und 90 Tage nach Behandlungsende immunvermittelte UE sowie Begleitmedikationen telefonisch erhoben. Alle arzneimittelbedingten SUE wurden nach Absetzen der Studienmedikation bis zum Tod des Patienten, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-Up, je nachdem, was zuerst eintrat, durch den Prüfarzt erhoben. Vier Wochen nach dem Safety Follow-Up gingen die Patienten in das Survival Follow-Up über. Während des Survival Follow-Up wurden die Teilnehmer monatlich persönlich im Rahmen einer Vor-Ort-Visite oder über alternative Kommunikationswege, z. B. via Telefon, kontaktiert, um das Überleben festzustellen und Informationen zu neuen Krebstherapien zu erfassen. Zudem sollte im Rahmen des Survival Follow-Up bei Patienten, die die Studienmedikation aus einem anderen Grund als einer Krankheitsprogression absetzten, die Tumorbeurteilung fortgesetzt werden. Weitere Details zum Studiendesign sind in Anhang 4-E beschrieben.

Ziel der Studie RATIONALE 302 war die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab im Vergleich zur ICC als Zweitlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie zu untersuchen.

Endpunkte

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab im Vergleich zur ICC wurde in der Studie RATIONALE 302 anhand von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten, die den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zugeordnet werden können, bewertet.

Der primäre Endpunkt der Studie RATIONALE 302 war das Gesamtüberleben im ITT-Analyseset. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben sowie die objektive Ansprechrates. Ebenso wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Für die Beurteilung der Symptomatik kamen die patientenberichteten Fragebögen EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) und EORTC QLQ-OES18 zum Einsatz. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) erhoben. Die Sicherheit von Tislelizumab gegenüber der ICC wurde auf Basis, der im Studienverlauf auftretenden UE untersucht (Tabelle 4-18). Die Validität und die Operationalisierung der Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Intervention und Vergleichstherapie

Die ICC-Option stellte einen Stratifizierungsfaktor in der Studie RATIONALE 302 dar. Der Prüfarzt wählte vor Randomisierung aus, welche der möglichen Chemotherapien nach Maßgabe des Arztes (Paclitaxel oder Docetaxel oder Irinotecan) der Patient im Fall einer Randomisierung in den ICC-Studienarm erhalten würde. Anschließend wurden die Patienten stratifiziert nach der ICC-Option gleichermaßen auf beide Studienarme verteilt.

Im Interventionsarm erhielten die Patienten an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus 200 mg Tislelizumab i. v. (Tabelle 4-11). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten oder bis zur Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien fortgesetzt. Patienten, die in den Tislelizumab-Studienarm randomisiert wurden, durften die Behandlung mit Tislelizumab nach radiologisch bestätigter Krankheitsprogression unter bestimmten Voraussetzungen (Fehlen von klinischen Symptomen bzw. Anzeichen einer Krankheitsprogression, ECOG-PS ≤ 1 , keine rasche Krankheitsprogression bzw. Krankheitsprogression an kritischen anatomischen Stellen bzw. Krankheitsprogression, die eine dringende alternative medizinische Intervention erfordert) und bei einer Pseudoprogression fortsetzen, wenn die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes von einer Fortsetzung der Behandlung profitierten.

Eine Reduktion der Tislelizumab-Dosis war in der Studie RATIONALE 302 nicht vorgesehen, jedoch war eine verzögerte Gabe von Tislelizumab oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Tislelizumab für < 12 Wochen erlaubt. Bei Auftreten von Toxizitäten, die im Zusammenhang mit Tislelizumab standen und die eine Unterbrechung der Behandlung erforderten, konnten Patienten die Behandlung vorübergehend unterbrechen. Wenn die Verzögerung der nächsten Tislelizumab-Dosis ≤ 10 Tage betrug, wurde die Tislelizumab-Dosis trotzdem verabreicht. Bei einer Verzögerung > 10 Tage wurde die Tislelizumab-Dosis im betroffenen Zyklus ausgelassen. Sofern das UE in ≤ 14 Tagen behoben war, wurde der nächste Zyklus planmäßig durchgeführt. Bei einer Verzögerung > 12 Wochen wurde die Behandlung mit Tislelizumab dauerhaft beendet. Wenn ein Patient von der Studienbehandlung profitierte, obwohl er die Behandlungsabbruchkriterien erfüllte, konnte die Studienbehandlung nach Rücksprache und mit Zustimmung des medizinischen Monitors des Sponsors wieder aufgenommen werden (17).

Im ICC-Studienarm beinhaltete die Therapie entweder Paclitaxel oder Docetaxel oder Irinotecan. Paclitaxel wurde an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus in einer Dosierung von 135 bis 175 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. verabreicht. Abweichend davon war auch eine Dosierung von 80 bis 100 mg/m² KOF nach einem wöchentlichen Schema gemäß lokalen und länderspezifischen Leitlinien möglich. In Japan wurde Paclitaxel in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29 und 36 gegeben, gefolgt von einer 1-wöchigen Pause. Docetaxel wurde an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF (in Japan: 70 mg/m² KOF) verabreicht. Irinotecan wurde zu 125 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 eines 3-Wochen-Zyklus verabreicht. Die Patienten erhielten vor Verabreichung von Paclitaxel oder Docetaxel oder Irinotecan eine angemessene Vorbehandlung gemäß lokaler Zulassung und Standardpraxis (siehe auch Tabelle 4-11).

Die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes wurde analog zu Tislelizumab bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder bis zur Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien verabreicht. Für jedes Chemotherapeutikum waren maximal zwei Dosisreduktionen zulässig (Dosisreduktionen werden in den folgenden Absätzen beschrieben). Falls weitere Reduktionen benötigt wurden, musste das Chemotherapeutikum abgesetzt werden. Sobald die Dosis reduziert wurde, sollte die Dosis für alle weiteren Gaben reduziert bleiben oder wenn nötig weiter reduziert werden. In dieser Studie erfolgten keine Dosisescalationen. Die ICC-Behandlung konnte im Falle von Toxizitäten/UE um bis zu drei Wochen verzögert werden. Alle nachfolgenden Chemotherapie-Dosen mussten entsprechend dem letzten Datum der Verabreichung neu geplant werden. Wenn ein Chemotherapeutikum für mehr als sechs Wochen ausgesetzt wurde oder nach zweimaliger Dosisreduktion nicht toleriert wurde, sollte die Chemotherapie dauerhaft beendet werden.

Die Paclitaxel-Dosis konnte bei einer Anfangsdosis von 175 mg/m² KOF auf 135 mg/m² KOF und ein weiteres Mal auf 90 mg/m² KOF jeweils alle drei Wochen reduziert werden. Ausgehend von einer 3-wöchigen Anfangsdosis von 135 mg/m² KOF konnte Paclitaxel zunächst auf 90 mg/m² KOF und dann auf 75 mg/m² KOF reduziert werden. Bei wöchentlicher Dosierung von Paclitaxel konnte ausgehend von 80 mg/m² bis 100 mg/m² KOF um 20 % auf 65 mg/m² bis 80 mg/m² KOF und ein weiteres Mal um 25 % auf 50 mg/m² bis 60 mg/m² KOF reduziert werden. Weitere Dosisanpassungen im Falle einer reduzierten Neutrophilen- oder Thrombozytenzahl, Neuropathie, Leberfunktionsstörungen und allergischen Reaktionen/Hypersensitivität sind im Studienprotokoll beschrieben (17).

Die Dosierung von Docetaxel konnte bei einer Ausgangsdosis von 75 mg/m² KOF um 20 % auf 60 mg/m² KOF und ein weiteres Mal um 25 % auf 45 mg/m² KOF (jeweils alle drei Wochen) reduziert werden. Für Japan, wo die Anfangsdosis von Docetaxel bei 70 mg/m² KOF lag, konnte die Dosierung um 15 % auf 60 mg/m² KOF und ein weiteres Mal um 17 % auf 50 mg/m² KOF (jeweils alle drei Wochen) herabgesetzt werden. Empfehlungen für Dosisanpassungen für spezielle UE sind im Studienprotokoll beschrieben (17).

Für Irinotecan, welches jeweils an Tag 1 und Tag 8 eines 3-Wochen-Zyklus verabreicht wurde, war die erste Dosisanpassung von 125 mg/m² KOF auf 100 mg/m² KOF (Reduktion um 20 %). Eine weitere Reduktion konnte um 25 % auf 75 mg/m² KOF erfolgen. Auch hier sind Regeln zur Dosisanpassungen beim Auftreten spezifischer UE im Studienprotokoll beschrieben (17).

Zudem waren im Rahmen der Studie RATIONALE 302 die meisten Begleitmedikamente und -therapien erlaubt, wenn sie im Interesse des Patienten und nach Ermessen des Prüfarztes im Einklang mit den lokalen Standards der medizinischen Versorgung waren (Tabelle 4-12).

Studienpopulation (Gesamtpopulation)

In die Studie RATIONALE 302 wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Erstlinientherapie aufwiesen und deren ECOG-PS vor Randomisierung ≤ 1 war. Die Patienten mussten zudem ≤ 28 Tage vor Randomisierung eine oder mehrere nach RECIST v1.1 auswertbare Läsionen haben und eine adäquate Organfunktion aufweisen, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Patienten, deren Erkrankung während der Behandlung oder innerhalb von sechs Monaten (180 Tage) nach Beendigung einer neoadjuvanten/adjuvanten Behandlung (Chemotherapie oder Radiochemotherapie) fortschritt, waren teilnahmeberechtigt, sofern alle anderen Kriterien erfüllt waren. Patienten, die aufgrund einer Hepatitis B-Virus (HBV)-Infektion eine antivirale Medikation erhielten, sollten diese mindestens zwei Wochen vor Randomisierung begonnen haben und diese für mindestens sechs Monate nach Absetzen der Studienmedikation fortführen. Vor Randomisierung sollten die Patienten < 500 IU/ml detektierbare HBV-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) aufweisen. Patienten mit detektierbarer Hepatitis C-Virus (HCV)-Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA), die zum Zeitpunkt des Screenings in Behandlung waren, sollten eine wirksame, antivirale Therapie, während sie unter Behandlung mit der Studienmedikation waren, fortführen. Patienten mit einer vorherigen gegen Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)- oder PD-L1-gerichteten Therapie wurden ausgeschlossen. Patienten, die systemische Kortikosteroide in einer Dosierung > 10 mg Prednison bzw. ein anderes Kortikosteroid in äquivalenter Dosierung oder Immunsuppressiva ≤ 14 Tage vor Randomisierung erhalten haben, wurden ebenso ausgeschlossen, ausgenommen hiervon war eine kurzfristige Anwendung. Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder Autoimmunerkrankungen mit hohem Rückfallrisiko in der Vorgeschichte wurden von der Teilnahme an der Studie RATIONALE 302 ausgeschlossen. Eine Ausnahme bildeten Patienten mit kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1, Hypothyreose, die nur mit einer Hormonersatztherapie behandelt wurde, kontrollierte Zöliakie, Hauterkrankungen, die keine systemische Behandlung erforderten (wie Vitiligo, Psoriasis oder Alopezie), oder Erkrankungen, die ohne äußere auslösende Faktoren voraussichtlich nicht wieder auftreten, sofern sie alle anderen Zulassungskriterien erfüllten. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E und im Studienprotokoll aufgeführt (17).

Im Beratungsgespräch zum vorliegenden Anwendungsgebiet von Tislelizumab nahm der G-BA je nach Eignung für eine systemische antineoplastische Therapie bzw. Nichteignung für eine weitere Chemotherapie eine Aufteilung der Studienpopulation vor (siehe Abschnitt 4.2.1 und Abschnitt 3.1 von Modul 3 A) (10). Aus Sicht von BeiGene ist Tislelizumab nur für Patienten indiziert, für die eine systemische antineoplastische Therapie geeignet ist. Patienten, für die eine weitere Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist, fallen nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab und werden im vorliegenden Dossier deshalb nicht weiter berücksichtigt.

Im vorliegenden Dossier steht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab die Studie RATIONALE 302 zur Verfügung. Die ICC-Option (Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan) war einer der Stratifizierungsfaktoren der Studie RATIONALE 302 und wurde vor Randomisierung durch den Prüfarzt dokumentiert. Die vom G-BA festgelegte zVT für Patienten, die für eine systemische antineoplastische Therapie geeignet sind, umfasst Docetaxel und Paclitaxel, schließt jedoch Irinotecan als zVT aus. Aufgrund des Stellenwerts im deutschen und internationalen Versorgungsalltag, den BeiGene für den Wirkstoff Irinotecan sieht, wird im vorliegenden Dossier die vollständige Studienpopulation als Gesamtpopulation präsentiert (siehe Abschnitt 4.2.1 und Abschnitt 3.1 von Modul 3 A). Darüber hinaus werden supportiv die Studienergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan dargestellt.

Die Patienten der Gesamtpopulation waren überwiegend männlich (84,8 % im Tislelizumab-Studienarm und 84,0 % im ICC-Studienarm). Das mediane Alter im Tislelizumab-Studienarm lag bei 62,5 Jahren (Min 40; Max 86) und bei 63,0 Jahren (Min 35; Max 81) im ICC-Studienarm. Die Mehrheit der Patienten in beiden Studienarmen stammte aus Asien (ohne Japan) (68,8 % im Tislelizumab-Studienarm und 69,5 % im ICC-Studienarm). Ein Anteil von 21,5 % der Patienten im Tislelizumab-Studienarm stammten aus Europa/Nordamerika. Im ICC-Studienarm waren es 20,7 % der Patienten. In beiden Studienarmen stammten 9,8 % der Patienten aus Japan. Im Tislelizumab-Studienarm hatten 25,8 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 74,2 % der Patienten einen ECOG-PS von 1. Im ICC-Studienarm war die Verteilung mit 23,8 % der Patienten mit ECOG-PS 0 und 76,2 % der Patienten mit ECOG-PS 1 ähnlich. Die übrigen Patientencharakteristika der Gesamtpopulation waren zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen und vergleichbar (Tabelle 4-13).

Datenschnitte und Beobachtungszeiten

Bei der Planung der Studie RATIONALE 302 wurde berechnet, dass im ITT-Analyseset 400 Todesfälle erforderlich sind, um eine Überlegenheit von Tislelizumab in Bezug auf das Gesamtüberleben als primären Endpunkt nachzuweisen. Insgesamt wurden für die Studie RATIONALE 302 drei Datenschnitte erhoben. Der erste Datenschnitt zum 01.12.2020 stellt die präspezifizierte finale Analyse für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen dar. Die finale Analyse wurde protokollgemäß durchgeführt, nachdem 410 Todesfälle im ITT-Analyseset eingetreten waren. Weiterhin existieren ein 120 Tage-Safety-Update mit Datenschnitt am 01.06.2021, das im Zuge des US-amerikanischen Zulassungsprozesses von der FDA regelhaft angefordert wurde, und ein finaler Datenschnitt am 28.12.2022, der im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses der EMA präsentiert wurde. Der finale Datenschnitt umfasst die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte. Die Datenbankschließung (außer Pharmakokinetik und Anti-Drug-Antikörper) für diesen Datenschnitt erfolgte am 13.02.2023. Das endgültige Datum der Datenbankschließung (Pharmakokinetik und Anti-Drug-Antikörper) war am 22.03.2023.

Im vorliegenden Dossier werden die Daten des von der EMA angeforderten finalen Datenschnitts (28.12.2022) präsentiert. Die Auswertungen der präspezifizierten finale Analyse (01.12.2020) und des 120 Tage-Safety-Updates (01.06.2021) befinden sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wurden in der Gesamtpopulation der 256 Patienten mittels IRT auf den Tislelizumab-Studienarm und 256 Patienten auf den ICC-Studienarm randomisiert (ITT-Analyseset) (Tabelle 4-15). Von den randomisierten Patienten erhielten 16 Patienten, die auf den ICC-Studienarm und ein Patient, der auf den Tislelizumab-Studienarm randomisiert wurde, keine Dosis der Studienmedikation und wurden somit nicht in das Safety-Analyseset eingeschlossen. Die häufigste Ursache für den Abbruch der Behandlung war eine radiologische Krankheitsprogression (Tislelizumab-Studienarm: 72,3 %, ICC-Studienarm: 52,3 %), gefolgt von Therapieabbrüchen aufgrund von UE (Tislelizumab-Studienarm: 12,1 %, ICC-Studienarm: 17,2 %) oder einer klinischen Krankheitsprogression (Tislelizumab-Studienarm: 9,0 %, ICC-Studienarm: 9,8 %). Tabelle 4-14 enthält eine Darstellung der Folgetherapien für Patienten, die nach Abschluss der Behandlungsphase der RATIONALE 302 eine neue Krebstherapie begannen.

Die mediane Expositionszeit in der RATIONALE 302 betrug im Tislelizumab-Studienarm 84,0 Tage gegenüber einer medianen Expositionszeit von 45,5 Tagen im ICC-Studienarm (Tabelle 4-16). Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Gesamtpopulation im Tislelizumab-Studienarm 8,49 Monate und im ICC-Studienarm 5,80 Monate. Die Beobachtungsdauer je Endpunkt ist der Tabelle 4-16 zu entnehmen.

Weitere Details zum Patientenfluss sind in Anhang 4-E beschrieben.

Tabelle 4-15: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)				
Disposition				
Anzahl der randomisierten Patienten, n (%)	256 (100,0)	256 (100,0)	139 (100,0)	138 (100,0)
Randomisiert, nicht behandelt	1 (0,4)	16 (6,3)	0 (0,0)	9 (6,5)
Anzahl der behandelten Patienten	255 (99,6)	240 (93,8)	139 (100,0)	129 (93,5)
Behandlungsabbruch				
Anzahl der Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben	255 (99,6)	240 (93,8)	139 (100,0)	129 (93,5)
Radiologische Krankheitsprogression	185 (72,3)	134 (52,3)	103 (74,1)	83 (60,1)
UE	31 (12,1)	44 (17,2)	17 (12,2)	19 (13,8)
Klinische Krankheitsprogression	23 (9,0)	25 (9,8)	9 (6,5)	10 (7,2)
Widerruf der Einverständniserklärung	7 (2,7)	29 (11,3)	3 (2,2)	12 (8,7)
Studienabbruch durch den Sponsor	6 (2,3)	0 (0,0)	5 (3,6)	0 (0,0)
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,4)	5 (2,0)	0 (0,0)	4 (2,9)
Non-Compliance der Studienmedikation	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere Gründe	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (1,4)	1 (0,7)
Behandlung weiter erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch				
Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben	256 (100,0)	256 (100,0)	139 (100,0)	138 (100,0)
Tod	233 (91,0)	233 (91,0)	127 (91,4)	125 (90,6)
In Zusammenhang mit COVID-19	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studienabbruch durch den Sponsor	17 (6,6)	6 (2,3)	8 (5,8)	4 (2,9)

Kategorie	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 256)	ICC (N = 256)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
Freiwilliger Rücktritt durch den Patienten	5 (2,0)	14 (5,5)	4 (2,9)	7 (5,1)
Lost to Follow-Up	1 (0,4)	3 (1,2)	0 (0,0)	2 (1,4)
Behandlung weiter erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Datenschnitt: 28.12.2022				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quellen: (19, 84)				

Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kategorie	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 255)	ICC (N = 240)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
Behandlungsdauer (in Tagen)^a				
n	255	240	138	129
MW (SD)	178,0 (246,01)	76,2 (80,90)	191,7 (270,97)	91,8 (93,69)
Median (Min; Max)	84,0 (7; 1.513)	45,5 (7; 731)	84,0 (10; 1.513)	50,0 (7; 731)
Beobachtungsdauer (in Monaten)				
OS ^{b, c}				
n	256	256	139	138
MW (SD)	12,75 (12,28)	8,79 (9,24)	12,60 (11,88)	9,64 (9,81)
Median (Min; Max)	8,49 (0,2; 53,2)	5,68 (0,0; 50,7)	8,61 (0,4; 49,8)	6,54 (0,0; 46,8)
PFS ^{b, d}				
n	256	256	139	138
MW (SD)	4,89 (7,70)	2,37 (2,78)	5,45 (8,58)	2,81 (3,11)
Median (Min; Max)	1,64 (0,0; 49,2)	1,45 (0,0; 24,1)	1,87 (0,0; 49,2)	1,53 (0,0; 24,1)
ORR ^{b, e}				
n	256	256	139	138
MW (SD)	5,68 (8,12)	2,26 (2,93)	6,13 (8,90)	2,72 (3,15)
Median (Min; Max)	2,73 (0,0; 49,2)	1,41 (0,0; 24,1)	2,73 (0,0; 49,2)	1,51 (0,0; 24,1)
EQ-5D VAS ^{b, f}				
n	256	256	139	138
MW (SD)	5,00 (7,86)	2,17 (2,70)	5,43 (8,95)	2,72 (3,16)
Median (Min; Max)	2,79 (0,0; 49,7)	1,54 (0,0; 24,1)	2,20 (0,0; 49,7)	1,87 (0,0; 24,1)

Kategorie	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 255)	ICC (N = 240)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
EORTC QLQ-C30 ^{b, f}				
n	256	256	139	138
MW (SD)	5,13 (8,06)	2,21 (2,70)	5,43 (8,95)	2,73 (3,15)
Median (Min; Max)	2,79 (0,0; 49,7)	1;54 (0,0; 24,1)	2,20 (0,0; 49,7)	1,87 (0,0; 24,1)
EORTC QLQ-OES18 ^{b, f}				
n	256	256	139	138
MW (SD)	5,00 (7,86)	2,20 (2,70)	5,42 (8,95)	2,73 (3,15)
Median (Min; Max)	2,79 (0,0; 49,7)	1,54 (0,0; 24,1)	2,20 (0,0; 49,7)	1,87 (0,0; 24,1)
UE ^{a, g}				
n	255	240	139	129
MW (SD)	6,05 (8,07)	2,90 (2,68)	6,49 (8,89)	3,41 (3,10)
Median (Min; Max)	3,02 (0,2; 49,8)	1,94 (0,2; 24,0)	3,02 (0,3; 49,8)	2,40 (0,2; 24,0)
Immunvermittelte UE ^{a, h}				
n	255	240	139	129
MW (SD)	7,59 (8,08)	4,46 (2,93)	8,02 (8,78)	4,95 (3,35)
Median (Min; Max)	5,06 (0,2; 49,8)	3,81 (0,2; 26,3)	4,99 (0,3; 49,8)	4,11 (0,2; 26,3)
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten)^{b, i}				
n	256	256	139	138
MW (SD)	12,76 (12,279)	8,81 (9,248)	12,61 (11,875)	9,66 (9,795)
Median (Min; Max)	8,49 (0,2; 53,2)	5,8 (0,0; 50,7)	8,61 (0,4; 49,8)	6,54 (0,1; 46,8)
Datenschnitt: 28.12.2022				
a: Safety-Analyseset				
b: ITT-Analyseset				
c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder Zensierungsdatum.				
d: Zeit von der Randomisierung bis zum letzten progressionsfreien Überlebenszeitpunkt oder Zensierungsdatum.				
e: Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1. Bei Patienten ohne Tumorbeurteilung nach der Baseline gilt als letzte Tumorbeurteilung das Datum der Randomisierung. Die Tumorbeurteilung nach Beginn einer neuen Krebstherapie wurde nicht berücksichtigt.				
f: Zeit von der Randomisierung bis zur letzten validen Beurteilung des patientenberichteten Endpunkts. Für die Beobachtungszeit des patientenberichteten Endpunkts werden nur Patienten mit mindestens einer Beurteilung des patientenberichteten Endpunkts nach Baseline gewertet.				
g: Die Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum frühesten Datum zwischen dem Datum des Todes, dem Datum des Studienabbruchs, dem Datum des Datenschnitts, dem letzten Datum der Studienbehandlung + 30 Tage und dem Datum des Beginns einer neuen Krebstherapie.				
h: Die Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum frühesten Datum zwischen dem Datum des Todes, dem Datum des Studienabbruchs, dem Datum des Datenschnitts, dem letzten Datum der Studienbehandlung + 90 Tage.				

Kategorie	Gesamtpopulation		Subpopulation ohne Irinotecan	
	Tislelizumab (N = 255)	ICC (N = 240)	Tislelizumab (N = 139)	ICC (N = 138)
<p>i: Die Dauer der Nachbeobachtung der Studie ist definiert als die Dauer vom Randomisierungsdatum bis zum Datum des Studienabbruchs (aufgrund von Tod, Widerruf der Einverständniserklärung, Verlust der Nachbeobachtung usw.).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (19, 84)</p>				

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIONALE 302 auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der demografischen Patientencharakteristika und des Studiendesigns vorgenommen.

Für die Gesamtpopulation der RATIONALE 302 lag das Alter im Median im Tislelizumab-Studienarm bei 62,5 Jahren und im ICC-Studienarm bei 63,0 Jahren. Damit liegt das Alter in beiden Patientenpopulationen etwas unterhalb des Erkrankungsalters bei Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms in Deutschland. Gemäß Auswertung des Robert Koch-Instituts (RKI) für 2019/2020 betrug der Mittelwert bei Männern 68 Jahre und bei Frauen 72 Jahre (4).

In der Studie RATIONALE 302 war mit einem Anteil von 84,8 % im Tislelizumab-Studienarm und 84,0 % im ICC-Studienarm bezogen auf die Gesamtpopulation der Großteil der Patienten männlich. Auch in Deutschland sind Männer unter den Patienten mit Ösophaguskarzinom überrepräsentiert und erkranken dreimal häufiger als Frauen (4, 85).

Tabakrauchen und Alkoholkonsum sind Hauptrisikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Deutschland. Eine Kombination beider Faktoren verstärkt deren schädliche Effekte (4, 5, 8, 9, 86). In der Gesamtpopulation waren 73,5 % im Tislelizumab-Studienarm und 75,0 % im ICC-Studienarm Raucher bzw. ehemalige Raucher. 70,7 % der Patienten im Tislelizumab-Studienarm und 71,1 % der Patienten im ICC-Studienarm in der Gesamtpopulation konsumieren bzw. konsumierten in der Vergangenheit Alkohol.

In der Studie RATIONALE 302 lag der Anteil an Patienten mit asiatischer Abstammung bei Betrachtung der Gesamtpopulation im Tislelizumab-Studienarm bei 78,5 % und im ICC-Studienarm bei 80,9 %. Der Anteil an Patienten mit kaukasischer Abstammung betrug in der Gesamtpopulation 20,7 % im Tislelizumab-Studienarm und 17,2 % im ICC-Studienarm. Diese Werte decken sich mit der Beobachtung, dass weltweit 79,7 % der neu auftretenden Ösophaguskarzinomfälle auf Asien entfallen. Da es sich bei der Studie RATIONALE 302 um eine globale Studie handelt, war ein entsprechend großer Anteil asiatischer Studienteilnehmer zu erwarten. Eine Gegenüberstellung der Gesamtpopulation mit einer publizierten Subgruppe von europäischen und nordamerikanischen Patienten zeigt eine ähnliche Verteilung der Patientencharakteristika und des Gesamtüberlebens (87). Da keine für die asiatische Bevölkerung spezifische genetische Prädisposition für das gehäufte Vorkommen des Ösophaguskarzinoms bekannt ist (88), sondern äußere Einflüsse maßgeblich zur Entstehung eines Ösophaguskarzinoms beitragen (3), ist trotz des großen Anteils asiatischer Studienteilnehmer eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIONALE 302 auf die deutsche Bevölkerung möglich. Zudem zeigen die Daten aus den Subgruppenanalysen, dass es keine klare Modifikation des Behandlungseffekts basierend auf der geografischen Region (Tabelle 4-61) und der Abstammung (Tabelle 4-63) gibt, da statistisch signifikante Unterschiede nur in vereinzelt Analysen und Endpunkten auftreten, was auf keinen systematischen Unterschied hindeutet.

Somit lassen sich die Ergebnisse der Studie RATIONALE 302 im Hinblick auf die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten und auf die mit der Fachinformation konforme Anwendung von Tislelizumab in der Studie RATIONALE 302 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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			
RATIONALE 302	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie RATIONALE 302 ist eine randomisierte, kontrollierte, globale, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde adäquat mittels eines IRT durchgeführt, um die Patienten nach dem Zufallsprinzip den verschiedenen Behandlungsgruppen objektiv und verdeckt zuzuweisen. Die Stratifizierung erfolgte nach geografischer Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Nordamerika/Europa), ECOG-PS (0 vs. 1) und ICC-Option (Gesamtpopulation: Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan; Subpopulation ohne Irinotecan: Paclitaxel vs. Docetaxel). Die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes wurde vor der Randomisierung durch den Prüfarzt festgelegt. Aufgrund des Open-Label Studiendesigns wurde der Zugang zu den unverblindeten klinischen Daten auf Patientenebene im dem elektronischen Datenerfassungssystem nur an zuvor festgelegtes Studienpersonal vergeben. Der Einfluss des Open-Label Designs auf die Endpunkte wird in den jeweiligen Abschnitten der Ergebnisdarstellung auf Endpunktebene diskutiert. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie RATIONALE 302 daher als niedrig eingestuft. Details zur Studienmethodik können dem Anhang 4-F entnommen werden.

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	OS	PFS	ORR	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 ^a	EORTC QLQ-OES18	UE
RATIONALE 302	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<p>a: Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden in der Nutzendimension Morbidität und der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Funktionsskalen in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zu rückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 302	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Alle Patienten, die vor dem Datenschnitt am Leben waren oder die Studie abbrachen (aus anderen Gründen als dem Tod), wurden zu dem letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient entweder am oder vor dem Datenschnitt am Leben war. Nach Beendigung der Studienmedikation wurde bei den Patienten der Überlebensstatus bis zum Eintritt des Todes, Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor ca. monatlich (alle vier Wochen ± 7 Tage) erfasst.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte unverblindet durch den Prüfarzt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Analysesets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.12.2022. Die Ergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 (OS) 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
RATIONALE 302	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Gesamtüberleben handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Eine Verzerrung durch das Open-Label Studiendesign kann daher ausgeschlossen werden. Das Gesamtüberleben wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

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 (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
OS	233/256 (91,0)	8,6 [7,5; 10,4]	233/256 (91,0)	6,3 [5,3; 7,0]	0,714 [0,593; 0,859] 0,0003
Subpopulation ohne Irinotecan					
OS	127/139 (91,4)	9,7 [7,0; 11,6]	125/138 (90,6)	7,0 [5,8; 8,6]	0,801 [0,623; 1,030] 0,0828
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.					
b: Anzahl der Patienten im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quellen: (19, 84)					

Zum Datenschnitt vom 28.12.2022 waren in der Gesamtpopulation sowohl im Tislelizumab-Studienarm als auch im ICC-Studienarm 91,0 % der Patienten, also 233 der 256 Personen verstorben. Die mediane Überlebenszeit im Tislelizumab-Studienarm war mit 8,6 Monaten [95 %-KI: 7,5; 10,4] länger als im ICC-Studienarm, welche 6,3 Monate [95 %-KI: 5,3; 7,0] betrug. Für die Gesamtpopulation zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,714 [0,593; 0,859]; $p = 0,0003$) (Tabelle 4-21).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtpopulation ist nachfolgend in Abbildung 4-4 dargestellt. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für die Subpopulation ohne Irinotecan wird im Anhang 4-G aufgeführt.

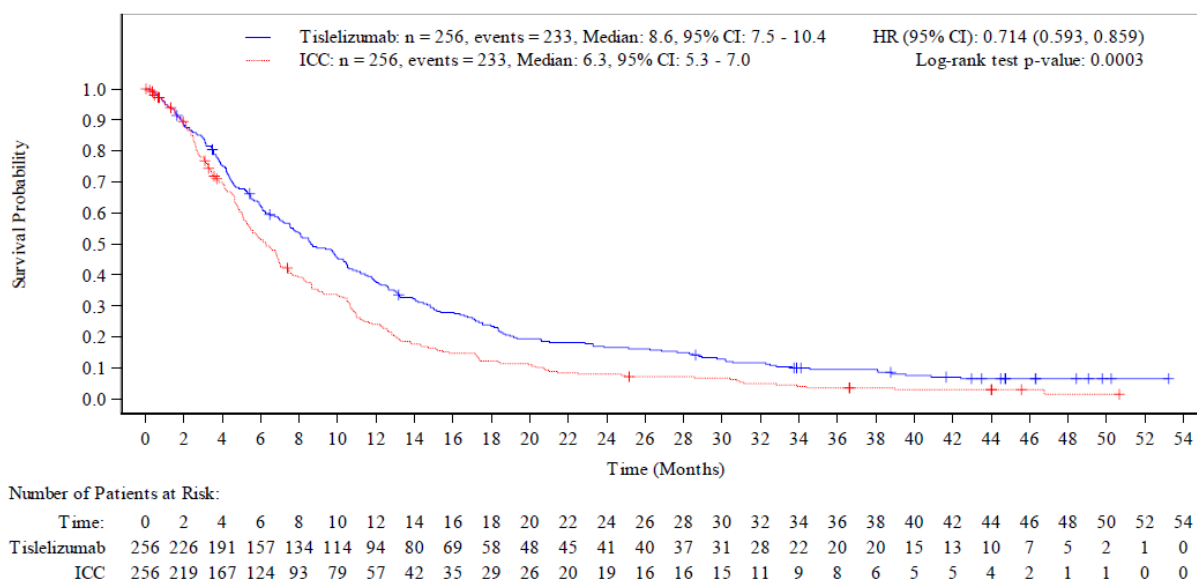


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

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 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 302	<p><u>Definition:</u></p> <p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiv dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Bei Patienten, bei denen kein Progressionsereignis festgestellt wurde, erfolgte eine Zensurierung aus folgenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, für die zur Baseline keine Daten zur Tumorbeurteilung vorlagen oder für die nach der Tumorbeurteilung zur Baseline keine weitere Beurteilung des Tumors erfolgte, ohne dass der Tod eintrat, wurden für den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht progredient geworden sind oder die ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie widerrufen haben, wurden für den Zeitpunkt der letzten adäquaten radiologischen Tumorbeurteilung vor oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder des Widerrufs der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme zensiert. • Patienten, die eine neue Krebstherapie erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten radiologischen Tumorbeurteilung vor oder zum Zeitpunkt der neuen Krebstherapie zensiert. • Patienten, bei denen Tod oder Krankheitsprogression nach mehr als einer verpassten Visite eingetreten war, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten radiologischen Tumorbeurteilung vor dem verpassten Termin zur Tumorbeurteilung zensiert. <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Tumorbildgebung (CT mit oder ohne Kontrastmittel oder MRT) wurde für das Screening ≤ 28 Tage vor der Randomisierung durchgeführt. Während der Studie erfolgte die radiologische Beurteilung des Tumoransprechens in den ersten sechs Monaten etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage). Die Krankheitsprogression wurde anhand RECIST v1.1 basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes oder dem Eintritt des Todes aus jeglicher Ursache bewertet. Für die Berechnung des progressionsfreien Überlebens wurde der Zeitpunkt, zu dem die Krankheitsprogression radiologisch festgestellt wurde, verwendet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Analysesets.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach ICC-Option und ECOG-PS wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.12.2022.</p> <p>Die Ergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) 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
RATIONALE 302	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben ist ein objektiv bestimmbarer Endpunkt. Die Tumorprogression wurde anhand bildgebender Verfahren (CT, MRT) festgestellt und das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 beurteilt. Da es sich hierbei um objektiv messbare Kriterien handelt, ist eine Verzerrung durch das unverblindete Design unwahrscheinlich. Das progressionsfreie Überleben wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
PFS	229/256 (89,5)	1,6 [1,4; 2,7]	181/256 (70,7)	2,1 [1,5; 2,7]	0,824 [0,674; 1,008] 0,0569
Subpopulation ohne Irinotecan					
PFS	124/139 (89,2)	2,0 [1,5; 2,8]	105/138 (76,1)	2,6 [1,5; 2,9]	0,845 [0,646; 1,105] 0,2133
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.					
b: Anzahl der Patienten im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basierend auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quellen: (19, 84)					

Zum Datenschnitt vom 28.12.2022 zeigten in der Gesamtpopulation im Tislelizumab-Studienarm 89,5 % der Patienten (229/256) im Vergleich zu 70,7 % der Patienten (181/256) im ICC-Studienarm eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod im Tislelizumab-Studienarm war mit 1,6 Monaten [95 %-KI: 1,4; 2,7] kürzer als im ICC-Studienarm, welche bei 2,1 Monate lag [95 %-KI: 1,5; 2,7]. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (p = 0,0569) (Tabelle 4-24).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtpopulation ist nachfolgend in Abbildung 4-5 dargestellt. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für die Subpopulation ohne Irinotecan wird im Anhang 4-G aufgeführt.

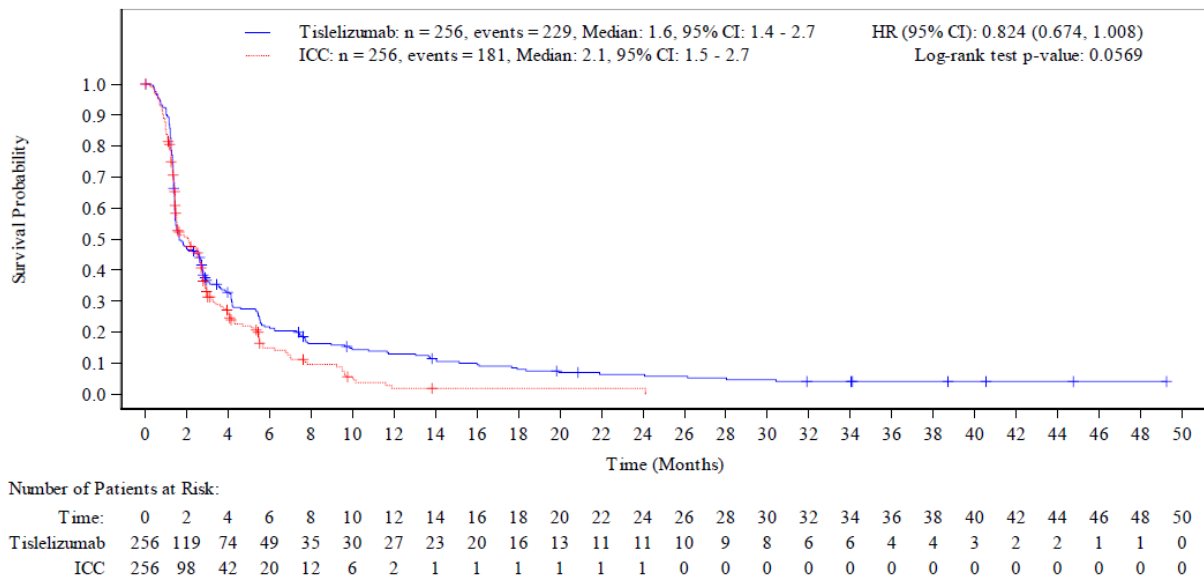


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.3 Morbidität: Objektive Ansprechrate (ORR)

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 302	<p><u>Definition:</u> Die objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des Endpunkts objektive Ansprechrate erfolgte in der Studie RATIONALE 302 mittels radiologischer Bildgebung ≤ 28 Tage vor Randomisierung sowie in den ersten sechs Monaten etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage). Die Bewertung des Endpunkts wurde gemäß RECIST v.1.1 durch den Prüfarzt durchgeführt.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Analysesets.</p> <p><u>Analysemethode:</u> Der Behandlungseffekt wurde durch das OR, das RR und die RD mit 95 %-KI und p-Wert abgebildet. Für die Effektschätzer OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Das RD wurde nach der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Die Stratifizierung erfolgte gemäß den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, stratifiziert nach ICC-Option und ECOG-PS berechnet. Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.12.2022. Die Ergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) 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
RATIONALE 302	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die objektive Ansprechrate wurde anhand bildgebender Verfahren festgestellt und das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 beurteilt. Da es sich hierbei um objektiv messbare Kriterien handelt, ist eine Verzerrung durch das unverblindete Design daher unwahrscheinlich. Die objektive Ansprechrate wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab	ICC	Tislelizumab vs. ICC ^c		
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)	OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d	RD [%] [95 %-KI] ^d
			p-Wert ^e		
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
ORR	52/256 (20,3)	25/256 (9,8)	2,389 [1,422; 4,015]	2,088 [1,341; 3,251]	10,590 [4,500; 16,680]
			0,0008		

Studie	Tislelizumab	ICC	Tislelizumab vs. ICC ^c		
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)	OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d	RD [%] [95 %-KI] ^d
			p-Wert ^e		
Subpopulation ohne Irinotecan					
ORR	31/139 (22,3)	19/138 (13,8)	1,822 [0,968; 3,430]	1,634 [0,971; 2,748]	8,668 [-0,298; 17,635]
			0,0606		
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der RD > 0 sprechen für eine Behandlung mit Tislelizumab. d: Für OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. RD wurde nach Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. e: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test berechnet, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (84)					

Zum Datenschnitt vom 28.12.2022 zeigten in der Gesamtpopulation 52 Patienten (20,3 %) des Tislelizumab-Studienarms ein vollständiges oder partielles Ansprechen. Im ICC-Studienarm hingegen konnte ein vollständiges oder partielles Ansprechen bei 25 von 256 Patienten (9,8 %) nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (RR [95 %-KI]: 2,088 [1,341; 3,251]; p = 0,0008) (Tabelle 4-27).

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.4 Morbidität: EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 302	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Bewertung des patientenberichteten Gesundheitszustands. Es erfolgt die Darstellung der EQ-5D VAS. Mithilfe der VAS kann der Patient selbstständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 („schlechstmöglicher Gesundheitszustand“) bis 100 („bestmöglicher Gesundheitszustand“) einordnen.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie RATIONALE 302 zur Baseline, vor Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 oder bei der Visite am Ende der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat, und zum Safety Follow-Up. Eine Erhebung an Tag 1 des Zyklus 1 entfiel, wenn seit der Untersuchung zur Baseline weniger als sieben Tage vergangen waren.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Auswertung beruht auf dem ITT-Analyseset. Nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die keine Erhebung des Fragebogens zur Baseline hatten, oder solche, die zwar eine Erhebung des Fragebogens zur Baseline, aber keine nachfolgende Erhebung aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Als Hauptanalyse wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung gegenüber Baseline auf Basis einer Schwelle von 15 % der Skalenspannweite genutzt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach ICC-Option und ECOG-PS wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ unter Verwendung der oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Als supportive Analyse wurde die Veränderung zur Baseline mittels einer MMRM-Analyse berechnet. Für das Modell wurden die Behandlung, die Visite, die Interaktion von Behandlung und Visite, der Baselinewert, der ECOG-PS zur Baseline und die ICC-Option als Kovariaten einbezogen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer einschließlich eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Die Visiten zum Ende der Behandlung sowie zum Safety Follow-Up wurden nicht in das MMRM-Modell eingeschlossen.</p> <p>Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen wurden als Least-Square-Means inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI zu jeder Visite berechnet. Auch der Behandlungseffekt inkl. des 95 %-KI aus dem MMRM wurde ermittelt.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.12.2022.</p> <p>Die Ergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS 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
RATIONALE 302	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Die EQ-5D VAS wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunkt-spezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund der Kenntnis der Endpunkterheber über die Gruppenzugehörigkeit wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Tislelizumab		ICC	
	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)				
Gesamtpopulation				
	N = 256		N = 256	
Baseline	256	242 (94,5)	256	247 (96,5)
Zyklus 1	256	140 (54,7)	256	134 (52,3)
Zyklus 2	237	223 (94,1)	184	173 (94,0)
Zyklus 3	188	180 (95,7)	99	90 (90,9)
Zyklus 4	157	147 (93,6)	83	77 (92,8)
Zyklus 5	116	109 (94,0)	48	45 (93,8)
Zyklus 6	100	99 (99,0)	39	36 (92,3)
Ende der Behandlung	256	78 (30,5)	256	83 (32,4)
Safety Follow-Up	151	118 (78,1)	119	97 (81,5)
Subpopulation ohne Irinotecan				
	N = 139		N = 138	
Baseline	139	128 (92,1)	138	134 (97,1)
Zyklus 1	139	83 (59,7)	138	83 (60,1)
Zyklus 2	132	124 (93,9)	105	96 (91,4)
Zyklus 3	103	98 (95,1)	65	57 (87,7)
Zyklus 4	82	77 (93,9)	56	52 (92,9)
Zyklus 5	62	57 (91,9)	33	32 (97,0)
Zyklus 6	55	55 (100,0)	27	25 (92,6)
Ende der Behandlung	139	42 (30,2)	138	46 (33,3)
Safety Follow-Up	93	71 (76,3)	78	62 (79,5)
Datenschnitt: 28.12.2022				
a: Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quellen: (19, 84)				

Die Tabelle 4-30 zeigt die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS. In der Gesamtpopulation lagen die Rücklaufquoten für beide Studienarme ab Zyklus 2 bis Zyklus 6 konstant über 90 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab-Studienarm bei 30,5 % und im ICC-Studienarm bei 32,4 %. Zum Safety Follow-Up lag die Rücklaufquote in der Gesamtpopulation bei 78,1 % im Tislelizumab-Studienarm und bei 81,5 % im ICC-Studienarm.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte)					
Gesamtpopulation					
EQ-5D VAS	31/256 (12,1)	NR [NE; NE]	27/256 (10,5)	NR [NE; NE]	0,917 [0,544; 1,546] 0,7459
Subpopulation ohne Irinotecan					
EQ-5D VAS	17/139 (12,2)	NR [NE; NE]	20/138 (14,5)	NR [NE; NE]	0,761 [0,398; 1,458] 0,4082
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.					
b: Anzahl der Patienten im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (84)					

Hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS, MID \geq 15 Punkte) zeigte sich für die Gesamtpopulation ein numerischer Vorteil für Tislelizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (HR [95 %-KI]: 0,917 [0,544; 1,546]; p = 0,7459) (Tabelle 4-31).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtpopulation ist nachfolgend in Abbildung 4-6 dargestellt. Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für die Subpopulation ohne Irinotecan wird im Anhang 4-G aufgeführt.

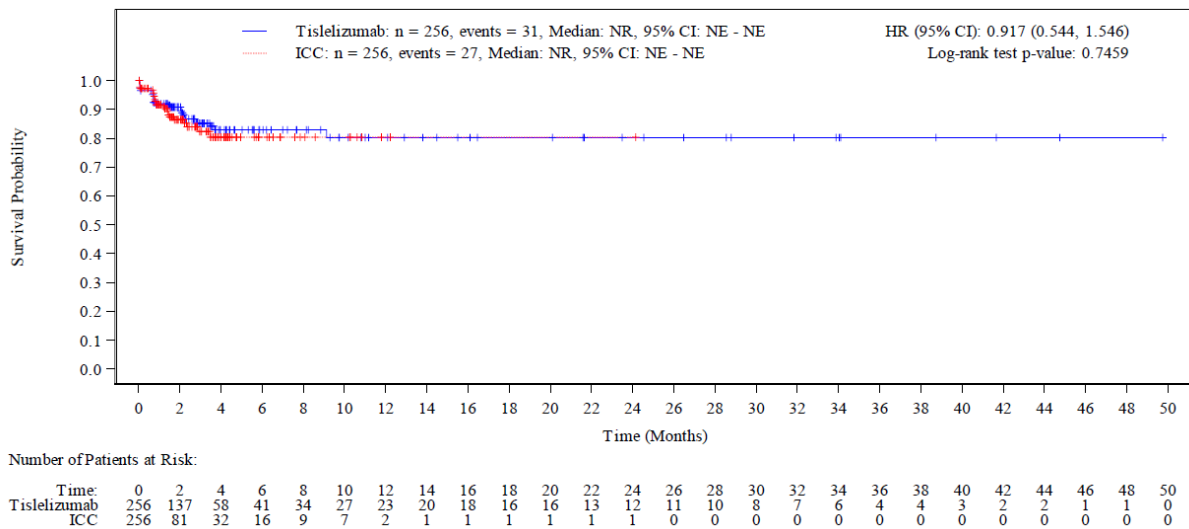


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 15$ Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)								
EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Gesamtpopulation								
EQ-5D VAS	228/256	73,73 (17,05)	-0,70 (0,81)	208/256	72,50 (18,13)	-3,33 (0,97)	2,63 [0,29; 4,97] 0,0278	0,26 [0,03; 0,49]
Subpopulation ohne Irinotecan								
EQ-5D VAS	123/139	72,27 (17,25)	-0,81 (1,24)	120/138	71,99 (18,80)	-4,76 (1,39)	3,96 [0,39; 7,52] 0,0298	0,33 [0,03; 0,63]
Datenschnitt: 28.12.2022								
a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinerwert.								
b: Anzahl der Patienten im Analyseset.								
c: Mittelwert und SD zur Baseline basieren auf Patienten mit Baselinewert.								
d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Studienarm. Positive Werte sprechen für eine Verbesserung der Symptomatik.								
e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab- und ICC-Studienarm. Positive Differenzen sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab.								
f: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines Zweistichproben-t-Tests berechnet, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt von Null abweicht.								
g: Die Effektgröße des Hedges' g wurde berechnet als geschätzte Differenz der Mittelwerte, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor.								
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (84)								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-32 zeigt sich für den Endpunkt EQ-5D VAS in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für den Tislelizumab-Studienarm gegenüber dem ICC-Studienarm (MWD [95 %-KI]: 2,63 [0,29, 4,97]; $p = 0,0278$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,26 [0,03, 0,49]).

Ergänzend werden in Anhang 4-G die Mittelwerte des EQ-5D VAS für beide Studienarme im Studienverlauf sowie die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf dargestellt.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.5 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 302	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, das zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Die Symptomskalen und Einzelsymptome sowie das Item zu den finanziellen Schwierigkeiten werden der Morbidität zugeordnet. Die Vier-Punkte-Skala (eins („überhaupt nicht“) bis vier („sehr“)) wird für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einen reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie RATIONALE 302 zur Baseline, vor Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 – 6 oder bei der Visite am Ende der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat, und zum Safety Follow-Up. Eine Erhebung an Tag 1 des Zyklus 1 entfiel, wenn seit der Untersuchung zur Baseline weniger als sieben Tage vergangen waren.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Analysesets. Nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die keine Erhebung des Fragebogens zur Baseline hatten, oder solche, die zwar eine Erhebung des Fragebogens zur Baseline, aber keine nachfolgende Erhebung aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Als Hauptanalyse wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung gegenüber Baseline um ≥ 10 Punkte gezeigt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach ICC-Option und ECOG-PS wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Als supportive Analyse wurde die Veränderung zur Baseline mittels einer MMRM-Analyse berechnet. Für das Modell wurden die Behandlung, die Visite, die Interaktion von Behandlung und Visite, der Baselinewert, der ECOG-PS zur Baseline und die ICC-Option als Kovariaten einbezogen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Die Visiten zum Ende der Behandlung sowie zum Safety Follow-Up wurden nicht in das MMRM-Modell eingeschlossen.</p> <p>Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen wurden als Least-Square-Means inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI zu jeder Visite berechnet. Auch der Behandlungseffekt inkl. des 95 %-KI aus dem MMRM wurde ermittelt.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.12.2022.</p> <p>Die Ergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) 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
RATIONALE 302	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund der Kenntnis der Endpunkterheber über die Gruppenzugehörigkeit wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Tislelizumab		ICC	
	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)				
Gesamtpopulation				
	N = 256		N = 256	
Baseline	256	242 (94,5)	256	247 (96,5)
Zyklus 1	256	140 (54,7)	256	134 (52,3)
Zyklus 2	237	222 (93,7)	184	174 (94,6)
Zyklus 3	188	181 (96,3)	99	92 (92,9)
Zyklus 4	157	147 (93,6)	83	77 (92,8)
Zyklus 5	116	108 (93,1)	48	45 (93,8)
Zyklus 6	100	99 (99,0)	39	38 (97,4)
Ende der Behandlung	256	79 (30,9)	256	83 (32,4)
Safety Follow-Up	151	118 (78,1)	119	97 (81,5)
Subpopulation ohne Irinotecan				
	N = 139		N = 138	
Baseline	139	128 (92,1)	138	133 (96,4)
Zyklus 1	139	83 (59,7)	138	83 (60,1)
Zyklus 2	132	123 (93,2)	105	97 (92,4)
Zyklus 3	103	98 (95,1)	65	58 (89,2)
Zyklus 4	82	77 (93,9)	56	52 (92,9)
Zyklus 5	62	56 (90,3)	33	32 (97,0)
Zyklus 6	55	55 (100,0)	27	26 (96,3)
Ende der Behandlung	139	43 (30,9)	138	46 (33,3)
Safety Follow-Up	93	71 (76,3)	78	62 (79,5)

Zeitpunkt	Tislelizumab		ICC	
	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a
Datenschnitt: 28.12.2022				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (84)				

Die Tabelle 4-35 zeigt die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in der Gesamtpopulation. In der Gesamtpopulation lagen die Rücklaufquoten für beide Studienarme ab Zyklus 2 bis Zyklus 6 konstant über 90 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab-Studienarm bei 30,9 % und im ICC-Studienarm bei 32,4 %. Zum Safety Follow-Up lag die Rücklaufquote in der Gesamtpopulation bei 78,1 % im Tislelizumab-Studienarm und bei 81,5 % im ICC-Studienarm.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Gesamtpopulation					
Fatigue	88/256 (34,4)	9,1 [3,5; NE]	83/256 (32,4)	3,1 [2,1; 3,8]	0,770 [0,565; 1,050] 0,0912
Übelkeit und Erbrechen	42/256 (16,4)	NR [NE; NE]	35/256 (13,7)	NR [NE; NE]	0,919 [0,583; 1,450] 0,7171
Schmerzen	61/256 (23,8)	NR [NE; NE]	53/256 (20,7)	10,0 [3,8; NE]	0,900 [0,619; 1,308] 0,5754
Dyspnoe	41/256 (16,0)	NR [NE; NE]	38/256 (14,8)	NR [10,2; NE]	0,846 [0,541; 1,324] 0,4606
Schlaflosigkeit	47/256 (18,4)	NR [NE; NE]	26/256 (10,2)	NR [NE; NE]	1,423 [0,876; 2,309] 0,1475

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

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Appetitverlust	47/256 (18,4)	NR [26,3; NE]	40/256 (15,6)	NR [NE; NE]	0,888 [0,577; 1,367] 0,5870
Verstopfung	37/256 (14,5)	NR [NE; NE]	23/256 (9,0)	NR [NE; NE]	1,338 [0,788; 2,270] 0,2757
Diarrhö	14/256 (5,5)	NR [NE; NE]	23/256 (9,0)	NR [NE; NE]	0,397 [0,202; 0,782] 0,0055
Subpopulation ohne Irinotecan					
Fatigue	54/139 (38,8)	3,7 [2,8; 26,3]	50/138 (36,2)	2,3 [1,7; 3,8]	0,904 [0,610; 1,341] 0,6113
Übelkeit und Erbrechen	26/139 (18,7)	NR [NE; NE]	15/138 (10,9)	NR [NE; NE]	1,538 [0,810; 2,918] 0,1833
Schmerzen	33/139 (23,7)	NR [11;8; NE]	30/138 (21,7)	10,0 [3;8; NE]	0,961 [0,583; 1,584] 0,8758
Dyspnoe	25/139 (18,0)	NR [NE; NE]	26/138 (18,8)	NR [3,8; NE]	0,826 [0,475; 1,437] 0,4961
Schlaflosigkeit	26/139 (18,7)	NR [NE; NE]	18/138 (13,0)	NR [NE; NE]	1,296 [0,708; 2,373] 0,3912
Appetitverlust	28/139 (20,1)	NR [11;8; NE]	20/138 (14,5)	NR [NE; NE]	1,160 [0,646; 2,082] 0,6172
Verstopfung	21/139 (15,1)	NR [NE; NE]	11/138 (8,0)	NR [NE; NE]	1,999 0,961; 4,157] 0,0570
Diarrhö	6/139 (4,3)	NR [NE; NE]	8/138 (5,8)	NR [NE; NE]	0,609 [0,210; 1,766] 0,3567
<p>Datenschnitt: 28.12.2022</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>b: Anzahl der Patienten im Analyseset.</p> <p>c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.</p> <p>d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt.</p> <p>e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (84)</p>					

Zum Datenschnitt vom 28.12.2022 zeigen die Ereigniszeitanalysen der Gesamtpopulation zum EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) für die Symptomskala Diarrhö (HR [95%-KI]: 0,397 [0,202; 0,782]; $p = 0,0055$) (Tabelle 4-36) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tislelizumab.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation sind nachfolgend in Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-14 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Subpopulation ohne Irinotecan werden im Anhang 4-G aufgeführt.

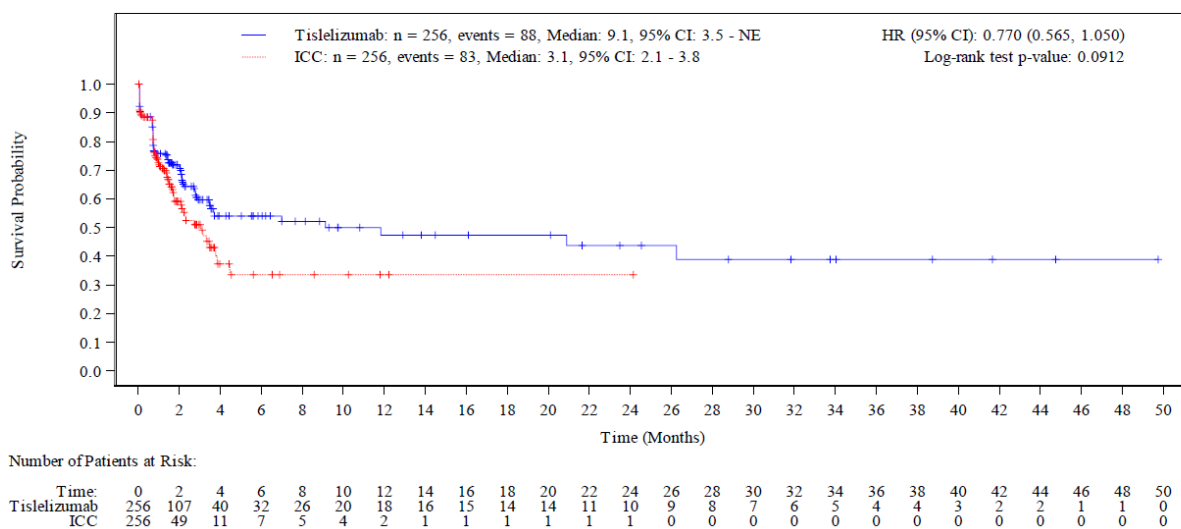


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

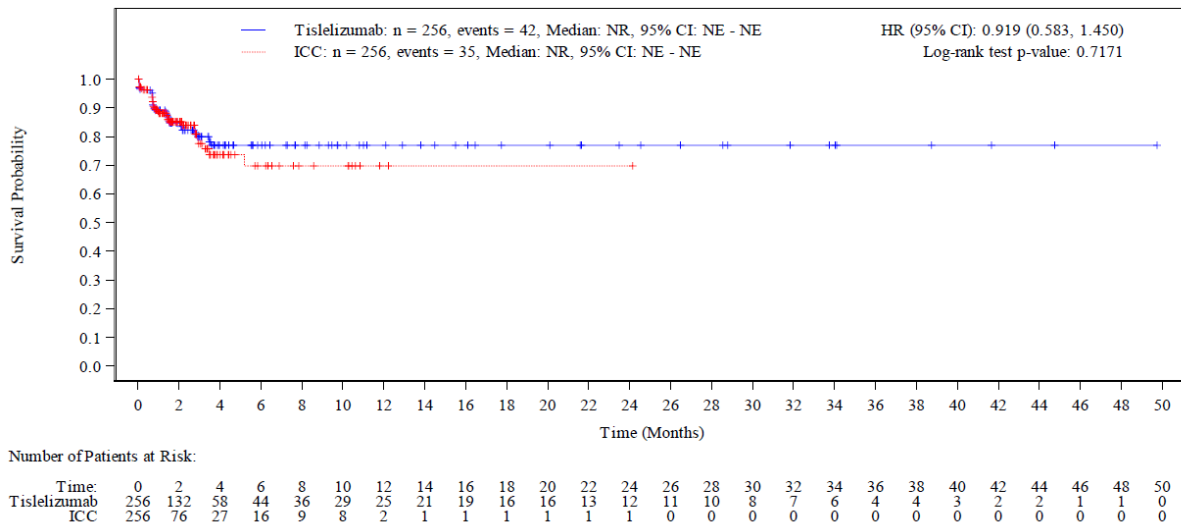


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

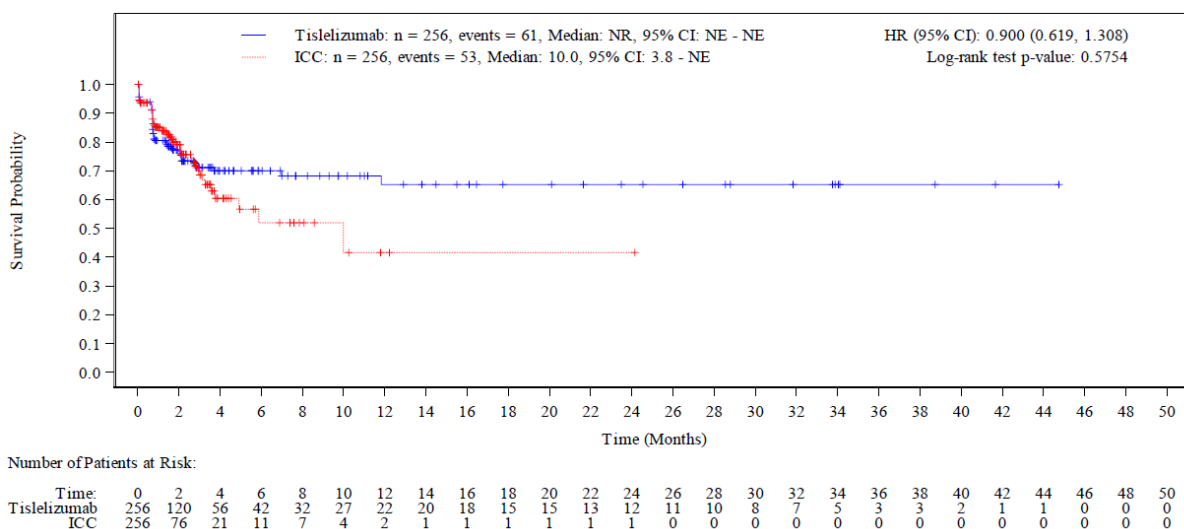


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

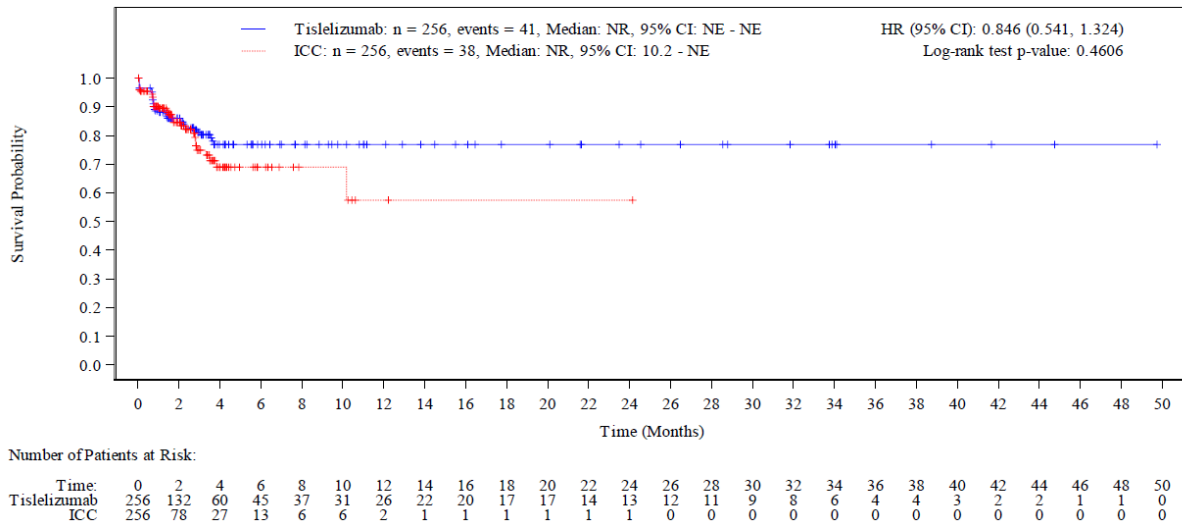


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

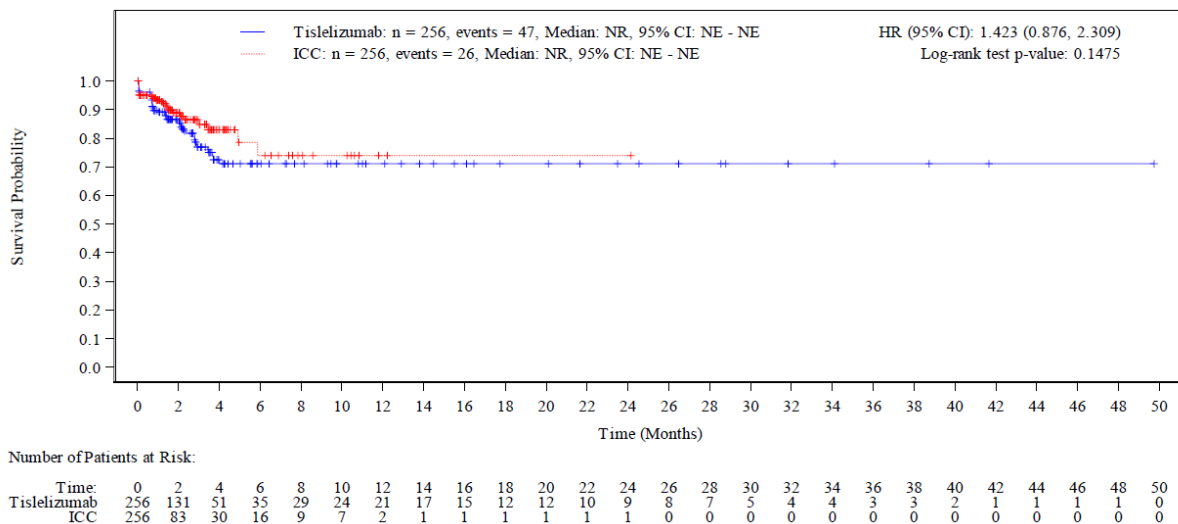


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

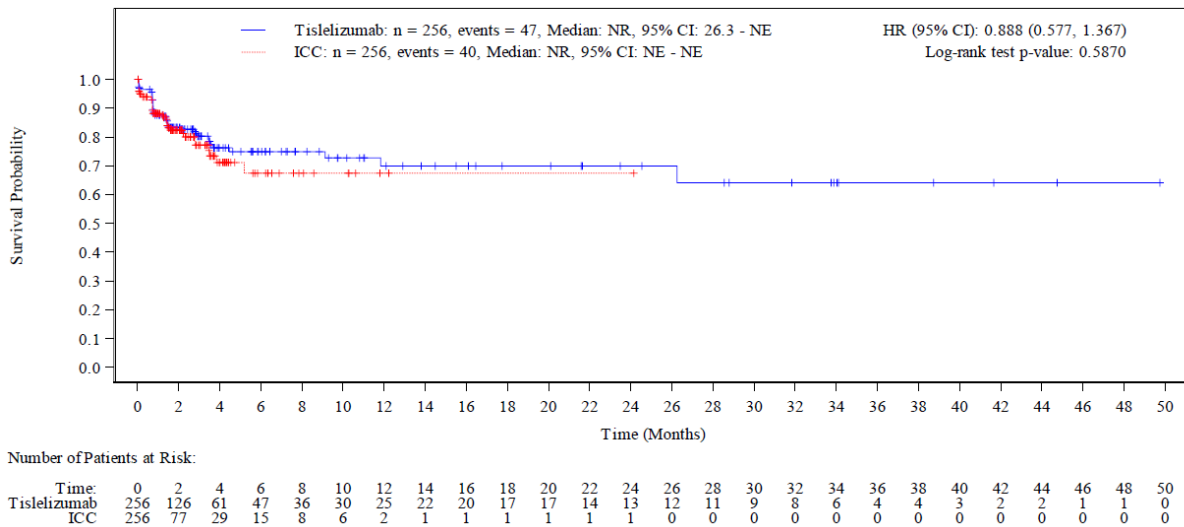


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

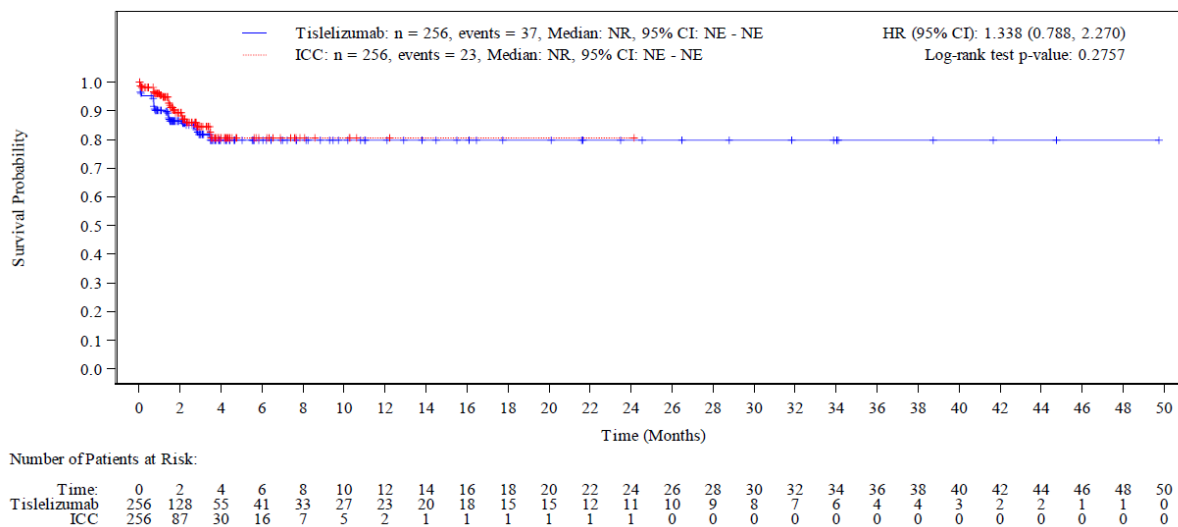


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

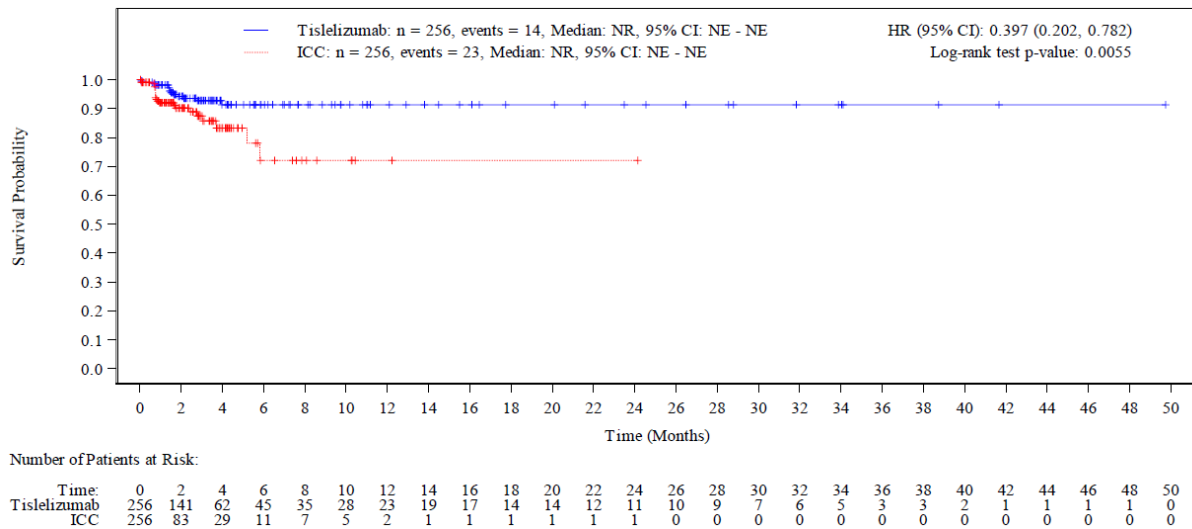


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)								
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Gesamtpopulation								
Fatigue	229/256	23,35 (20,18)	2,71 (1,08)	209/256	27,04 (22,39)	6,45 (1,29)	-3,74 [-6,88; -0,60] 0,0199	-0,27 [-0,50; -0,04]
Übelkeit und Erbrechen	229/256	7,23 (13,97)	2,27 (0,96)	209/256	8,43 (17,13)	2,47 (1,13)	-0,20 [-2,94; 2,54] 0,8866	-0,02 [-0,24; 0,21]
Schmerzen	229/256	21,14 (22,51)	0,52 (1,17)	209/256	23,35 (26,74)	4,68 (1,42)	-4,17 [-7,59; -0,74] 0,0172	-0,28 [-0,52; -0,05]
Dyspnoe	228/256	13,55 (19,97)	2,04 (1,07)	209/256	14,84 (21,57)	3,48 (1,31)	-1,44 [-4,58; 1,70] 0,3666	-0,11 [-0,35; 0,13]
Schlaflosigkeit	228/256	17,57 (25,10)	-0,14 (1,27)	209/256	22,94 (26,29)	-0,98 (1,54)	0,84 [-2,86; 4,54] 0,6554	0,05 [-0,19; 0,29]
Appetitverlust	228/256	19,23 (24,80)	-1,05 (1,45)	208/256	19,38 (26,24)	4,74 (1,74)	-5,79 [-9,98; -1,61] 0,0068	-0,32 [-0,55; -0,09]
Verstopfung	229/256	13,09 (22,90)	0,14 (1,05)	209/256	13,77 (22,48)	0,53 (1,34)	-0,39 [-3,58; 2,81] 0,8114	-0,03 [-0,29; 0,22]
Diarrhö	229/256	6,47 (15,16)	-0,81 (0,86)	208/256	5,94 (14,44)	4,38 (1,08)	-5,18 [-7,78; -2,58] 0,0001	-0,49 [-0,74; -0,24]

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

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
Subpopulation ohne Irinotecan								
Fatigue	123/139	21,83 (18,55)	3,13 (1,47)	120/138	27,65 (23,36)	5,38 (1,66)	-2,25 [-6,49; 1,98] 0,2941	-0,16 [-0,47; 0,14]
Übelkeit und Erbrechen	123/139	6,90 (13,48)	3,12 (1,29)	120/138	9,15 (19,30)	0,84 (1,47)	2,28 [-1,47; 6,02] 0,2310	0,18 [-0,12; 0,48]
Schmerzen	123/139	20,31 (20,91)	0,67 (1,59)	120/138	22,43 (26,75)	4,67 (1,83)	-4,00 [-8,68; 0,68] 0,0930	-0,26 [-0,57; 0,05]
Dyspnoe	122/139	13,91 (18,99)	2,57 (1,56)	120/138	15,04 (21,50)	4,33 (1,80)	-1,76 [-6,31; 2,79] 0,4464	-0,12 [-0,44; 0,19]
Schlaflosigkeit	122/139	16,27 (22,56)	0,18 (1,57)	120/138	21,30 (24,73)	0,71 (1,76)	-0,53 [-4,99; 3,94] 0,8154	-0,04 [-0,34; 0,27]
Appetitverlust	123/139	19,79 (24,90)	-0,15 (1,91)	119/138	17,93 (26,18)	3,45 (2,18)	-3,60 [-9,10; 1,90] 0,1975	-0,20 [-0,50; 0,10]
Verstopfung	123/139	14,06 (23,14)	1,52 (1,44)	120/138	14,79 (22,63)	-0,39 (1,68)	1,91 [-2,32; 6,15] 0,3742	0,14 [-0,17; 0,46]
Diarrhö	123/139	7,81 (16,98)	-0,85 (1,05)	119/138	6,27 (15,43)	1,79 (1,26)	-2,64 [-5,81; 0,54] 0,1027	-0,28 [-0,63; 0,06]
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baselinewert. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Mittelwert und SD zur Baseline basieren auf Patienten mit Baselinewert. d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Studienarm. Negative Werte sprechen für eine Verbesserung der Symptomatik. e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab- und ICC-Studienarm. Negative Differenzen sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab. f: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines Zweistichproben-t-Tests berechnet, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt von Null abweicht.								

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

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
<p>g: Die Effektgröße des Hedges' g wurde berechnet als geschätzte Differenz der Mittelwerte, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (84)</p>								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-37 zeigen sich in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skalen Fatigue (MWD [95 %-KI]: -3,74 [-6,88; -0,60]; $p = 0,0199$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,27 [-0,50; -0,04]), Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -4,17 [-7,59; -0,74]; $p = 0,0172$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,28 [-0,52; -0,05]); Appetitverlust (MWD [95 %-KI]: -5,79 [-9,98; -1,61]; $p = 0,0068$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,32 [-0,55; -0,09]) und Diarrhö (MWD [95 %-KI]: -5,18 [-7,78; -2,58]; $p = 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,49 [-0,74; -0,24]).

Ergänzend werden in Anhang 4-G die Mittelwerte des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für beide Studienarme im Studienverlauf sowie die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf dargelegt.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.6 Morbidität: EORTC QLQ-OES18

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-OES18

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 302	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-OES18 ist ein patientenberichtetes, krankheitsspezifisches Ergänzungsmodul zum generischen EORTC QLQ-C30 Fragebogen für Patienten mit Ösophaguskarzinom. Der EORTC QLQ-OES18 umfasst Vier-Multi-Item-Skalen (Dysphagie, Einschränkungen beim Essen, Schmerzen und Reflux) bestehend aus insgesamt zwölf Fragen und sechs Einzel-Items (Würgereiz beim Schlucken, Mundtrockenheit, Speichelschlucken, Sprechen, Husten und Geschmacksstörungen). Die Bewertung der Items erfolgt auf einer Skala von eins („nicht auftretend“) bis vier („sehr stark auftretend“). Zur Standardisierung der Rohwerte wird eine lineare Transformation verwendet, so dass Werte in einem Bereich von 0 bis 100 vorliegen. Ein höherer Punktwert bedeutet ein schlechteres Patientenempfinden.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-OES18 erfolgte in der Studie RATIONALE 302 zur Baseline, vor der Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 oder bei der Visite am Ende der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat, und zum Safety Follow-Up. Eine Erhebung an Tag 1 des Zyklus 1 entfiel, wenn seit der Untersuchung zur Baseline weniger als sieben Tage vergangen sind.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Analysesets. Nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die keine Erhebung des Fragebogens zur Baseline hatten oder solche, die zwar eine Erhebung des Fragebogens zur Baseline, aber keine nachfolgende Erhebung aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Als Hauptanalyse wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung gegenüber Baseline um ≥ 10 Punkte gezeigt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach ICC-Option und ECOG-PS wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Als supportive Analyse wurde die Veränderung zur Baseline mittels einer MMRM-Analyse berechnet. Für das Modell wurden die Behandlung, die Visite, die Interaktion von Behandlung und Visite, der Baselinewert, der ECOG-PS zur Baseline und die ICC-Option als Kovariaten einbezogen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Die Visiten zum Ende der Behandlung sowie zum Safety Follow-Up wurden nicht in das MMRM-Modell eingeschlossen.</p> <p>Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen wurden als Least-Square-Means inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI zu jeder Visite berechnet. Auch der Behandlungseffekt inkl. des 95 %-KI aus dem MMRM wurde ermittelt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.12.2022. Die Ergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 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
RATIONALE 302	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Der EORTC QLQ-OES18 wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund der Kenntnis der Endpunkterheber über die Gruppenzugehörigkeit wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Tislelizumab		ICC	
	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)				
Gesamtpopulation				
	N = 256		N = 256	
Baseline	256	240 (93,8)	256	248 (96,9)
Zyklus 1	256	138 (53,9)	256	132 (51,6)
Zyklus 2	237	224 (94,5)	184	174 (94,6)
Zyklus 3	188	181 (96,3)	99	91 (91,9)
Zyklus 4	157	146 (93,0)	83	76 (91,6)
Zyklus 5	116	110 (94,8)	48	45 (93,8)
Zyklus 6	100	99 (99,0)	39	37 (94,9)
Ende der Behandlung	256	76 (29,7)	256	83 (32,4)
Safety Follow-Up	151	117 (77,5)	119	97 (81,5)
Subpopulation ohne Irinotecan				
	N = 139		N = 138	
Baseline	139	128 (92,1)	138	134 (97,1)
Zyklus 1	139	82 (59,0)	138	82 (59,4)
Zyklus 2	132	124 (93,9)	105	97 (92,4)
Zyklus 3	103	98 (95,1)	65	57 (87,7)
Zyklus 4	82	76 (92,7)	56	52 (92,9)
Zyklus 5	62	57 (91,1)	33	32 (97,0)
Zyklus 6	55	54 (98,2)	27	26 (96,3)
Ende der Behandlung	139	41 (29,5)	138	46 (33,3)
Safety Follow-Up	93	71 (76,3)	78	62 (79,5)

Zeitpunkt	Tislelizumab		ICC	
	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a	Anzahl an Patienten im jeweiligen Zyklus (N)	Anzahl an Patienten mit auswertbarem Fragebogen n (%) ^a
Datenschnitt: 28.12.2022				
a: Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch die Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (84)				

Die Tabelle 4-40 zeigt die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-OES18 in der Gesamtpopulation. In der Gesamtpopulation lagen die Rücklaufquoten für beide Studienarme ab Zyklus 2 bis Zyklus 6 konstant über 90 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab-Studienarm bei 29,7 % und im ICC-Studienarm bei 32,4 %. Zum Safety Follow-Up lag die Rücklaufquote in der Gesamtpopulation bei 77,5 % im Tislelizumab-Studienarm und bei 81,5 % im ICC-Studienarm.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Gesamtpopulation					
Dysphagie	63/256 (24,6)	NR [NE; NE]	63/256 (24,6)	NR [3,3; NE]	0,781 [0,548; 1,113] 0,1632
Einschränkungen beim Essen	36/256 (14,1)	NR [NE; NE]	27/256 (10,5)	NR [NE; NE]	1,111 [0,671; 1,839] 0,6810
Reflux	32/256 (12,5)	NR [NE; NE]	45/256 (17,6)	NR [NE; NE]	0,517 [0,325; 0,823] 0,0044
Schmerzen	49/256 (19,1)	NR [NE; NE]	44/256 (17,2)	NR [NE; NE]	0,938 [0,619; 1,421] 0,7603
Speichelschlucken	23/256 (9,0)	NR [NE; NE]	17/256 (6,6)	NR [NE; NE]	1,099 [0,584; 2,068] 0,7680

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

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Würgereiz beim Schlucken	23/256 (9,0)	NR [NE; NE]	23/256 (9,0)	NR [NE; NE]	0,798 [0,446; 1,430] 0,4458
Mundtrockenheit	50/256 (19,5)	NR [NE; NE]	37/256 (14,5)	NR [NE; NE]	1,024 [0,664; 1,578] 0,9140
Geschmacks- störung	35/256 (13,7)	NR [NE; NE]	30/256 (11,7)	NR [NE; NE]	0,862 [0,524; 1,418] 0,5569
Husten	43/256 (16,8)	NR [NE; NE]	30/256 (11,7)	NR [NE; NE]	1,174 [0,733; 1,878] 0,5017
Sprechen	25/256 (9,8)	NR [NE; NE]	11/256 (4,3)	NR [NE; NE]	1,978 [0,970; 4,033] 0,0550
Subpopulation ohne Irinotecan					
Dysphagie	39/139 (28,1)	NR [NE; NE]	37/138 (26,8)	NR [4,9.; NE]	0,960 [0,612; 1,508] 0,8587
Einschränkungen beim Essen	23/139 (16,5)	NR [NE; NE]	17/138 (12,3)	NR [NE; NE]	1,188 [0,631; 2,236] 0,5919
Reflux	19/139 (13,7)	NR [NE; NE]	27/138 (19,6)	NR [NE; NE]	0,598 [0,332; 1,077] 0,0812
Schmerzen	32/139 (23,0)	NR [NE; NE]	25/138 (18,1)	NR [4,9.; NE]	1,300 [0,768; 2,200] 0,3211
Speichelschlucken	12/139 (8,6)	NR [NE; NE]	7/138 (5,1)	NR [NE; NE]	1,588 [0,624; 4,043] 0,3259
Würgereiz beim Schlucken	13/139 (9,4)	NR [NE; NE]	13/138 (9,4)	NR [NE; NE]	0,848 [0,391; 1,839] 0,6747
Mundtrockenheit	28/139 (20,1)	NR [11,8.; NE]	18/138 (13,0)	NR [NE; NE]	1,402 [0,771; 2,551] 0,2626
Geschmacks- störung	23/139 (16,5)	NR [NE; NE]	15/138 (10,9)	NR [NE; NE]	1,362 [0,707; 2,623] 0,3510
Husten	26/139 (18,7)	NR [NE; NE]	18/138 (13,0)	NR [NE; NE]	1,330 [0,728; 2,430] 0,3500

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Sprechen	17/139 (12,2)	NR [NE; NE]	6/138 (4,3)	NR [NE; NE]	2,561 [1,005; 6,529] 0,0408
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (84)					

Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik ermittelt anhand des Fragebogens EORTC QLQ-OES18 ergibt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab im Vergleich zur ICC beim Reflux (HR [95 %-KI]: 0,517 [0,325; 0,823]; p = 0,0044) (Tabelle 4-41).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation sind nachfolgend in Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-24 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Subpopulation ohne Irinotecan werden im Anhang 4-G aufgeführt.

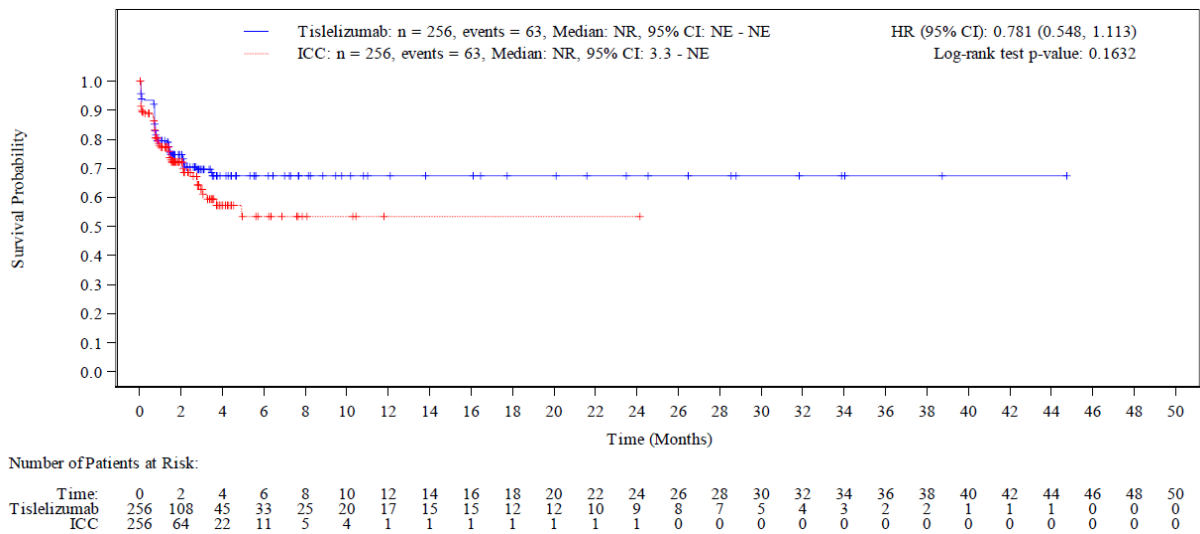


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Dysphagie) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

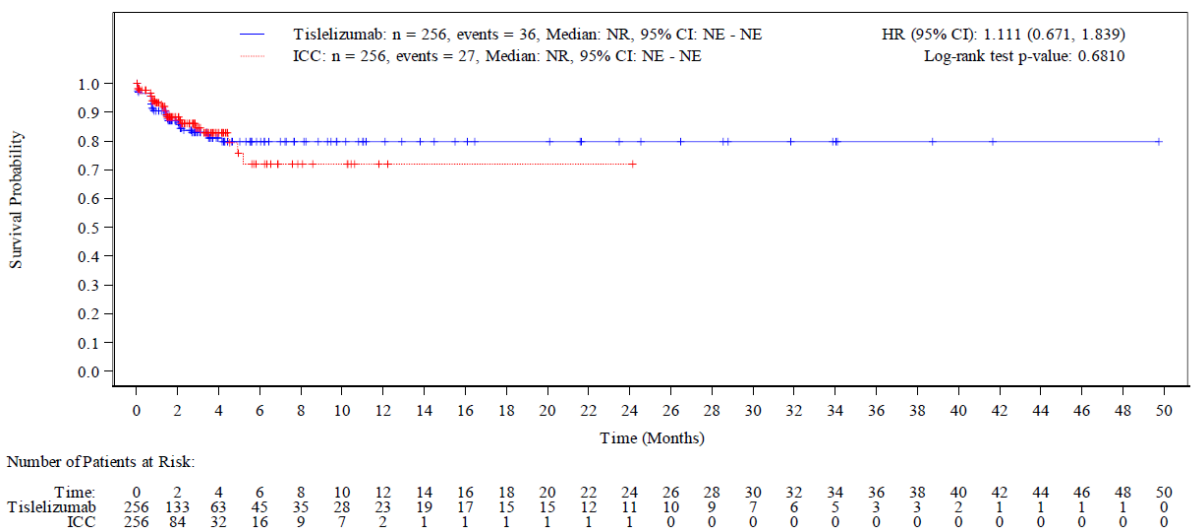


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Einschränkungen beim Essen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

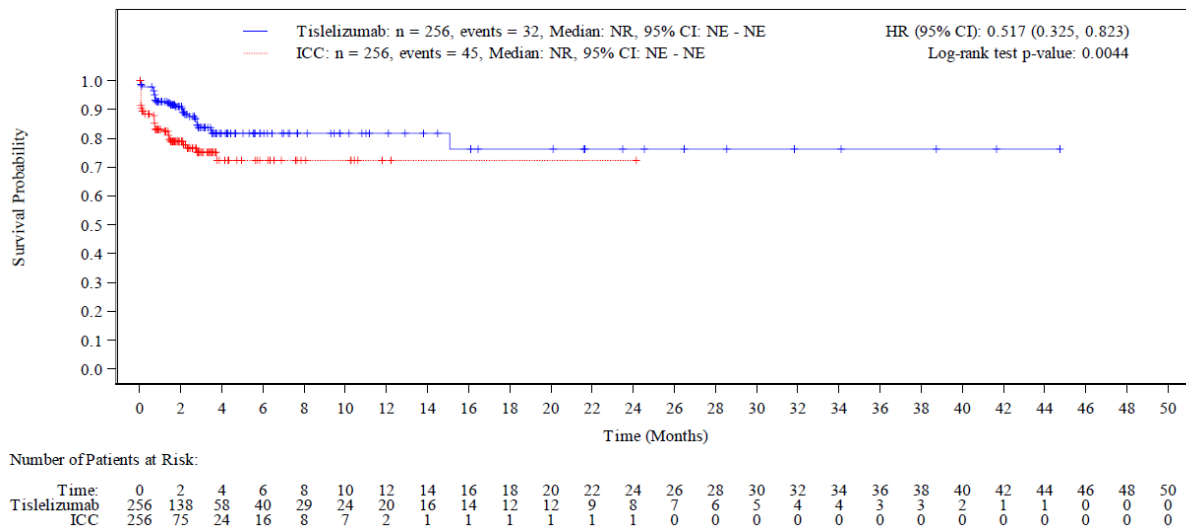


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Reflux) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

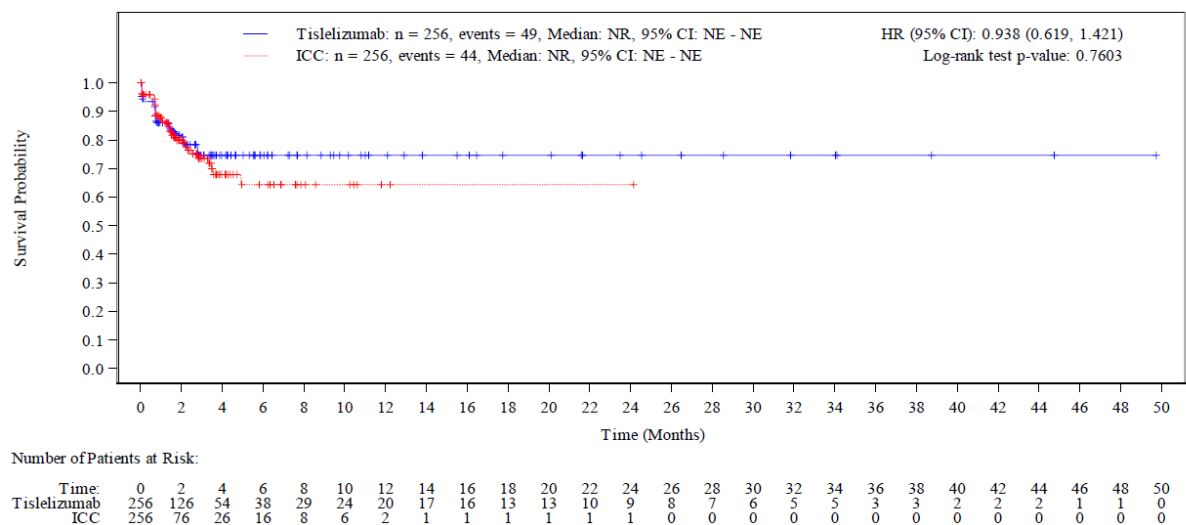


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

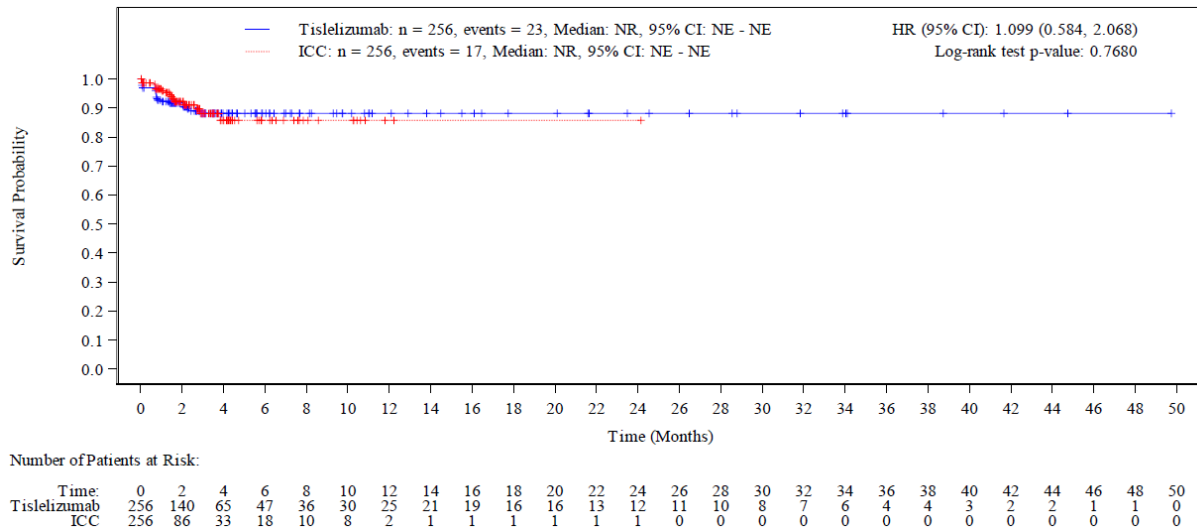


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Speichelschlucken) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

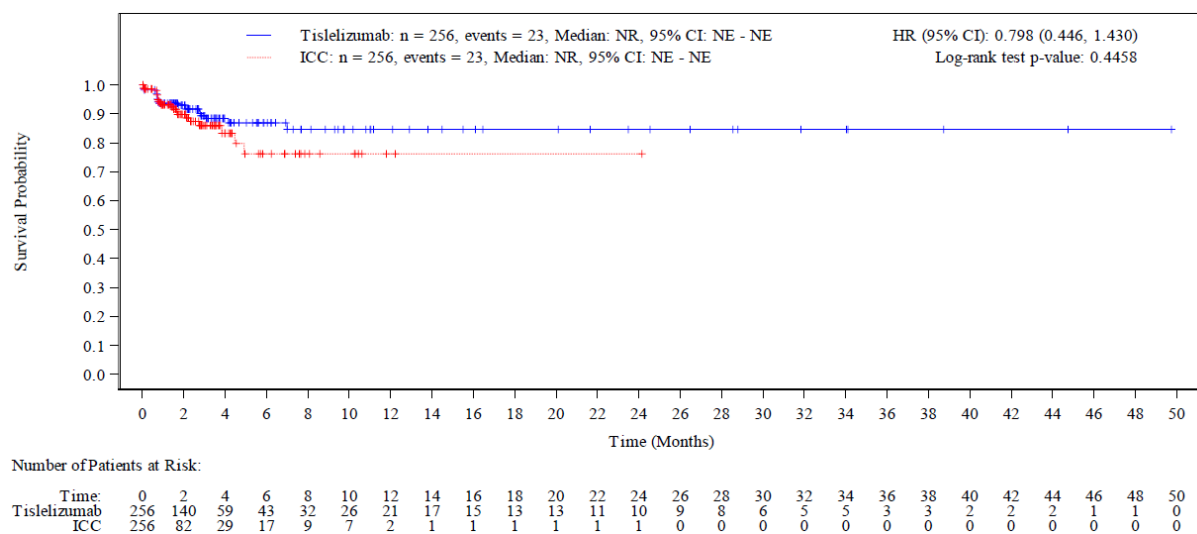


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Würgereiz beim Schlucken) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

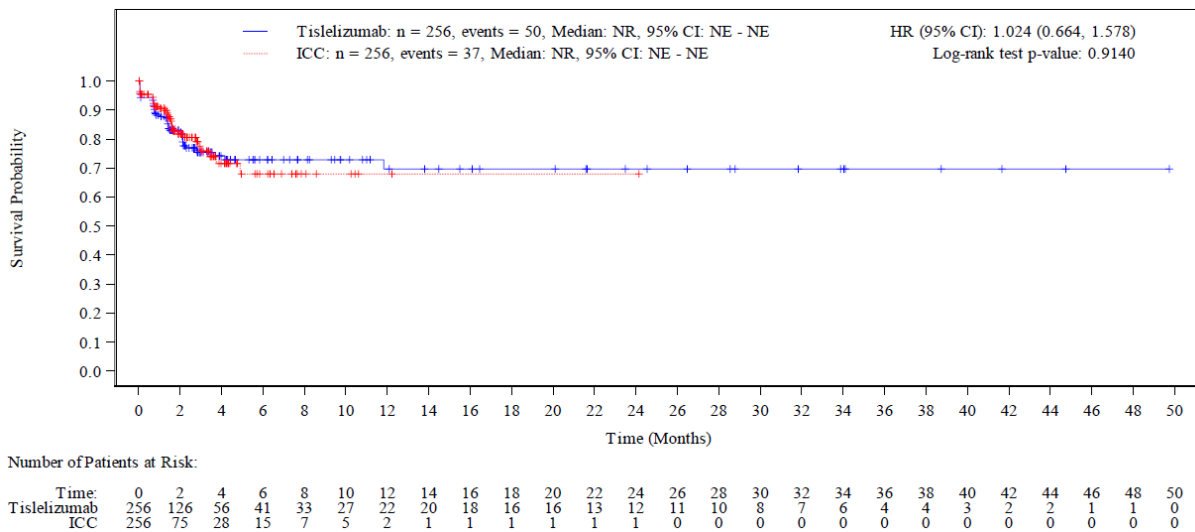


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Mundtrockenheit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

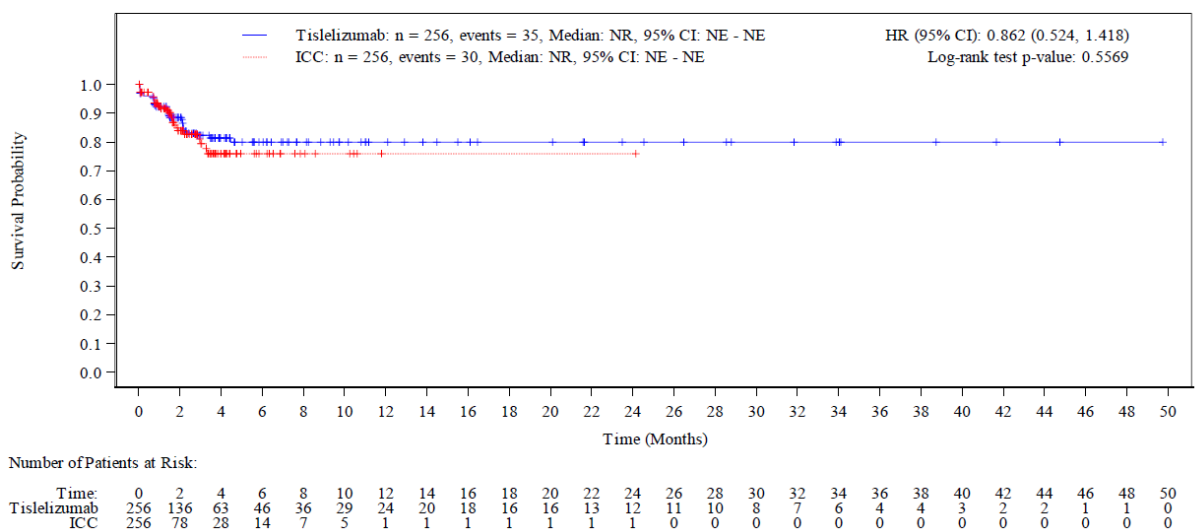


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Geschmackstörungen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

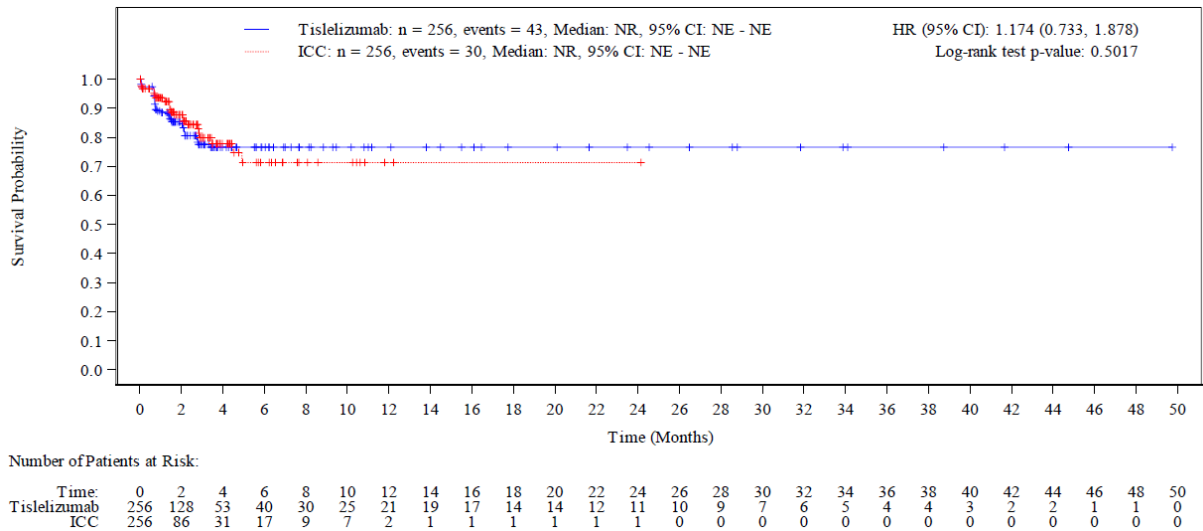


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Husten) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

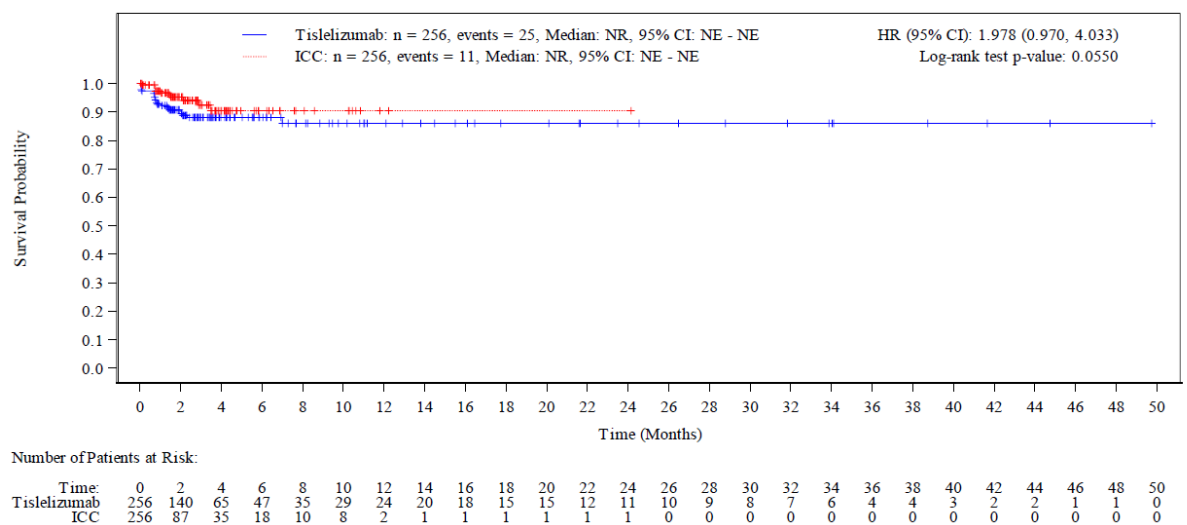


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Sprechen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)								
EORTC QLQ-OES18 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Gesamtpopulation								
Dysphagie	228/256	35,32 (35,22)	3,05 (1,61)	208/256	34,83 (34,57)	5,45 (1,98)	-2,40 [-7,19; 2,39] 0,3258	-0,12 [-0,36; 0,12]
Einschränkungen beim Essen	227/256	17,57 (19,83)	0,44 (1,06)	205/256	19,61 (21,10)	1,24 (1,24)	-0,80 [-3,81; 2,22] 0,6028	-0,06 [-0,28; 0,16]
Reflux	228/256	12,22 (17,48)	-1,15 (0,91)	208/256	12,70 (17,96)	1,03 (1,10)	-2,17 [-4,82; 0,48] 0,1076	-0,19 [-0,43; 0,04]
Schmerzen	228/256	11,76 (14,64)	-0,26 (0,72)	208/256	11,92 (18,20)	0,81 (0,91)	-1,07 [-3,23; 1,09] 0,3301	-0,12 [-0,37; 0,13]
Speichelschlucken	228/256	11,67 (23,08)	-1,23 (1,10)	208/256	11,16 (24,30)	-1,47 (1,35)	0,24 [-2,99; 3,47] 0,8848	0,02 [-0,22; 0,26]
Würgereiz beim Schlucken	228/256	14,17 (18,88)	-2,07 (1,07)	207/256	14,25 (22,11)	-0,48 (1,31)	-1,59 [-4,74; 1,56] 0,3202	-0,12 [-0,36; 0,12]
Mundtrockenheit	227/256	16,32 (20,24)	0,79 (1,21)	208/256	19,89 (24,34)	2,63 (1,47)	-1,84 [-5,38; 1,69] 0,3062	-0,12 [-0,36; 0,11]
Geschmacksstörungen	226/256	7,95 (18,00)	-0,06 (1,25)	206/256	14,04 (24,80)	4,53 (1,49)	-4,59 [-8,24; -0,93] 0,0140	-0,29 [-0,52; -0,06]
Husten	227/256	11,02 (20,60)	2,53 (1,14)	208/256	13,17 (22,37)	4,13 (1,44)	-1,60 [-5,06; 1,86] 0,3636	-0,12 [-0,37; 0,13]
Sprechen	228/256	9,58 (20,59)	0,65 (1,05)	208/256	11,29 (21,79)	0,27 (1,23)	0,38 [-2,61; 3,38] 0,8010	0,03 [-0,20; 0,25]

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

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
Subpopulation ohne Irinotecan								
Dysphagie	123/139	46,27 (36,35)	3,90 (2,23)	119/138	38,81 (36,35)	3,34 (2,56)	0,56 [-5,97; 7,08] 0,8660	0,03 [-0,29; 0,34]
Einschränkungen beim Essen	123/139	20,44 (20,57)	1,09 (1,40)	116/138	20,83 (23,38)	-0,59 (1,57)	1,68 [-2,32; 5,68] 0,4077	0,12 [-0,17; 0,42]
Reflux	123/139	11,59 (16,93)	-0,35 (1,39)	119/138	11,57 (18,42)	2,57 (1,58)	-2,93 [-6,94; 1,08] 0,1516	-0,22 [-0,52; 0,08]
Schmerzen	123/139	11,55 (13,97)	0,66 (1,09)	119/138	12,85 (19,69)	0,51 (1,27)	0,14 [-3,06; 3,35] 0,9300	0,01 [-0,30; 0,33]
Speichelschlucken	123/139	12,76 (24,07)	-0,93 (1,53)	119/138	11,69 (24,61)	-3,32 (1,78)	2,39 [-2,07; 6,85] 0,2923	0,17 [-0,15; 0,48]
Würgereiz beim Schlucken	123/139	14,06 (19,89)	-1,73 (1,35)	118/138	15,67 (24,08)	-2,64 (1,59)	0,91 [-3,08; 4,89] 0,6528	0,07 [-0,25; 0,40]
Mundtrockenheit	122/139	18,11 (20,47)	2,93 (1,62)	119/138	19,90 (24,90)	0,14 (1,85)	2,78 [-1,90; 7,46] 0,2425	0,18 [-0,13; 0,49]
Geschmacksstörungen	122/139	8,66 (20,23)	2,85 (1,95)	117/138	15,29 (26,75)	3,90 (2,14)	-1,05 [-6,63; 4,53] 0,7103	-0,05 [-0,35; 0,24]
Husten	122/139	9,97 (18,46)	4,49 (1,66)	119/138	14,43 (23,64)	4,05 (1,94)	0,44 [-4,49; 5,36] 0,8615	0,03 [-0,29; 0,35]
Sprechen	123/139	10,42 (22,04)	2,75 (1,53)	119/138	11,69 (22,11)	0,34 (1,70)	2,41 [-1,97; 6,78] 0,2797	0,16 [-0,13; 0,46]
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baselinewert. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Mittelwert und SD zur Baseline basieren auf Patienten mit Baselinewert. d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Studienarm. Negative Differenzen sprechen für eine Verbesserung der Symptomatik. e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab- und ICC-Studienarm. Negative Differenzen sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab.								

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

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
<p>f: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines Zweistichproben-t-Tests berechnet, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt von Null abweicht. g: Die Effektgröße des Hedges' g wurde berechnet als geschätzte Differenz der Mittelwerte, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (84)</p>								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-42 zeigt sich in der Gesamtpopulation für den EORTC QLQ-OES18 für die Symptomskala Geschmackstörungen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab (MWD [95 %-KI]: -4,59 [-8,24; -0,93]; $p = 0,0140$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,29 [-0,52; -0,06]).

Ergänzend werden in Anhang 4-G die Mittelwerte des EORTC QLQ-OES18 für beide Behandlungsarme im Studienverlauf sowie die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf dargelegt.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 302	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, das zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Krebspatienten entwickelt wurde. Die Funktionskalen sowie das Item zum allgemeinen Gesundheitszustand werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Für die entsprechenden Funktionskalen werden die Fragen basierend auf einer Skala mit den Werten eins („überhaupt nicht“) bis vier („sehr“) ausgewertet. Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wird eine siebenstufige Skala von eins („sehr schlecht“) bis sieben („ausgezeichnet“) herangezogen. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Alltagsfunktionalität bzw. einem besseren Gesundheitszustand und einer höheren Lebensqualität entspricht.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie RATIONALE 302 zur Baseline, vor Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 oder bei der Visite am Ende der Behandlung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat, und zum Safety Follow-Up. Eine Erhebung an Tag 1 des Zyklus 1 entfiel, wenn seit der Untersuchung zur Baseline weniger als sieben Tage vergangen waren.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des ITT-Analysesets. Nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die keine Erhebung des Fragebogens zur Baseline hatten oder solche, die zwar eine Erhebung des Fragebogens zur Baseline, aber keine nachfolgende Erhebung aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Als Hauptanalyse wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung gegenüber Baseline um ≥ 10 Punkte gezeigt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach ICC-Option und ECOG-PS wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Als supportive Analyse wurde die Veränderung zur Baseline mittels einer MMRM-Analyse berechnet. Für das Modell wurden die Behandlung, die Visite, die Interaktion von Behandlung und Visite, der Baselinewert, der ECOG-PS zur Baseline und die ICC-Option als Kovariaten einbezogen. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die Visiten verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Die Visiten zum Ende der Behandlung sowie zum Safety Follow-Up wurden nicht in das MMRM-Modell eingeschlossen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende Mittelwertdifferenz zwischen den Studienarmen wurden als Least-Square-Means inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI zu jeder Visite berechnet. Auch der Behandlungseffekt inkl. des 95 %-KI aus dem MMRM wurde ermittelt. Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.12.2022. Die Ergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) 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
RATIONALE 302	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Der EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund der Kenntnis der Endpunkterheber über die Gruppenzugehörigkeit wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 sind für die Gesamtpopulation in Tabelle 4-35 des Abschnitts zur Nutzendimension Morbidität dargestellt.

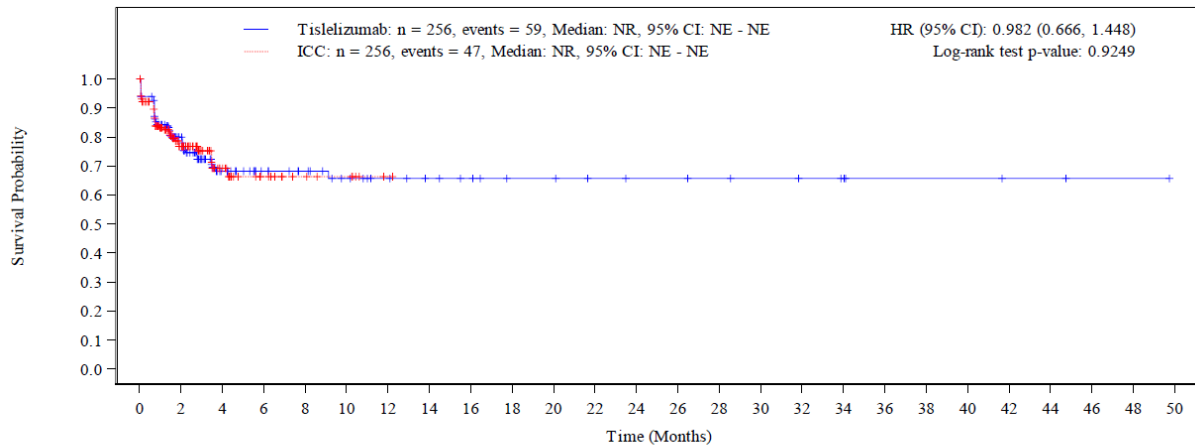
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Gesamtpopulation					
Allgemeiner Gesundheitszustand	59/256 (23,0)	NR [NE; NE]	47/256 (18,4)	NR [NE; NE]	0,982 [0,666; 1,448] 0,9249
Physische Funktion	47/256 (18,4)	NR [NE; NE]	52/256 (20,3)	10,0 [4,5; NE]	0,669 [0,448; 0,998] 0,0460
Rollenfunktion	64/256 (25,0)	NR [NE; NE]	62/256 (24,2)	10,0 [3,3; NE]	0,787 [0,550; 1,124] 0,1811
Emotionale Funktion	31/256 (12,1)	NR [NE; NE]	35/256 (13,7)	NR [NE; NE]	0,689 [0,422; 1,125] 0,1319
Kognitive Funktion	51/256 (19,9)	NR [NE; NE]	41/256 (16,0)	10,2, [10,0; NE]	0,976 [0,644; 1,479] 0,9075
Soziale Funktion	55/256 (21,5)	NR [NE; NE]	48/256 (18,8)	NR [4,7; NE]	0,919 [0,622; 1,358] 0,6691
Subpopulation ohne Irinotecan					
Allgemeiner Gesundheitszustand	32/139 (23,0)	NR [NE; NE]	30/138 (21,7)	NR [NE; NE]	0,956 [0,579; 1,578] 0,8592
Physische Funktion	26/139 (18,7)	NR [NE; NE]	34/138 (24,6)	10,0 [3,5; NE]	0,637 [0,381; 1,066] 0,0818
Rollenfunktion	36/139 (25,9)	NR [NE; NE]	42/138 (30,4)	4,9 [2,7; NE]	0,757 [0,482; 1,189] 0,2187
Emotionale Funktion	20/139 (14,4)	NR [NE; NE]	23/138 (16,7)	NR [NE; NE]	0,760 [0,416; 1,389] 0,3678
Kognitive Funktion	31/139 (22,3)	NR [9,1; NE]	27/138 (19,6)	NR [10,0; NE]	0,973 [0,578; 1,637] 0,9170

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Soziale Funktion	25/139 (18,0)	NR [NE; NE]	31/138 (22,5)	NR [4,7; NE]	0,714 [0,421; 1,211] 0,2049
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (84)					

Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ermittelt anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ergibt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab im Vergleich zur ICC bei der physischen Funktion (HR [95 %-KI]: 0,669 [0,448; 0,998], $p = 0,0460$) (Tabelle 4-45).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation sind nachfolgend in Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-30 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Subpopulation ohne Irinotecan werden im Anhang 4-G aufgeführt.



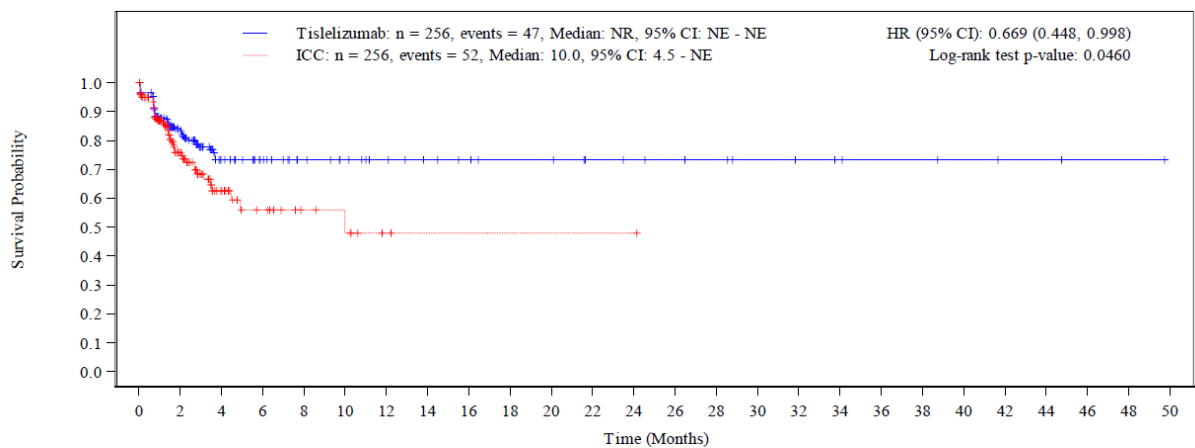
Number of Patients at Risk:

Time:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
Tislelizumab	256	122	51	37	30	24	20	17	15	12	12	10	9	9	8	7	6	5	3	3	3	2	2	1	1	0
ICC	256	74	27	14	8	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50
Tislelizumab	256	130	55	41	31	27	23	19	17	15	15	12	11	10	9	7	6	5	4	4	3	2	2	1	1	0
ICC	256	72	25	14	8	6	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

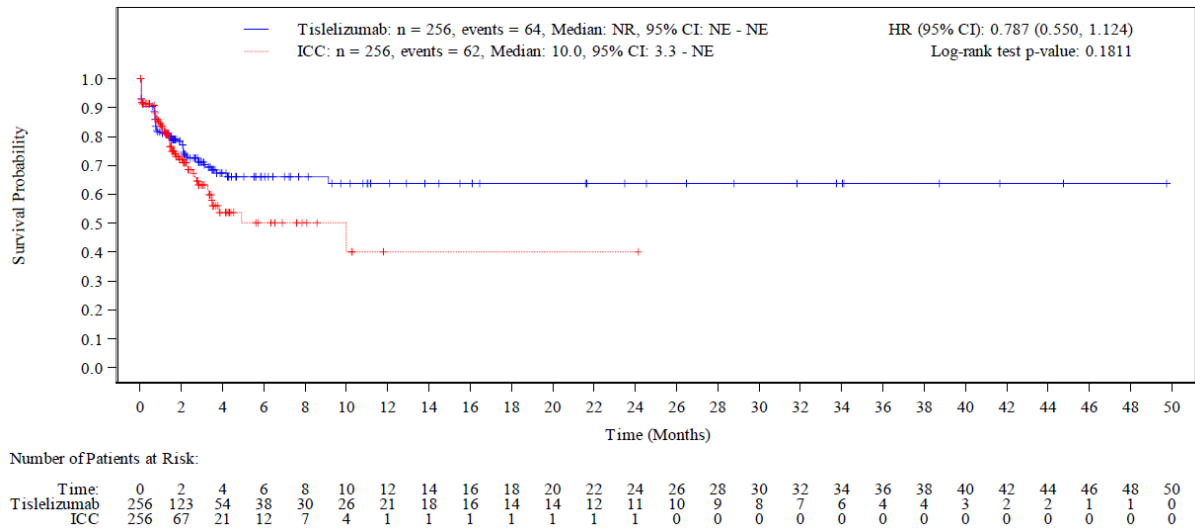


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

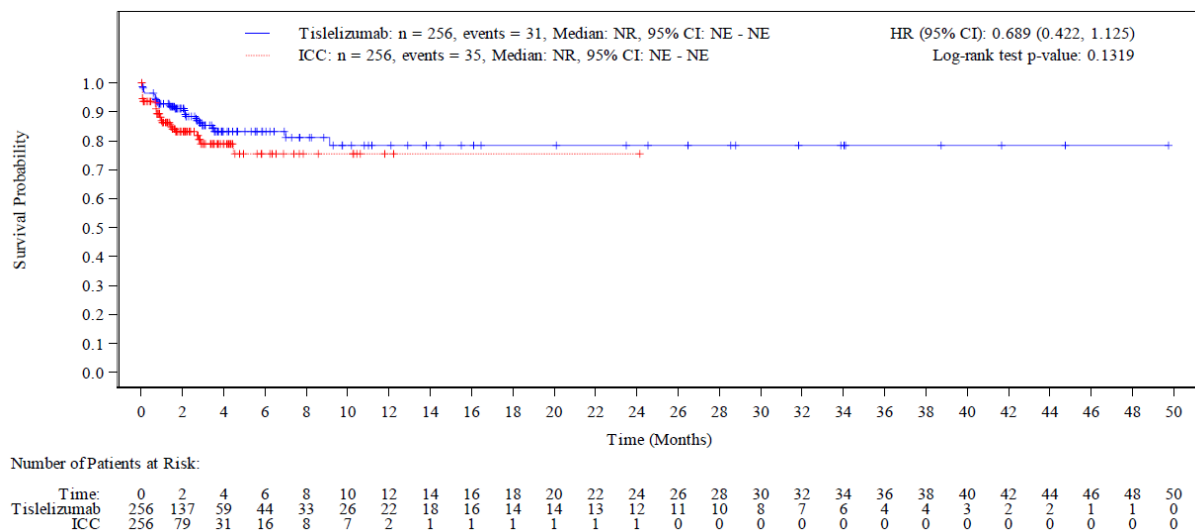


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

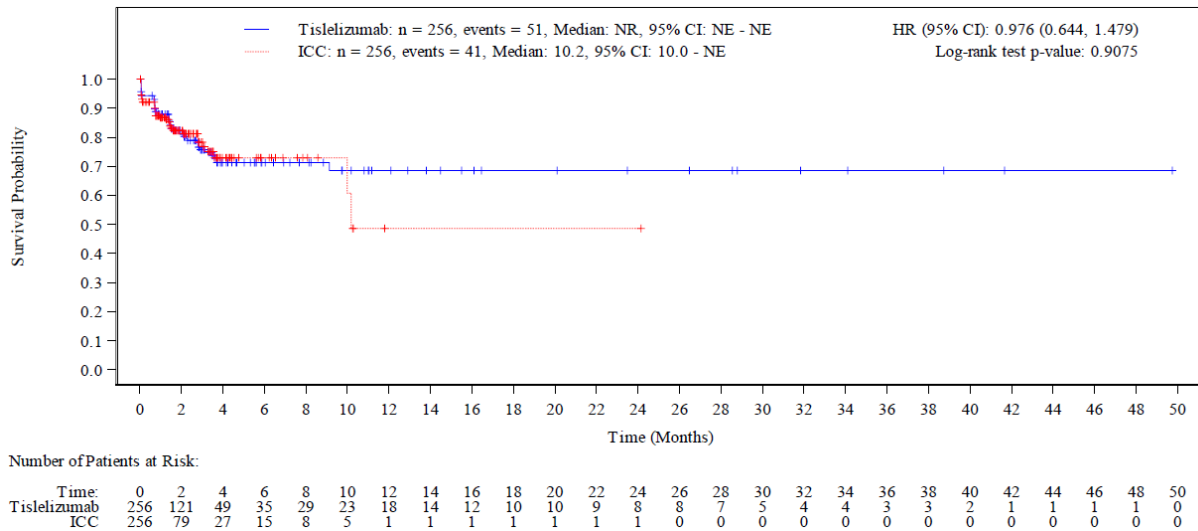


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

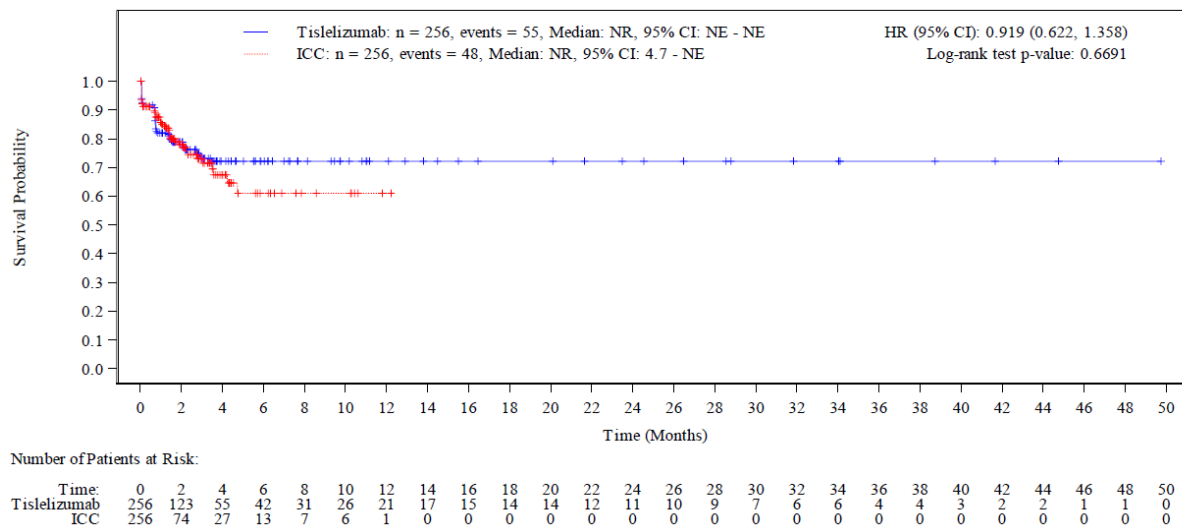


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)								
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Gesamtpopulation								
Allgemeiner Gesundheitszustand	229/256	66,67 (19,34)	-0,48 (0,87)	208/256	67,31 (19,12)	-3,27 (1,03)	2,78 [0,29; 5,28] 0,0289	0,25 [0,03; 0,48]
Physische Funktion	229/256	87,38 (13,88)	-2,98 (0,86)	209/256	84,40 (16,59)	-5,89 (1,02)	2,91 [0,41; 5,41] 0,0225	0,26 [0,04; 0,49]
Rollenfunktion	229/256	88,77 (18,13)	-5,22 (1,25)	209/256	84,68 (23,39)	-6,58 (1,49)	1,37 [-2,26; 4,99] 0,4588	0,09 [-0,14; 0,31]
Emotionale Funktion	229/256	85,85 (15,70)	-0,30 (0,80)	208/256	85,02 (17,62)	-1,26 (0,99)	0,96 [-1,41; 3,33] 0,4251	0,10 [-0,14; 0,34]
Kognitive Funktion	229/256	90,29 (14,20)	-2,51 (0,84)	208/256	88,53 (17,04)	-1,99 (1,01)	-0,51 [-2,96; 1,93] 0,6795	-0,05 [-0,28; 0,18]
Soziale Funktion	229/256	81,75 (20,11)	-0,13 (1,27)	208/256	79,42 (24,10)	-3,75 (1,52)	3,62 [-0,06; 7,30] 0,0537	0,23 [-0,00; 0,46]
Subpopulation ohne Irinotecan								
Allgemeiner Gesundheitszustand	123/139	67,06 (17,87)	-1,00 (1,19)	119/138	66,85 (19,37)	-2,63 (1,33)	1,63 [-1,73; 4,99] 0,3394	0,14 [-0,15; 0,44]
Physische Funktion	123/139	87,81 (13,75)	-3,48 (1,21)	120/138	83,66 (17,01)	-6,16 (1,34)	2,69 [-0,77; 6,14] 0,1268	0,23 [-0,07; 0,52]

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

Studie	Tislelizumab			ICC			Tislelizumab vs. ICC	
	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	n ^a /N ^b	MW (SD) zur Baseline ^c	Veränderung MW (SE) ^d	MWD [95 %-KI] ^e p-Wert ^f	Hedges' g [95 %-KI] ^g
Rollenfunktion	123/139	89,32 (16,30)	-5,98 (1,71)	120/138	83,58 (25,12)	-6,22 (1,91)	0,24 [-4,67; 5,16] 0,9225	0,01 [-0,28; 0,31]
Emotionale Funktion	123/139	85,74 (13,92)	-1,42 (1,11)	119/138	85,03 (18,71)	-0,87 (1,29)	-0,55 [-3,80; 2,69] 0,7372	-0,05 [-0,37; 0,26]
Kognitive Funktion	123/139	90,10 (13,46)	-3,22 (1,14)	119/138	88,85 (17,85)	-2,55 (1,30)	-0,67 [-3,99; 2,65] 0,6901	-0,06 [-0,37; 0,24]
Soziale Funktion	123/139	81,51 (20,62)	1,39 (1,72)	119/138	82,46 (23,06)	-5,20 (1,95)	6,59 [1,63; 11,55] 0,0096	0,40 [0,10; 0,71]

Datenschnitt: 28.12.2022

a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baselinewert.

b: Anzahl der Patienten im Analyseset.

c: Mittelwert und SD zur Baseline basieren auf Patienten mit Baselinewert.

d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Studienarm. Positive Werte sprechen für eine Verbesserung der Lebensqualität.

e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab- und ICC-Studienarm. Positive Differenzen sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab.

f: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines Zweistichproben-t-Tests berechnet, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt von Null abweicht.

g: Die Effektgröße des Hedges' g wurde berechnet als geschätzten Differenz der Mittelwerte, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-46 zeigt sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied für den EORTC QLQ-C30 für die Symptomskalen Allgemeiner Gesundheitszustand (MWD [95 %-KI]: 2,78 [0,29; 5,28]; $p = 0,0289$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,25 [0,03; 0,48]) und Physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 2,91 [0,41; 5,41]; $p = 0,0225$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,26 [0,04; 0,49]) zugunsten von Tislelizumab gegenüber ICC.

Ergänzend werden in Anhang 4-G die Mittelwerte des EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) für beide Behandlungsarme im Studienverlauf sowie die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf dargelegt.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.8 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 302	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die UE, die unter Behandlung auftreten, waren in der Studie RATIONALE 302 definiert als UE, die einen Startzeitpunkt oder eine Verschlechterung des Schweregrads gegenüber Baseline bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zur Einleitung einer neuen Krebstherapie, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat, hatten. Durch den Prüfarzt als potenziell immunvermittelt gewertete UE sollten als solche klassifiziert und nach Ausschluss alternativer Ursachen bis 90 Tage nach Beendigung der Behandlung identifiziert werden.</p> <p>Es werden folgende UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE unabhängig vom Schweregrad • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infusionsbedingte UE (Gesamtraten, nicht schwer (CTCAE-Grad ≤ 2), schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend) ○ Immunvermittelte (Gesamtraten, nicht schwer (CTCAE-Grad ≤ 2), schwer (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegend) • UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE dargestellt nach SOC und PT gemäß den Vorgaben des G-BA bezüglich der Mindesthäufigkeiten. <p>Der Schweregrad aller UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 des NCI bewertet und die Kodierung wurde entsprechend MedDRA Version 25.0 durchgeführt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Mindesthäufigkeiten gemäß den Vorgaben des G-BA erfolgt eine Detaildarstellung der UE, schweren UE und SUE auf Ebene der SOC und PT jeweils anhand der konservativsten Schwelle.</p> <p>Für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT erfolgt gemäß Vorgaben des G-BA lediglich eine deskriptive Darstellung ohne Anwendung von Mindesthäufigkeiten.</p> <p>Details zur Definition der UE sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>Die Krankheitsprogression einschließlich eines tödlichen Verlaufs, der in dieser Studienpopulation erwartet und als Wirksamkeitsendpunkt gemessen wurde, sollte nicht als UE berichtet werden. Anstelle dessen wurden Symptome, Anzeichen oder klinische Folgeerscheinungen, die aus der Krankheitsprogression resultierten, als UE berichtet.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung von UE erfolgte während der Screening-Phase zwischen Tag -28 bis Tag -1, während der Behandlungszyklen 1 und 2 an Tag 1 (± 3), Tag 8 (± 2), Tag 15 (± 2), während Behandlungszyklus 3 sowie weiteren Zyklen an Tag 1 (± 3), zum Behandlungsende, zum Safety Follow-Up (30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis) und monatlich beim Survival Follow-Up.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analysepopulation umfasst das Safety-Analyseset.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Die Sicherheit wurde anhand der Zeit bis zum ersten Auftreten ausgewertet. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE war definiert als die Zeit vom Beginn der Behandlung bis zum Datum des ersten Auftretens dieses UE. Wenn kein UE auftrat, wurde zum ersten der folgenden Zeitpunkte zensiert: Ende der Behandlungsphase zuzüglich 30 Tage, Eintritt des Todes, Beginn einer neuen Krebstherapie, Datenschnitt, Zeitpunkt des Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung.</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach ICC-Option und ECOG-PS wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.12.2022.</p> <p>Die Ergebnisse der Subpopulation ohne Irinotecan werden supportiv dargestellt.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) 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
RATIONALE 302						
UE unabhängig vom Schweregrad	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Niedrig
SUE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Niedrig
Therapieabbruch aufgrund von UE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
UE von besonderem Interesse	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Durch das unverblindete Design ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. UE wurden basierend auf dem Safety-Analyseset analysiert. Dies ist eine gängige Methode zur Auswertung der Sicherheit und das ITT-Prinzip gilt daher dennoch als adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten (Tabelle 4-16) kann es zu einer Verzerrung zuungunsten der länger verabreichten Therapie (Tislelizumab) kommen. Im Folgenden wurden, wo möglich, Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für UE unabhängig vom Schweregrad, Therapieabbruch aufgrund von UE sowie UE von besonderem Interesse daher als hoch eingestuft. Die Definition eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie die Definition eines SUE (Abschnitt 4.2.5.2) beruht auf objektiven Kriterien und nicht auf subjektiven Faktoren wie dem Empfinden des individuellen Patienten oder des Endpunkterhebers. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst und daher als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.8.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
UE unabhängig vom Schweregrad	245/255 (96,1)	0,3 [0,3; 0,5]	236/240 (98,3)	0,1 [0,1; 0,1]	0,440 [0,361; 0,535] < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	123/255 (48,2)	6,2 [3,6; 10,1]	163/240 (67,9)	0,9 [0,5; 1,0]	0,364 [0,283; 0,468] < 0,0001
SUE	109/255 (42,7)	9,0 [5,6; 14,0]	106/240 (44,2)	4,2 [2,8; 8,6]	0,623 [0,470; 0,827] 0,0009
Therapieabbruch aufgrund von UE	49/255 (19,2)	NR [14,0; NE]	64/240 (26,7)	7,9 [6,1; NE]	0,432 [0,290; 0,642] < 0,0001

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Subpopulation ohne Irinotecan					
UE unabhängig vom Schweregrad	135/139 (97,1)	0,3 [0,3; 0,5]	126/129 (97,7)	0,1 [0,1; 0,2]	0,511 [0,393; 0,664] < 0,0001
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	68/139 (48,9)	6,9 [3,1; 10,8]	88/129 (68,2)	0,9 [0,5; 1,2]	0,379 [0,269; 0,532] < 0,0001
SUE	64/139 (46,0)	9,0 [4,0; 14,0]	55/129 (42,6)	6,1 [3,0; 8,6]	0,707 [0,482; 1,038] 0,0738
Therapieabbruch aufgrund von UE	25/139 (18,0)	NR [14,0; NE]	28/129 (21,7)	NR [6,5; NE]	0,544 [0,306; 0,966] 0,0351
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.					
b: Anzahl der Patienten im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS und ICC-Option zur Baseline.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (84)					

In Tabelle 4-49 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zum Datenschnitt vom 28.12.2022 dargestellt. Für UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95 %-KI]: 0,440 [0,361; 0,535]; $p < 0,0001$), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,364 [0,283; 0,468]; $p < 0,0001$), SUE (HR [95 %-KI]: 0,623 [0,470; 0,827]; $p = 0,0009$) und Therapieabbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,432 [0,290; 0,642]; $p < 0,0001$) zeigen sich in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation sind nachfolgend in Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-34 dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Subpopulation ohne Irinotecan werden im Anhang 4-G aufgeführt.

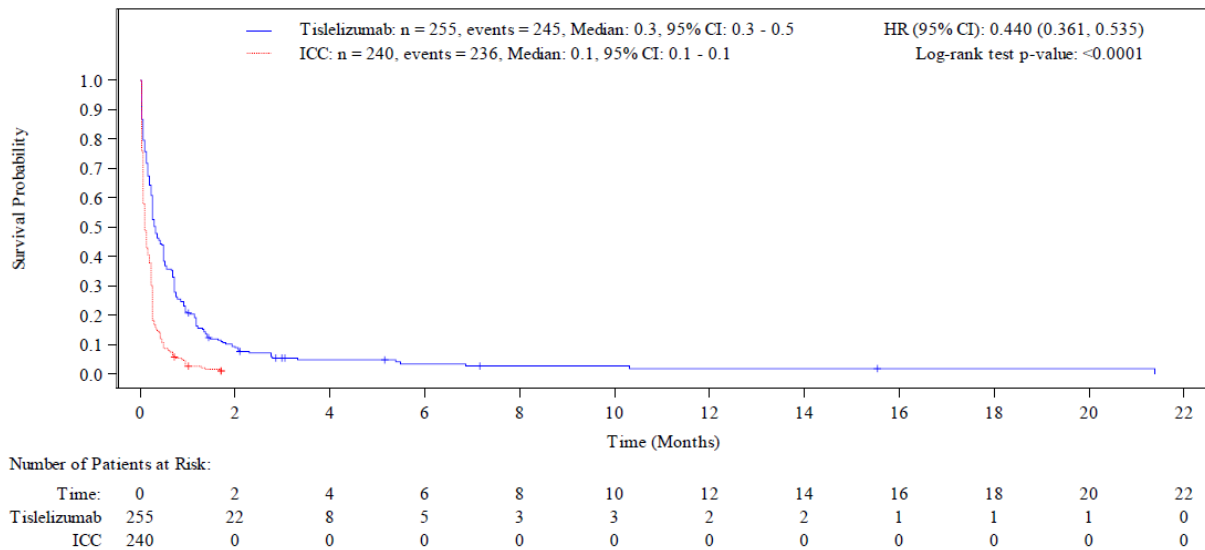


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu UE unabhängig vom Schweregrad – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

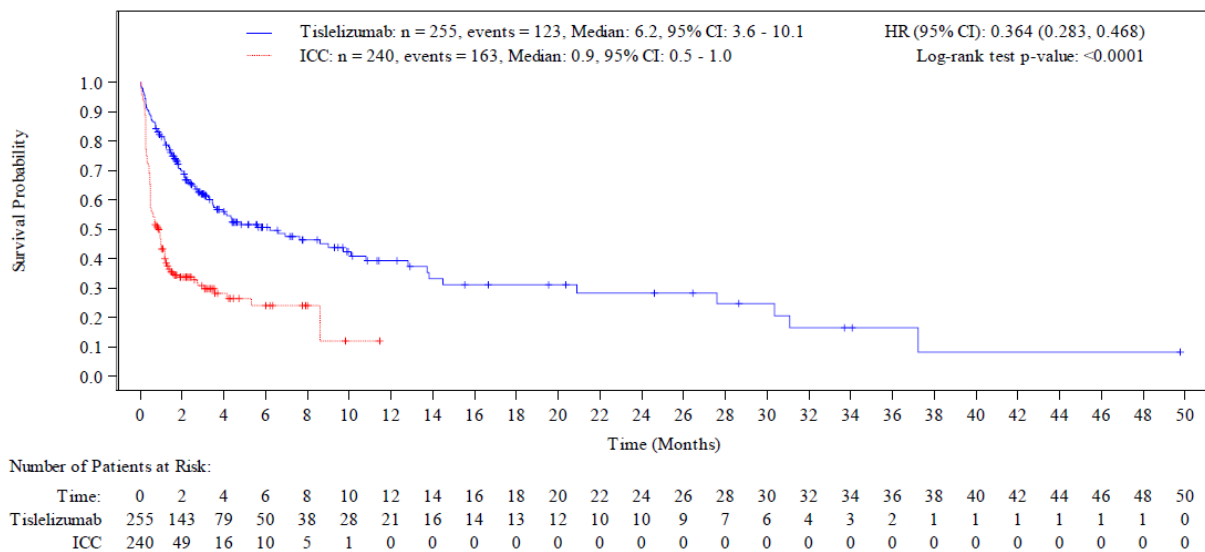


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

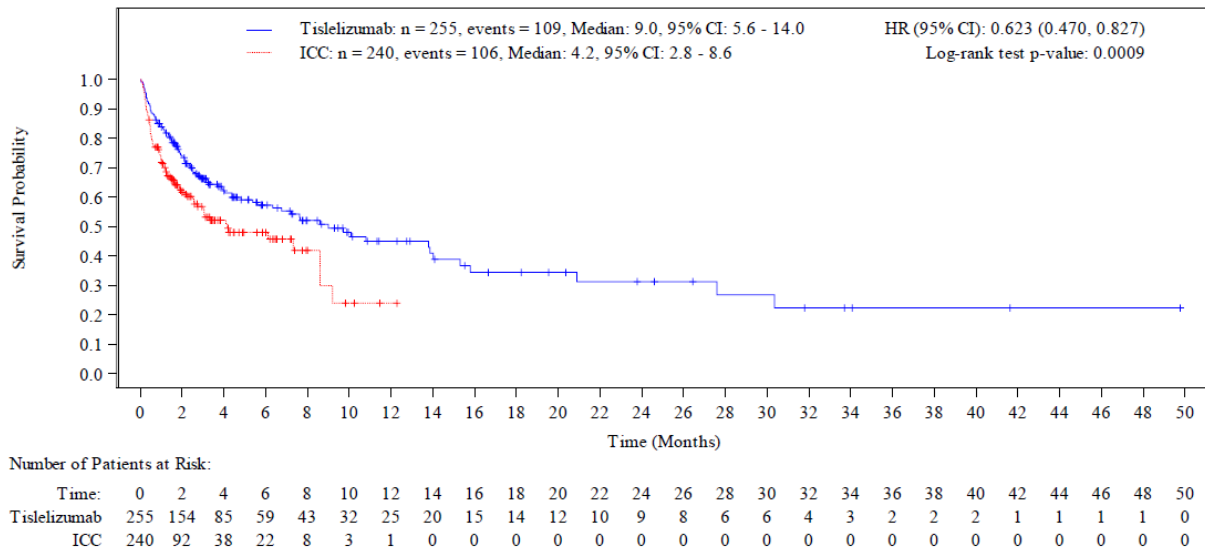


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu SUE – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

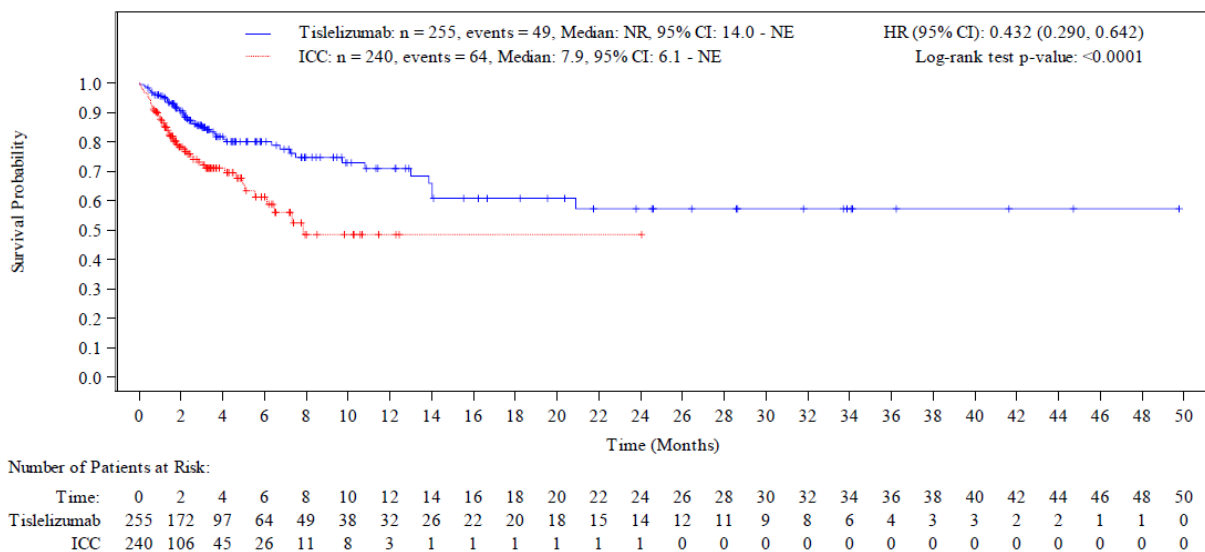


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu Therapieabbruch aufgrund von UE – Gesamtpopulation (Datenschnitt: 28.12.2022)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

4.3.1.3.8.2 Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT

Die Darstellung der UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT erfolgt anhand der konservativsten Schwelle gemäß den Vorgaben des G-BA.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	95/255 (37,3)	12,4 [8,9; 23,6]	140/240 (58,3)	1,0 [0,9; 2,0]	0,386 [0,293; 0,509] < 0,0001
<i>Anämie</i>	80/255 (31,4)	19,4 [11,0; NE]	109/240 (45,4)	3,7 [2,0; NE]	0,444 [0,327; 0,603] < 0,0001
<i>Febrile Neutropenie</i>	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	12/240 (5,0)	NR [NE; NE]	RR: 0,038 [0,002; 0,633] 0,0227
<i>Leukopenie</i>	9/255 (3,5)	NR [NE; NE]	30/240 (12,5)	NR [NE; NE]	0,194 [0,087; 0,430] < 0,0001
<i>Neutropenie</i>	2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	31/240 (12,9)	NR [NE; NE]	0,055 [0,013; 0,231] < 0,0001
<i>Thrombozytopenie</i>	5/255 (2,0)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	0,338 [0,105; 1,083] 0,0555
Herzerkrankungen	28/255 (11,0)	NR [NE; NE]	22/240 (9,2)	NR [NE; NE]	0,859 [0,479; 1,539] 0,6086
Endokrine Erkrankungen	43/255 (16,9)	18,6 [16,1; NE]	2/240 (0,8)	NR [NE; NE]	12,768 [3,062; 53,236] < 0,0001
<i>Hypothyreose</i>	31/255 (12,2)	NR [18,6; NE]	1/240 (0,4)	NR [NE; NE]	17,068 [2,305; 126,377] 0,0002
Augenerkrankungen	19/255 (7,5)	NR [NE; NE]	8/240 (3,3)	NR [NE; NE]	1,516 [0,642; 3,580] 0,3393
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	152/255 (59,6)	2,9 [1,5; 4,1]	172/240 (71,7)	0,3 [0,3; 0,7]	0,445 [0,352; 0,561] < 0,0001

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

Studie SOC PT	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Abdominalschmerz</i>	18/255 (7,1)	NR [NE; NE]	23/240 (9,6)	NR [10,8; NE]	0,532 [0,277; 1,020] 0,0535
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	9/255 (3,5)	NR [NE; NE]	16/240 (6,7)	NR [NE; NE]	0,420 [0,183; 0,968] 0,0355
<i>Verstopfung</i>	41/255 (16,1)	NR [30,5; NE]	45/240 (18,8)	NR [NE; NE]	0,651 [0,418; 1,014] 0,0555
<i>Diarrhö</i>	32/255 (12,5)	NR [NE; NE]	76/240 (31,7)	NR [NE; NE]	0,285 [0,186; 0,437] < 0,0001
<i>Dysphagie</i>	30/255 (11,8)	NR [27,6; NE]	20/240 (8,3)	NR [NE; NE]	0,953 [0,526; 1,725] 0,8739
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	14/255 (5,5)	NR [NE; NE]	12/240 (5,0)	NR [NE; NE]	0,760 [0,339; 1,705] 0,5041
<i>Übelkeit</i>	37/255 (14,5)	NR [NE; NE]	72/240 (30,0)	NR [5,1; NE]	0,345 [0,229; 0,521] < 0,0001
<i>Stomatitis</i>	9/255 (3,5)	NR [NE; NE]	14/240 (5,8)	NR [NE; NE]	0,505 [0,217; 1,177] 0,1051
<i>Erbrechen</i>	27/255 (10,6)	NR [NE; NE]	48/240 (20,0)	NR [NE; NE]	0,392 [0,241; 0,638] < 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	119/255 (46,7)	7,0 [3,5; 9,9]	149/240 (62,1)	1,0 [0,8; 1,7]	0,479 [0,370; 0,619] < 0,0001
<i>Asthenie</i>	29/255 (11,4)	37,2 [37,2; NE]	37/240 (15,4)	NR [9,0; NE]	0,548 [0,329; 0,910] 0,0183
<i>Fatigue</i>	33/255 (12,9)	NR [NE; NE]	42/240 (17,5)	NR [NE; NE]	0,631 [0,396; 1,005] 0,0502
<i>Unwohlsein</i>	16/255 (6,3)	NR [NE; NE]	36/240 (15,0)	NR [NE; NE]	0,308 [0,166; 0,569] < 0,0001
<i>Ödem peripher</i>	10/255 (3,9)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [10,2; NE]	0,632 [0,257; 1,555] 0,3137

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

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Fieber</i>	41/255 (16,1)	NR [NE; NE]	34/240 (14,2)	NR [NE; NE]	0,830 [0,518; 1,330] 0,4372
Leber- und Gallenerkrankungen	12/255 (4,7)	NR [NE; NE]	7/240 (2,9)	NR [NE; NE]	1,183 [0,451; 3,102] 0,7316
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	80/255 (31,4)	13,7 [9,5; 27,0]	77/240 (32,1)	8,0 [4,9; NE]	0,699 [0,504; 0,970] 0,0313
<i>Pneumonie</i>	38/255 (14,9)	NR [25,8; NE]	27/240 (11,3)	NR [NE; NE]	0,837 [0,497; 1,409] 0,5013
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	9/255 (3,5)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	0,542 [0,210; 1,401] 0,1993
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17/255 (6,7)	NR [NE; NE]	7/240 (2,9)	NR [NE; NE]	1,248 [0,483; 3,223] 0,6471
Untersuchungen	133/255 (52,2)	3,1 [2,2; 6,6]	166/240 (69,2)	0,5 [0,5; 0,7]	0,419 [0,329; 0,533] < 0,0001
<i>Alanin- Aminotransferase erhöht</i>	33/255 (12,9)	NR [30,4; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	1,195 [0,669; 2,136] 0,5457
<i>Aspartat- Aminotransferase erhöht</i>	37/255 (14,5)	NR [30,4; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	2,262 [1,137; 4,500] 0,0168
<i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>	17/255 (6,7)	NR [NE; NE]	5/240 (2,1)	NR [NE; NE]	2,779 [1,019; 7,577] 0,0369
<i>Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain- Typ im Blut erhöht</i>	11/255 (4,3)	NR [NE; NE]	1/240 (0,4)	NR [NE; NE]	7,277 [0,922; 57,448] 0,0286
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>	10/255 (3,9)	NR [NE; NE]	0/240 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 19,770 [1,165; 335,532] 0,0389
<i>Gamma- Glutamyltransferase erhöht</i>	14/255 (5,5)	NR [NE; NE]	8/240 (3,3)	NR [NE; NE]	1,442 [0,601; 3,462] 0,4095
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	12/255 (4,7)	NR [NE; NE]	22/240 (9,2)	NR [NE; NE]	0,391 [0,188; 0,814] 0,0092

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

Studie SOC PT	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	6/255 (2,4)	NR [NE; NE]	94/240 (39,2)	NR [2,8; NE]	0,047 [0,021; 0,107] < 0,0001
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	14/255 (5,5)	NR [NE; NE]	16/240 (6,7)	NR [NE; NE]	0,595 [0,277; 1,277] 0,1776
<i>Gewicht erniedrigt</i>	62/255 (24,3)	39,5 [26,9; NE]	45/240 (18,8)	NR [NE; NE]	0,971 [0,654; 1,442] 0,8835
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	11/255 (4,3)	NR [NE; NE]	99/240 (41,3)	NR [NE; NE]	0,070 [0,036; 0,134] < 0,0001
<i>Leukozytenzahl erhöht</i>	12/255 (4,7)	NR [NE; NE]	6/240 (2,5)	NR [NE; NE]	1,536 [0,569; 4,140] 0,3933
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	123/255 (48,2)	4,9 [3,3; 9,0]	141/240 (58,8)	1,2 [0,8; 2,2]	0,506 [0,392; 0,653] < 0,0001
<i>Appetit vermindert</i>	42/255 (16,5)	NR [26,9; NE]	84/240 (35,0)	6,6 [3,7; NE]	0,323 [0,219; 0,476] < 0,0001
<i>Hyperglykämie</i>	17/255 (6,7)	NR [NE; NE]	8/240 (3,3)	NR [NE; NE]	1,550 [0,654; 3,673] 0,3136
<i>Hyperurikämie</i>	6/255 (2,4)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	0,407 [0,148; 1,121] 0,0726
<i>Hypoalbuminämie</i>	36/255 (14,1)	NR [30,4; NE]	30/240 (12,5)	NR [NE; NE]	0,894 [0,543; 1,470] 0,6574
<i>Hyperkalzämie</i>	8/255 (3,1)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	0,500 [0,192; 1,303] 0,1485
<i>Hypochlorämie</i>	6/255 (2,4)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	0,379 [0,128; 1,129] 0,0702
<i>Hypokaliämie</i>	22/255 (8,6)	NR [33,8; NE]	22/240 (9,2)	NR [NE; NE]	0,629 [0,336; 1,176] 0,1428
<i>Hyponatriämie</i>	32/255 (12,5)	NR [NE; NE]	33/240 (13,8)	NR [NE; NE]	0,592 [0,352; 0,994] 0,0431

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

Studie SOC PT	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Hypoproteinämie</i>	13/255 (5,1)	NR [NE; NE]	8/240 (3,3)	NR [NE; NE]	0,995 [0,396; 2,498] 0,9911
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	70/255 (27,5)	18,0 [10,7; NE]	61/240 (25,4)	7,3 [6,2; NE]	0,770 [0,539; 1,098] 0,1466
<i>Arthralgie</i>	22/255 (8,6)	NR [29,3; NE]	18/240 (7,5)	NR [NE; NE]	0,896 [0,471; 1,702] 0,7358
<i>Rückenschmerzen</i>	28/255 (11,0)	NR [25,9; NE]	18/240 (7,5)	NR [NE; NE]	0,999 [0,536; 1,860] 0,9964
<i>Myalgie</i>	8/255 (3,1)	NR [NE; NE]	14/240 (5,8)	NR [NE; NE]	0,373 [0,142; 0,977] 0,0362
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	23/255 (9,0)	NR [NE; NE]	8/240 (3,3)	NR [NE; NE]	2,363 [1,048; 5,330] 0,0327
<i>Krebsschmerzen</i>	10/255 (3,9)	NR [NE; NE]	4/240 (1,7)	NR [NE; NE]	2,014 [0,627; 6,472] 0,2307
Erkrankungen des Nervensystems	31/255 (12,2)	NR [22,6; NE]	62/240 (25,8)	9,7 [7,4; NE]	0,302 [0,192; 0,477] < 0,0001
<i>Schwindelgefühl</i>	11/255 (4,3)	NR [NE; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	0,426 [0,200; 0,908] 0,0231
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	23/240 (9,6)	NR [9,7; NE]	0,059 [0,013; 0,258] < 0,0001
Psychiatrische Erkrankungen	28/255 (11,0)	NR [NE; NE]	27/240 (11,3)	NR [NE; NE]	0,742 [0,430; 1,283] 0,2836
<i>Schlaflosigkeit</i>	21/255 (8,2)	NR [NE; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	0,916 [0,473; 1,772] 0,7940
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12/255 (4,7)	NR [NE; NE]	9/240 (3,8)	NR [NE; NE]	0,683 [0,266; 1,752] 0,4250

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

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105/255 (41,2)	11,3 [4,4; 15,8]	79/240 (32,9)	5,7 [4,0; NE]	1,046 [0,775; 1,412] 0,7679
<i>Husten</i>	44/255 (17,3)	NR [NE; NE]	28/240 (11,7)	NR [NE; NE]	1,276 [0,786; 2,071] 0,3231
<i>Dyspnoe</i>	25/255 (9,8)	NR [NE; NE]	19/240 (7,9)	19,8 [NE; NE]	0,983 [0,532; 1,818] 0,9574
<i>Hämoptoe</i>	11/255 (4,3)	NR [NE; NE]	7/240 (2,9)	NR [NE; NE]	1,180 [0,449; 3,102] 0,7373
<i>Pneumonitis</i>	13/255 (5,1)	NR [32,5; NE]	4/240 (1,7)	NR [NE; NE]	1,535 [0,464; 5,082] 0,4793
<i>Husten mit Auswurf</i>	18/255 (7,1)	NR [NE; NE]	18/240 (7,5)	NR [NE; NE]	0,715 [0,363; 1,406] 0,3283
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	62/255 (24,3)	30,5 [10,7; NE]	67/240 (27,9)	NR [5,3; NE]	0,678 [0,475; 0,967] 0,0304
<i>Alopezie</i>	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	42/240 (17,5)	NR [NE; NE]	RR: 0,022 [0,003; 0,162] 0,0002
<i>Pruritus</i>	25/255 (9,8)	NR [30,5; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	1,430 [0,681; 3,001] 0,3422
<i>Ausschlag</i>	24/255 (9,4)	36,1 [36,1; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	1,924 [0,912; 4,061] 0,0798
Gefäßerkrankungen	28/255 (11,0)	NR [28,2; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	1,202 [0,645; 2,240] 0,5598
<i>Hypertonie</i>	13/255 (5,1)	NR [NE; NE]	6/240 (2,5)	NR [NE; NE]	1,600 [0,597; 4,293] 0,3442
<i>Hypotonie</i>	10/255 (3,9)	NR [NE; NE]	6/240 (2,5)	NR [NE; NE]	1,286 [0,455; 3,633] 0,6343

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

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
Subpopulation ohne Irinotecan					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	46/139 (33,1)	NR [21,4; NE]	73/129 (56,6)	1,4 [1,0; 4,1]	0,386 [0,261; 0,568] < 0,0001
<i>Anämie</i>	38/139 (27,3)	NR [21,4; NE]	53/129 (41,1)	5,1 [2,1; NE]	0,461 [0,297; 0,715] 0,0004
<i>Leukopenie</i>	5/139 (3,6)	NR [NE; NE]	12/129 (9,3)	NR [NE; NE]	0,315 [0,110; 0,901] 0,0226
<i>Neutropenie</i>	2/139 (1,4)	NR [NE; NE]	21/129 (16,3)	NR [NE; NE]	0,079 [0,018; 0,336] < 0,0001
Herzerkrankungen	18/139 (12,9)	NR [NE; NE]	13/129 (10,1)	NR [NE; NE]	1,070 [0,517; 2,214] 0,8551
Endokrine Erkrankungen	27/139 (19,4)	18,6 [11,6; NE]	1/129 (0,8)	NR [NE; NE]	18,505 [2,490; 137,514] < 0,0001
<i>Hypothyreose</i>	19/139 (13,7)	29,9 [16,5; NE]	0/129 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 36,214 [2,209; 593,717] 0,0119
Augenerkrankungen	11/139 (7,9)	NR [24,1; NE]	6/129 (4,7)	NR [NE; NE]	1,247 [0,442; 3,517] 0,6763
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90/139 (64,7)	2,2 [1,4; 3,3]	79/129 (61,2)	1,1 [0,7; 2,1]	0,716 [0,524; 0,979] 0,0335
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	3/139 (2,2)	NR [NE; NE]	10/129 (7,8)	NR [NE; NE]	0,240 [0,066; 0,877] 0,0185
<i>Verstopfung</i>	25/139 (18,0)	NR [30,5; NE]	20/129 (15,5)	NR [NE; NE]	0,925 [0,502; 1,704] 0,8034
<i>Diarrhö</i>	19/139 (13,7)	NR [NE; NE]	22/129 (17,1)	NR [NE; NE]	0,698 [0,376; 1,293] 0,2496
<i>Dysphagie</i>	18/139 (12,9)	NR [27,6; NE]	13/129 (10,1)	NR [NE; NE]	1,021 [0,489; 2,129] 0,9568
<i>Übelkeit</i>	23/139 (16,5)	NR [25,1; NE]	19/129 (14,7)	NR [NE; NE]	0,980 [0,529; 1,818] 0,9500

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

Studie SOC PT	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Stomatitis</i>	6/139 (4,3)	NR [NE; NE]	11/129 (8,5)	NR [NE; NE]	0,406 [0,149; 1,111] 0,0682
<i>Erbrechen</i>	12/139 (8,6)	NR [NE; NE]	11/129 (8,5)	NR [NE; NE]	0,930 [0,409; 2,116] 0,8628
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	74/139 (53,2)	6,9 [2,7; 8,5]	79/129 (61,2)	1,3 [0,9; 2,3]	0,547 [0,390; 0,767] 0,0004
<i>Asthenie</i>	19/139 (13,7)	NR [37,2; NE]	18/129 (14,0)	NR [9,0; NE]	0,762 [0,392; 1,480] 0,4207
<i>Fatigue</i>	22/139 (15,8)	NR [NE; NE]	25/129 (19,4)	NR [NE; NE]	0,697 [0,388; 1,254] 0,2248
<i>Unwohlsein</i>	11/139 (7,9)	NR [NE; NE]	12/129 (9,3)	NR [NE; NE]	0,604 [0,255; 1,430] 0,2456
<i>Fieber</i>	23/139 (16,5)	NR [NE; NE]	20/129 (15,5)	NR [7,7; NE]	0,778 [0,418; 1,448] 0,4263
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	47/139 (33,8)	10,5 [5,3; NE]	48/129 (37,2)	5,3 [3,1; NE]	0,654 [0,430; 0,996] 0,0462
<i>Pneumonie</i>	21/139 (15,1)	NR [29,9; NE]	15/129 (11,6)	NR [NE; NE]	0,904 [0,454; 1,800] 0,7736
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13/139 (9,4)	NR [15,9; NE]	5/129 (3,9)	NR [NE; NE]	1,449 [0,482; 4,358] 0,5069
Untersuchungen	62/139 (44,6)	7,6 [2,9; 26,9]	84/129 (65,1)	0,5 [0,5; 1,2]	0,366 [0,258; 0,519] < 0,0001
<i>Alanin- Aminotransferase erhöht</i>	12/139 (8,6)	NR [30,4; NE]	4/129 (3,1)	NR [NE; NE]	2,305 [0,731; 7,268] 0,1420
<i>Aspartat- Aminotranferase erhöht</i>	14/139 (10,1)	NR [30,4; NE]	3/129 (2,3)	NR [NE; NE]	3,604 [1,023; 12,696] 0,0326
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	3/139 (2,2)	NR [NE; NE]	10/129 (7,8)	NR [NE; NE]	0,255 [0,070; 0,931] 0,0251

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

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	1/139 (0,7)	NR [NE; NE]	55/129 (42,6)	NR [1,4; NE]	0,013 [0,002; 0,094] < 0,0001
<i>Gewicht erniedrigt</i>	33/139 (23,7)	39,5 [26,9; NE]	16/129 (12,4)	NR [NE; NE]	1,602 [0,870; 2,949] 0,1252
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	4/139 (2,9)	NR [NE; NE]	49/129 (38,0)	NR [NE; NE]	0,057 [0,021; 0,160] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	63/139 (45,3)	8,6 [3,7; 13,8]	67/129 (51,9)	2,8 [1,3; 5,7]	0,621 [0,433; 0,890] 0,0079
<i>Appetit vermindert</i>	29/139 (20,9)	NR [26,9; NE]	39/129 (30,2)	NR [5,7; NE]	0,524 [0,319; 0,861] 0,0091
<i>Hypoalbuminämie</i>	19/139 (13,7)	NR [30,4; NE]	13/129 (10,1)	NR [NE; NE]	1,002 [0,483; 2,078] 0,9953
<i>Hypokaliämie</i>	8/139 (5,8)	NR [NE; NE]	10/129 (7,8)	NR [NE; NE]	0,622 [0,244; 1,582] 0,3139
<i>Hyponatriämie</i>	12/139 (8,6)	NR [NE; NE]	8/129 (6,2)	NR [NE; NE]	0,952 [0,374; 2,424] 0,9176
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	39/139 (28,1)	18,0 [7,6; NE]	40/129 (31,0)	7,3 [6,2; NE]	0,671 [0,427; 1,054] 0,0802
<i>Arthralgie</i>	11/139 (7,9)	NR [29,3; NE]	13/129 (10,1)	NR [NE; NE]	0,644 [0,281; 1,477] 0,2943
<i>Rückenschmerzen</i>	13/139 (9,4)	NR [25,9; NE]	10/129 (7,8)	NR [8,6; NE]	0,800 [0,334; 1,917] 0,6154
<i>Myalgie</i>	5/139 (3,6)	NR [NE; NE]	14/129 (10,9)	NR [NE; NE]	0,244 [0,080; 0,748] 0,0074
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	14/139 (10,1)	NR [NE; NE]	4/129 (3,1)	NR [NE; NE]	3,279 [1,077; 9,981] 0,0266
Erkrankungen des Nervensystems	21/139 (15,1)	NR [17,8; NE]	42/129 (32,6)	9,7 [3,5; NE]	0,320 [0,186; 0,550] < 0,0001

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

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	1/139 (0,7)	NR [NE; NE]	22/129 (17,1)	NR [9,7; NE]	0,029 [0,004; 0,225] < 0,0001
Psychiatrische Erkrankungen	18/139 (12,9)	NR [NE; NE]	16/129 (12,4)	NR [NE; NE]	0,888 [0,448; 1,763] 0,7347
<i>Schlaflosigkeit</i>	14/139 (10,1)	NR [NE; NE]	9/129 (7,0)	NR [NE; NE]	1,243 [0,530; 2,917] 0,6161
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	58/139 (41,7)	8,6 [4,2; 32,5]	44/129 (34,1)	5,7 [3,5; NE]	1,020 [0,681; 1,528] 0,9215
<i>Husten</i>	23/139 (16,5)	NR [16,4; NE]	14/129 (10,9)	NR [NE; NE]	1,237 [0,622; 2,460] 0,5427
<i>Dyspnoe</i>	12/139 (8,6)	NR [NE; NE]	14/129 (10,9)	19,8 [NE; NE]	0,660 [0,297; 1,465] 0,3037
<i>Husten mit Auswurf</i>	8/139 (5,8)	NR [NE; NE]	10/129 (7,8)	NR [NE; NE]	0,671 [0,263; 1,713] 0,4011
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	38/139 (27,3)	NR [9,6; NE]	49/129 (38,0)	NR [2,4; NE]	0,592 [0,384; 0,911] 0,0153
<i>Alopezie</i>	1/139 (0,7)	NR [NE; NE]	34/129 (26,4)	NR [NE; NE]	RR: 0,027 [0,004; 0,197] 0,0003
<i>Pruritus</i>	16/139 (11,5)	NR [11,8; NE]	5/129 (3,9)	NR [NE; NE]	2,227 [0,797; 6,220] 0,1174
<i>Ausschlag</i>	16/139 (11,5)	NR [NE; NE]	7/129 (5,4)	NR [NE; NE]	1,931 [0,792; 4,710] 0,1397
Gefäßerkrankungen	21/139 (15,1)	NR [28,2; NE]	13/129 (10,1)	NR [NE; NE]	1,205 [0,593; 2,450] 0,6046
<i>Hypertonie</i>	10/139 (7,2)	NR [NE; NE]	6/129 (4,7)	NR [NE; NE]	1,232 [0,437; 3,472] 0,6912

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt. e: Falls das HR nicht berechenbar war, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt. f: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (84)					

In den Ereigniszeitanalysen zu den UE unabhängig vom Schweregrad liegen auf Ebene folgender SOC und PT für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab vor (Tabelle 4-50):

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Tislelizumab: 37,7 % vs. ICC: 58,3 %)
HR [95 %-KI]: 0,386 [0,293; 0,509], p < 0,0001
 - PT Anämie
(Tislelizumab: 31,4 % vs. ICC: 45,4 %)
HR [95 %-KI]: 0,444 [0,327; 0,603]; p < 0,0001
 - PT Febrile Neutropenie
(Tislelizumab: 0,0 % vs. ICC: 5,0 %)
RR [95 %-KI]: 0,038 [0,002; 0,633]; p = 0,0227
 - PT Leukopenie
(Tislelizumab: 3,5 % vs. ICC: 12,5 %)
HR [95 %-KI]: 0,194 [0,087; 0,430]; p < 0,0001
 - PT Neutropenie
(Tislelizumab: 0,8 % vs. ICC: 12,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,055 [0,013; 0,231]; p < 0,0001
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
(Tislelizumab: 59,6 % vs. ICC: 71,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,445 [0,352; 0,561]; p < 0,0001
 - PT Schmerzen Oberbauch
(Tislelizumab: 3,5 % vs. ICC: 6,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,420 [0,183; 0,968]; p = 0,0355

- PT Diarrhö
(Tislelizumab: 12,5 % vs. ICC: 31,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,285 [0,186; 0,437]; p < 0,0001
- PT Übelkeit
(Tislelizumab: 14,5 % vs. ICC: 30,0 %)
HR [95 %-KI]: 0,345 [0,229; 0,521]; p < 0,0001
- PT Erbrechen
(Tislelizumab: 10,6 % vs. ICC: 20,0 %)
HR [95 %-KI]: 0,392 [0,241; 0,638]; p < 0,0001
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
(Tislelizumab: 46,7 % vs. ICC: 62,1 %)
HR [95 %-KI]: 0,479 [0,370; 0,619]; p < 0,0001
 - PT Asthenie
(Tislelizumab: 11,4 % vs. ICC: 15,4 %)
HR [95 %-KI]: 0,548 [0,329; 0,910]; p = 0,0183
 - PT Unwohlsein
(Tislelizumab: 6,3 % vs. ICC: 15,0 %)
HR [95 %-KI]: 0,308 [0,166; 0,569]; p < 0,0001
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
(Tislelizumab: 31,4 % vs. ICC: 32,1 %)
HR [95 %-KI]: 0,699 [0,504; 0,970]; p = 0,0313
- SOC Untersuchungen
(Tislelizumab: 52,2 % vs. ICC: 69,2 %)
HR [95 %-KI]: 0,419 [0,329; 0,533]; p < 0,0001
 - PT Lymphozytenzahl erniedrigt
(Tislelizumab: 4,7 % vs. ICC: 9,2 %)
HR [95 %-KI]: 0,391 [0,188; 0,814]; p = 0,0092
 - PT Neutrophilenzahl erniedrigt
(Tislelizumab: 2,4 % vs. ICC: 39,2 %)
HR [95 %-KI]: 0,047 [0,021; 0,107]; p < 0,0001
 - PT Leukozytenzahl erniedrigt
(Tislelizumab: 4,3 % vs. ICC: 41,3 %)
HR [95 %-KI]: 0,070 [0,036; 0,134]; p < 0,0001
- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
(Tislelizumab: 48,2 % vs. ICC: 58,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,506 [0,392; 0,653]; p < 0,0001
 - PT Appetit vermindert
(Tislelizumab: 16,5 % vs. ICC: 35,0 %)
HR [95 %-KI]: 0,323 [0,219; 0,476]; p < 0,0001

- PT Hyponatriämie
(Tislelizumab: 12,5 % vs. ICC: 13,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,592 [0,352; 0,994]; p = 0,0431
- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
 - PT Myalgie
(Tislelizumab: 3,1 % vs. ICC: 5,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,373 [0,142; 0,977]; p = 0,0362
- SOC Erkrankungen des Nervensystems
(Tislelizumab: 12,2 % vs. ICC: 25,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,302 [0,192; 0,477]; p < 0,0001
 - PT Schwindelgefühl
(Tislelizumab: 4,3 % vs. ICC: 7,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,426 [0,200; 0,908]; p = 0,0231
 - PT Periphere sensorische Neuropathie
(Tislelizumab: 0,8 % vs. ICC: 9,6 %)
HR [95 %-KI]: 0,059 [0,013; 0,258]; p < 0,0001
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
(Tislelizumab: 24,3 % vs. ICC: 27,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,678 [0,475; 0,967]; p = 0,0304
 - PT Alopezie
(Tislelizumab: 0,4 % vs. ICC: 17,5 %)
RR [95 %-KI]: 0,022 [0,003; 0,162]; p = 0,0002

In den Ereigniszeitanalysen zu den UE unabhängig vom Schweregrad traten auf Ebene folgender SOC und PT für die Gesamtpopulation folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab auf:

- SOC Endokrine Erkrankungen
(Tislelizumab: 16,9 % vs. ICC: 0,8 %)
HR [95 %-KI]: 12,768 [3,062; 53,236]; p < 0,0001
 - PT Hypothyreose
(Tislelizumab: 12,2 % vs. ICC: 0,4 %)
HR [95 %-KI]: 17,068 [2,305; 126,377]; p = 0,0002
- SOC Untersuchungen
(Tislelizumab: 52,2 % vs. ICC: 69,2 %)
HR [95 %-KI]: 0,419 [0,329; 0,533]; p < 0,0001
 - PT Aspartat-Aminotransferase erhöht
(Tislelizumab: 14,5 % vs. ICC: 4,6 %)
HR [95 %-KI]: 2,262 [1,137; 4,500]; p = 0,0168

- PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht
(Tislelizumab: 6,7 % vs. ICC: 2,1 %)
HR [95 %-KI]: 2,779 [1,019; 7,577]; p = 0,0369
- PT Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht
(Tislelizumab: 4,3 % vs. ICC: 0,4 %)
HR [95 %-KI]: 7,277 [0,922; 57,448]; p = 0,0286
- PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
(Tislelizumab: 3,9 % vs. ICC: 0,0 %)
RR [95 %-KI]: 19,770 [1,165; 335,532]; p = 0,0389
- SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
(Tislelizumab: 9,0 % vs. ICC: 3,3 %)
HR [95 %-KI]: 2,363 [1,048; 5,330]; p = 0,0327

Für alle weiteren in Tabelle 4-50 UE nach SOC und PT unabhängig vom Schweregrad ergeben sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.8.3 Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Die Darstellung der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT erfolgt für die Gesamtpopulation und die Subpopulation ohne Irinotecan jeweils anhand der konservativsten Schwelle gemäß den Vorgaben des G-BA.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18/255 (7,1)	NR [NE; NE]	56/240 (23,3)	NR [9,2; NE]	0,219 [0,127; 0,380] < 0,0001
<i>Anämie</i>	15/255 (5,9)	NR [NE; NE]	26/240 (10,8)	NR [NE; NE]	0,415 [0,215; 0,800] 0,0067
<i>Febrile Neutropenie</i>	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	RR: 0,041 [0,002; 0,691] 0,0267

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

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Leukopenie</i>	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	RR: 0,027 [0,002; 0,445] 0,0115
<i>Neutropenie</i>	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	16/240 (6,7)	NR [NE; NE]	0,049 [0,006; 0,378] < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39/255 (15,3)	NR [27,6; NE]	45/240 (18,8)	NR [8,9; NE]	0,583 [0,374; 0,909] 0,0158
<i>Diarrhö</i>	3/255 (1,2)	NR [NE; NE]	15/240 (6,3)	NR [NE; NE]	0,166 [0,048; 0,575] 0,0013
<i>Dysphagie</i>	17/255 (6,7)	NR [NE; NE]	7/240 (2,9)	NR [8,9; NE]	1,686 [0,683; 4,165] 0,2525
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16/255 (6,3)	NR [37,2; NE]	25/240 (10,4)	NR [NE; NE]	0,390 [0,197; 0,772] 0,0052
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24/255 (9,4)	NR [30,4; NE]	33/240 (13,8)	NR [9,2; NE]	0,488 [0,279; 0,852] 0,0101
<i>Pneumonie</i>	13/255 (5,1)	NR [30,4; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	0,457 [0,209; 0,998] 0,0444
Untersuchungen	25/255 (9,8)	NR [NE; NE]	90/240 (37,5)	NR [4,1; NE]	0,171 [0,107; 0,272] < 0,0001
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	6/255 (2,4)	NR [NE; NE]	18/240 (7,5)	NR [NE; NE]	0,260 [0,102; 0,664] 0,0025
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	63/240 (26,3)	NR [NE; NE]	RR: 0,007 [0,000; 0,119] 0,0005
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	48/240 (20,0)	NR [NE; NE]	0,017 [0,002; 0,120] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	29/255 (11,4)	NR [30,8; NE]	31/240 (12,9)	NR [9,6; NE]	0,546 [0,314; 0,949] 0,0294
<i>Appetit vermindert</i>	2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	0,080 [0,010; 0,635] 0,0024

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

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Hyponatriämie</i>	14/255 (5,5)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	0,881 [0,374; 2,075] 0,7722
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24/255 (9,4)	NR [NE; NE]	16/240 (6,7)	NR [8,6; NE]	0,982 [0,509; 1,892] 0,9566
Subpopulation ohne Irinotecan					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13/139 (9,4)	NR [NE; NE]	31/129 (24,0)	NR [NE; NE]	0,300 [0,156; 0,579] 0,0001
<i>Anämie</i>	10/139 (7,2)	NR [NE; NE]	10/129 (7,8)	NR [NE; NE]	0,806 [0,334; 1,947] 0,6317
<i>Febrile Neutropenie</i>	0/139 (0,0)	NR [NE; NE]	8/129 (6,2)	NR [NE; NE]	RR: 0,055 [0,003; 0,937] 0,0450
<i>Leukopenie</i>	0/139 (0,0)	NR [NE; NE]	8/129 (6,2)	NR [NE; NE]	RR: 0,055 [0,003; 0,937] 0,0450
<i>Neutropenie</i>	1/139 (0,7)	NR [NE; NE]	12/129 (9,3)	NR [NE; NE]	0,063 [0,008; 0,491] 0,0005
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19/139 (13,7)	NR [27,6; NE]	14/129 (10,9)	NR [8,9; NE]	0,993 [0,490; 2,013] 0,9847
<i>Dysphagie</i>	11/139 (7,9)	NR [27,6; NE]	4/129 (3,1)	NR [8,9; NE]	2,016 [0,628; 6,472] 0,2298
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12/139 (8,6)	NR [37,2; NE]	11/129 (8,5)	NR [NE; NE]	0,675 [0,279; 1,637] 0,3819
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16/139 (11,5)	NR [30,4; NE]	19/129 (14,7)	NR [NE; NE]	0,621 [0,312; 1,235] 0,1706
<i>Pneumonie</i>	8/139 (5,8)	NR [30,4; NE]	11/129 (8,5)	NR [NE; NE]	0,467 [0,177; 1,233] 0,1162
Untersuchungen	12/139 (8,6)	NR [NE; NE]	51/129 (39,5)	NR [2,4; NE]	0,143 [0,074; 0,276] < 0,0001

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	2/139 (1,4)	NR [NE; NE]	9/129 (7,0)	NR [NE; NE]	0,186 [0,040; 0,863] 0,0156
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0/139 (0,0)	NR [NE; NE]	38/129 (29,5)	NR [NE; NE]	RR: 0,012 [0,001; 0,194] 0,0018
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	0/139 (0,0)	NR [NE; NE]	28/129 (21,7)	NR [NE; NE]	RR: 0,016 [0,001; 0,264] 0,0038
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20/139 (14,4)	NR [30,8; NE]	13/129 (10,1)	NR [9,6; NE]	0,964 [0,461; 2,014] 0,9224
<i>Hyponatriämie</i>	7/139 (5,0)	NR [NE; NE]	4/129 (3,1)	NR [NE; NE]	1,158 [0,332; 4,045] 0,8177
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15/139 (10,8)	NR [NE; NE]	11/129 (8,5)	NR [8,6; NE]	1,051 [0,474; 2,328] 0,9030
Gefäßerkrankungen	8/139 (5,8)	NR [NE; NE]	0/129 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 15,786 [0,920; 270,768] 0,0571

Datenschnitt: 28.12.2022

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.

b: Anzahl der Patienten im Analyseset.

c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.

d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt.

e: Falls das HR nicht berechenbar war, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt.

f: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (84)

Die Ereigniszeitanalysen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen auf Ebene folgender SOC und PT für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab (Tabelle 4-51):

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Tislelizumab: 7,1 % vs. ICC: 23,3 %)
HR [95 %-KI]: 0,219 [0,127; 0,380]; $p < 0,0001$

- PT Anämie
(Tislelizumab: 5,9 % vs. ICC: 10,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,415 [0,215; 0,800]; p = 0,0067
- PT Febrile Neutropenie
(Tislelizumab: 0,0 % vs. ICC: 4,6 %)
RR [95 %-KI]: 0,041 [0,002; 0,691]; p = 0,0267
- PT Leukopenie
(Tislelizumab: 0,0 % vs. ICC: 7,1 %)
RR [95 %-KI]: 0,027 [0,002; 0,445]; p = 0,0115
- PT Neutropenie
(Tislelizumab: 0,4 % vs. ICC: 6,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,049 [0,006; 0,378]; p < 0,0001
- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
(Tislelizumab: 15,3 % vs. ICC: 18,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,583 [0,374; 0,909]; p = 0,0158
 - PT Diarrhö
(Tislelizumab: 1,2 % vs. ICC: 6,3 %)
HR [95 %-KI]: 0,166 [0,048; 0,575]; p = 0,0013
- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
(Tislelizumab: 6,3 % vs. ICC: 10,4 %)
HR [95 %-KI]: 0,390 [0,197; 0,772]; p = 0,0052
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
(Tislelizumab: 9,4 % vs. ICC: 13,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,488 [0,279; 0,852]; p = 0,0101
 - PT Pneumonie
(Tislelizumab: 5,1 % vs. ICC: 7,1 %)
HR [95 %-KI]: 0,457 [0,209; 0,998]; p = 0,0444
- SOC Untersuchungen
(Tislelizumab: 9,8 % vs. ICC: 37,5 %)
HR [95 %-KI]: 0,171 [0,107; 0,272]; p < 0,0001
 - PT Lymphozytenzahl erniedrigt
(Tislelizumab: 2,4 % vs. ICC: 7,5 %)
HR [95 %-KI]: 0,260 [0,102; 0,664]; p = 0,0025
 - PT Neutrophilenzahl erniedrigt
(Tislelizumab: 0,0 % vs. ICC: 26,3 %)
RR [95 %-KI]: 0,007 [0,000; 0,119]; p = 0,0005
 - PT Leukozytenzahl erniedrigt
(Tislelizumab: 0,4 % vs. ICC: 20,0 %)
HR [95 %-KI]: 0,017 [0,002; 0,120]; p < 0,0001

- SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
(Tislelizumab: 11,4 % vs. ICC: 12,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,546 [0,314; 0,949]; p = 0,0294
 - PT Appetit vermindert
(Tislelizumab: 0,8 % vs. ICC: 4,2 %)
HR [95 %-KI]: 0,080 [0,010; 0,635]; p = 0,0024

Für alle weiteren schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT in Tabelle 4-51 ergeben sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.8.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Darstellung der SUE nach SOC und PT erfolgt für die Gesamtpopulation und die Subpopulation ohne Irinotecan jeweils anhand der konservativsten Schwelle gemäß den Vorgaben des G-BA.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	0,046 [0,006; 0,343] < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37/255 (14,5)	NR [27,6; NE]	30/240 (12,5)	NR [NE; NE]	0,874 [0,533; 1,433] 0,5930
<i>Dysphagie</i>	13/255 (5,1)	NR [NE; NE]	4/240 (1,7)	NR [NE; NE]	2,491 [0,800; 7,757] 0,1034
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13/255 (5,1)	NR [NE; NE]	14/240 (5,8)	NR [NE; NE]	0,731 [0,337; 1,587] 0,4267
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29/255 (11,4)	NR [30,4; NE]	32/240 (13,3)	NR [9,2; NE]	0,576 [0,337; 0,984] 0,0411
<i>Pneumonie</i>	19/255 (7,5)	NR [30,4; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	0,666 [0,332; 1,339] 0,2508

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

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
Untersuchungen	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	13/240 (5,4)	NR [NE; NE]	0,069 [0,009; 0,529] 0,0006
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	RR: 0,045 [0,003; 0,761] 0,0316
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10/255 (3,9)	NR [NE; NE]	6/240 (2,5)	NR [NE; NE]	0,769 [0,259; 2,446] 0,6895
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27/255 (10,6)	NR [NE; NE]	18/240 (7,5)	NR [NE; NE]	1,026 [0,554; 1,900] 0,9346
Subpopulation ohne Irinotecan					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/139 (0,7)	NR [NE; NE]	10/129 (7,8)	NR [NE; NE]	0,084 [0,011; 0,658] 0,0024
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20/139 (14,4)	NR [27,6; NE]	9/129 (7,0)	NR [NE; NE]	1,650 [0,741; 3,672] 0,2151
<i>Dysphagie</i>	10/139 (7,2)	NR [27,6; NE]	2/129 (1,6)	NR [NE; NE]	3,836 [0,827; 17,799] 0,0647
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9/139 (6,5)	NR [NE; NE]	9/129 (7,0)	NR [NE; NE]	0,768 [0,295; 1,996] 0,5864
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18/139 (12,9)	NR [30,4; NE]	19/129 (14,7)	NR [NE; NE]	0,654 [0,335; 1,279] 0,2116
<i>Pneumonie</i>	11/139 (7,9)	NR [30,4; NE]	10/129 (7,8)	NR [NE; NE]	0,714 [0,292; 1,745] 0,4576
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8/139 (5,8)	NR [NE; NE]	3/129 (2,3)	NR [NE; NE]	1,363 [0,331; 5,609] 0,6664
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17/139 (12,2)	NR [NE; NE]	9/129 (7,0)	NR [8,6; NE]	1,380 [0,605; 3,146] 0,4420

Studie SOC <i>PT</i>	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^{d, e} p-Wert ^f
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt. e: Falls das HR nicht berechenbar war, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt. f: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (84)					

Für die Ereigniszeitanalysen zu SUE zeigen auf Ebene folgender SOC und PT für die Gesamtpopulation statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab (Tabelle 4-52):

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Tislelizumab: 0,4 % vs. ICC: 7,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,046 [0,006; 0,343]; p < 0,0001
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
(Tislelizumab: 11,4 % vs. ICC: 13,3 %)
HR [95 %-KI]: 0,576 [0,337; 0,984]; p = 0,0411
- SOC Untersuchungen
(Tislelizumab: 0,4 % vs. ICC: 5,4 %)
HR [95 %-KI]: 0,069 [0,009; 0,529]; p = 0,0006
 - PT Neutrophilenzahl erniedrigt
(Tislelizumab: 0,0 % vs. ICC: 4,2 %)
RR [95 %-KI]: 0,045 [0,003; 0,761]; p = 0,0316

Für alle weiteren SUE nach SOC und PT in Tabelle 4-52 ergeben sich auf Basis der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

4.3.1.3.8.5 Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SOC PT	Tislelizumab	ICC
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)		
Gesamtpopulation		
Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamt)	49/255 (19,2)	64/240 (26,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13/255 (5,1)	10/240 (4,2)
<i>Immunvermittelte Lungenerkrankung</i>	3/255 (1,2)	0/240 (0,0)
<i>Pneumonitis</i>	3/255 (1,2)	2/240 (0,8)
<i>Erworbene tracheoösophageale Fistel</i>	1/255 (0,4)	3/240 (1,3)
<i>Dyspnoe</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Hämoptoe</i>	1/255 (0,4)	1/240 (0,4)
<i>Lungenerkrankung</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Pulmonale arterielle Hypertonie</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Lungenembolie</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Lungenblutung</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Pleuraerguss</i>	0/255 (0,0)	3/240 (1,3)
<i>Pneumothorax</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12/255 (4,7)	13/240 (5,4)
<i>Blutungen im oberen gastrointestinalen Bereich</i>	3/255 (1,2)	3/240 (1,3)
<i>Dysphagie</i>	2/255 (0,8)	0/240 (0,0)
<i>Ösophagusfistel</i>	2/255 (0,8)	0/240 (0,0)
<i>Ösophagusobstruktion</i>	2/255 (0,8)	1/240 (0,4)
<i>Diarrhö</i>	1/255 (0,4)	5/240 (2,1)
<i>Gastrointestinalblutung</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Ösophagusstenose</i>	1/255 (0,4)	1/240 (0,4)
<i>Ösophagomediastinale Fistel</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Schmerzen Unterbauch</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Gastrointestinale Erkrankung</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Ösophagusblutung</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)

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

Studie SOC PT	Tislelizumab	ICC
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7/255 (2,7)	14/240 (5,8)
<i>Tod</i>	2/255 (0,8)	2/240 (0,8)
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands</i>	2/255 (0,8)	3/240 (1,3)
<i>Asthenie</i>	1/255 (0,4)	4/240 (1,7)
<i>Unwohlsein</i>	1/255 (0,4)	3/240 (1,3)
<i>Plötzlicher Tod</i>	1/255 (0,4)	1/240 (0,4)
<i>Fatigue</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7/255 (2,7)	9/240 (3,8)
<i>Pneumonie</i>	5/255 (2,0)	4/240 (1,7)
<i>Bronchitis</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Sepsis</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Aspirationspneumonie</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Septische Endokarditis</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Septischer Schock</i>	0/255 (0,0)	3/240 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	4/255 (1,6)	1/240 (0,4)
<i>Immunvermittelte Myositis</i>	2/255 (0,8)	0/240 (0,0)
<i>Arthralgie</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Rückenschmerzen</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Muskelspasmen</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Herzerkrankungen	2/255 (0,8)	5/240 (2,1)
<i>Autoimmunmyokarditis</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Herz- und Atemstillstand</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Akute Linksherzinsuffizienz</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Vorhofflattern</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Atrioventrikulärer Block</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Herzstillstand</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Myokardinfarkt</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Palpitationen</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2/255 (0,8)	5/240 (2,1)
<i>Appetit vermindert</i>	1/255 (0,4)	3/240 (1,3)
<i>Diabetes mellitus Typ 1</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)

Studie SOC PT	Tislelizumab	ICC
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
<i>Hypalbuminämie</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Hypomagnesiämie</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2/255 (0,8)	3/240 (1,3)
<i>Tumorkompression</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Fistulierung des Tumors</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Tumorblutung</i>	0/255 (0,0)	2/240 (0,8)
<i>Tumorschmerzen</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Obstruktion der Galle</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
Untersuchungen	1/255 (0,4)	3/240 (1,3)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	1/255 (0,4)	0/240 (0,0)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Gewicht erniedrigt</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/255 (0,0)	7/240 (2,9)
<i>Anämie</i>	0/255 (0,0)	2/240 (0,8)
<i>Febrile Neutropenie</i>	0/255 (0,0)	4/240 (1,7)
<i>Lymphadenopathie</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	0/255 (0,0)	3/240 (1,3)
<i>Hirnfarkt</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Hypoästhesie</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
<i>Medikamentenausschlag</i>	0/255 (0,0)	1/240 (0,4)
Subpopulation ohne Irinotecan		
Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamt)	25/139 (18,0)	28/129 (21,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8/139 (5,8)	5/129 (3,9)
<i>Immunvermittelte Lungenerkrankung</i>	2/139 (1,4)	0/129 (0,0)
<i>Pneumonitis</i>	2/139 (1,4)	2/129 (1,6)
<i>Dyspnoe</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Lungenerkrankung</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Pulmonale arterielle Hypertonie</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)

Studie SOC PT	Tislelizumab	ICC
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
<i>Lungenblutung</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Erworbene tracheoösophageale Fistel</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Hämoptoe</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Pleuraerguss</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6/139 (4,3)	5/129 (3,9)
<i>Pneumonie</i>	4/139 (2,9)	2/129 (1,6)
<i>Bronchitis</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Sepsis</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Aspirationspneumonie</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Septische Endokarditis</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Septischer Schock</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4/139 (2,9)	1/129 (0,8)
<i>Dysphagie</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Gastrointestinalblutung</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Ösophagomediastinale Fistel</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich</i>	1/139 (0,7)	1/129 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4/139 (2,9)	6/129 (4,7)
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands</i>	2/139 (1,4)	0/129 (0,0)
<i>Tod</i>	1/139 (0,7)	2/129 (1,6)
<i>Plötzlicher Tod</i>	1/139 (0,7)	1/129 (0,8)
<i>Asthenie</i>	0/139 (0,0)	2/129 (1,6)
<i>Fatigue</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2/139 (1,4)	1/129 (0,8)
<i>Appetit vermindert</i>	1/139 (0,7)	1/129 (0,8)
<i>Diabetes mellitus Typ 1</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Obstruktion der Galle</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
Untersuchungen	1/139 (0,7)	1/129 (0,8)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1/139 (0,7)	1/129 (0,8)

Studie SOC PT	Tislelizumab	ICC
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
<i>Fistulierung des Tumors</i>	1/139 (0,7)	0/129 (0,0)
<i>Tumorblutung</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0/139 (0,0)	4/129 (3,1)
<i>Febrile Neutropenie</i>	0/139 (0,0)	3/129 (2,3)
<i>Lymphadenopathie</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Herzerkrankungen	0/139 (0,0)	3/129 (2,3)
<i>Akute Linksherzinsuffizienz</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Vorhofflattern</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Atrioventrikulärer Block</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Herzstillstand</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Muskelspasmen</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	0/139 (0,0)	2/129 (1,6)
<i>Hypoaesthesie</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	0/139 (0,0)	1/129 (0,8)
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. Patienten mit mehreren Ereignissen für einen PT bzw. eine SOC wurden jeweils nur einmal für den PT bzw. die SOC gezählt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (19, 84)		

In der Gesamtpopulation der Studie RATIONALE 302 traten Therapieabbrüche aufgrund von UE unter der Behandlung mit Tislelizumab bei 19,2 % der Patienten auf. Im Vergleich dazu waren unter Behandlung mit ICC bei 26,7 % der Patienten Therapieabbrüche aufgrund von UE zu verzeichnen.

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE im Tislelizumab-Studienarm im Vergleich zum ICC-Studienarm waren hauptsächlich auf Ereignisse der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (5,1 % vs. 4,2 %), der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4,7 % vs. 5,4 %), der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (2,7 % vs. 5,8 %) sowie der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (2,7 % vs. 3,8 %) zurückzuführen.

4.3.1.3.8.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll der Studie RATIONALE 302 waren infusionsbedingte UE sowie immunvermittelte UE als UE von besonderem Interesse präspezifiziert (17).

Infusionsbedingte UE

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Infusionsbedingte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
Infusionsbedingte UE	8/255 (3,1)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	0,580 [0,231; 1,459] 0,2379
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE	8/255 (3,1)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	0,580 [0,231; 1,459] 0,2379
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	0/240 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	0/240 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Subpopulation ohne Irinotecan					
Infusionsbedingte UE	8/139 (5,8)	NR [NE; NE]	7/129 (5,4)	NR [NE; NE]	0,977 [0,352; 2,706] 0,9634
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE	8/139 (5,8)	NR [NE; NE]	7/129 (5,4)	NR [NE; NE]	0,977 [0,352; 2,706] 0,9634
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE	0/139 (0,0)	NR [NE; NE]	0/129 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	0/139 (0,0)	NR [NE; NE]	0/129 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.					
b: Anzahl der Patienten im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.					

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (84)					

Die Ereigniszeitanalysen zu den Gesamtraten infusionsbedingter UE unabhängig vom Schweregrad, nicht schwerer (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingter UE, schwerer (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingter UE und schwerwiegender infusionsbedingter UE weisen für die Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen auf (Tabelle 4-54).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden in Anhang 4-G dargestellt.

Eine Darstellung der vom Prüfarzt dokumentierten infusionsbedingten Ereignisse nach SOC und PT befindet sich im Nachberechnungsdokument (84).

Immunvermittelte UE

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtpopulation					
Immunvermittelte UE	88/255 (34,5)	16,1 [9,0; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	4,330 [2,624; 7,144] < 0,0001
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE	80/255 (31,4)	18,6 [10,3; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	4,448 [2,624; 7,541] < 0,0001
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE	14/255 (5,5)	NR [36,1; NE]	3/240 (1,3)	NR [NE; NE]	3,248 [0,898; 11,749] 0,0576
Schwerwiegende immunvermittelte UE	18/255 (7,1)	NR [36,1; NE]	3/240 (1,3)	NR [NE; NE]	4,451 [1,282; 15,461] 0,0101
Subpopulation ohne Irinotecan					
Immunvermittelte UE	52/139 (37,4)	10,6 [9,0; NE]	15/129 (11,6)	NR [NE; NE]	3,393 [1,899; 6,063] < 0,0001

Studie	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE	49/139 (35,3)	10,6 [9,0; NE]	13/129 (10,1)	NR [NE; NE]	3,676 [1,982; 6,818] < 0,0001
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE	7/139 (5,0)	NR [NE; NE]	2/129 (1,6)	NR [NE; NE]	2,389 [0,471; 12,122] 0,2790
Schwerwiegende immunvermittelte UE	9/139 (6,5)	NR [NE; NE]	2/129 (1,6)	NR [NE; NE]	3,181 [0,666; 15,193] 0,1261

Datenschnitt: 28.12.2022

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.
b: Anzahl der Patienten im Analyseset.
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt.
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (84)

In Tabelle 4-55 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten UE zu immunvermittelten UE zum Datenschnitt vom 28.12.2022 dargestellt. Für immunvermittelte UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95 %-KI]: 4,330 [2,624; 7,144]; $p < 0,0001$), nicht schwere immunvermittelte UE (CTCAE-Grad ≤ 2) (HR [95 %-KI]: 4,448 [2,624; 7,541]; $p < 0,0001$) und schwerwiegende immunvermittelte UE (HR [95 %-KI]: 4,451 [1,282; 15,461]; $p = 0,0101$) zeigen sich in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten einer Behandlung mit Tislelizumab.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Eine Darstellung der vom Prüfarzt dokumentierten immunvermittelten Ereignisse nach Kategorie und PT befindet sich im Nachberechnungsdokument (84).

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der Studie RATIONALE 302 waren folgende Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben präspezifiziert:

- Alter (< 65 vs. \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (Weiblich vs. männlich)
- ECOG-PS (0 vs. 1)
- Raucherstatus (Ehemals oder derzeitig vs. nie)
- Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) (Docetaxel vs. Paclitaxel vs. Irinotecan)
- Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)
- Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)
- Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)
- PD-L1-Expression (Tumor Area Positivity (TAP)-Score \geq 10 % vs. TAP-Score < 10 % vs. fehlend)

Die für das Gesamtüberleben präspezifizierten Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-56 präsentiert.

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, um zu prüfen, ob Therapieeffekte über die Subgruppen hinweg konstant sind oder ob es Hinweise auf eine Effektmodifikation ($p < 0,05$) gibt. Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 werden Subgruppenanalysen nur dann berechnet, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind (20).

Eine mögliche Effektmodifikation wird mittels Interaktionstest bewertet (Tabelle 4-57). Zeigt der Interaktionstest einen statistisch signifikanten Interaktionsterm zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung (mit einem p-Wert $< 0,05$), so werden die Detailergebnisse dieser Subgruppenanalyse gegliedert nach Subgruppe für jeden zutreffenden Endpunkt dargestellt. Bei fehlendem Hinweis auf eine potenzielle Effektmodifikation werden die Ergebnisse in Anhang 4-G präsentiert. Detailergebnisse der Subgruppenanalysen zu den UE nach SOC und PT werden hingegen nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis auf Ebene der Hauptanalyse statistisch signifikant war. Andernfalls wird auf die Darstellung der Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT verzichtet (43).

Es ist zu beachten, dass bei steigender Anzahl statistischer Tests zufällige, statistisch signifikante Effekte auftreten können. In dem vorliegenden Dossier wurden 94 Interaktionsanalysen mit jeweils neun Subgruppen, also insgesamt 846 zu bewertende Einzeltests ($94 \cdot 9$), durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ kommt es für die vorliegenden 846 Analysen bei 42 Tests ($846 \cdot 0,05$) zu einem falsch positiven Ergebnis. In der klinischen Forschung ist dieses Problem der Multiplizität gut beschrieben (89). Daher haben die vorliegenden Subgruppenanalysen einen rein explorativen Charakter.

Die Subgruppenanalysen für die Subpopulation ohne Irinotecan werden in Anhang 4-G berichtet.

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

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
Mortalität									
OS	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität									
PFS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-OES18 ^b	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ^c	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit									
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
<p>a: Für den EORTC QLQ-C30 werden für die Nutzendimension Morbidität die Symptomskalen und Einzel-Items (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, Dyspnoe, Schlaflosigkeit) zur Nutzenbewertung herangezogen. Das Einzel-Item finanzielle Schwierigkeiten stellt kein Symptom dar und wird daher nicht dargestellt.</p> <p>b: Für den EORTC QLQ-OES18 werden für die Nutzendimension Morbidität die Symptomskalen und Einzel-Items (Dysphagie, Einschränkungen beim Essen, Schmerzen, Reflux, Würgereiz beim Schlucken, Mundtrockenheit, Speichelschlucken, Sprechen, Husten, Geschmacksstörungen) zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>c: In der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand sowie die Funktionsskalen (Kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion) des EORTC QLQ-C30 herangezogen.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (18, 84)</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie RATIONALE 302 – Gesamtpopulation

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
Mortalität									
OS ^a	0,4779	0,3894	0,7423	0,2375	0,3173	0,7115	0,5962	0,9165	0,2157
Morbidität									
PFS ^a	0,7069	0,8425	0,7563	0,9504	0,9044	0,4965	0,3929	0,4336	0,8111
ORR ^b	0,3613	0,4507	0,3168	0,9384	0,1301	0,7044	0,8209	0,4852	0,8382
EQ-5D VAS ^a – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)									
EQ-5D VAS ^a	0,2779	0,8243	0,7649	0,5451	0,5253	0,3698	0,2021	0,4829	0,2270
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^a – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Fatigue</i>	0,4085	0,0648	0,4843	0,5396	0,2784	0,2124	0,4075	0,7190	0,3210
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	0,1881	0,4468	0,2164	0,8959	0,0250	0,7968	0,5934	0,9736	0,8039
<i>Schmerzen</i>	0,2220	0,9053	0,3939	0,6928	0,6272	0,7467	0,9490	0,9560	0,3113
<i>Dyspnoe</i>	0,7098	0,7166	0,8924	0,1871	0,5381	0,3644	0,5055	0,2352	0,0861
<i>Schlaflosigkeit</i>	0,2047	0,0860	0,4659	0,0954	0,1650	0,4251	0,5763	0,3340	0,9490

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
<i>Appetitverlust</i>	0,9242	0,6987	0,8940	0,3543	0,1708	0,0406	0,1020	0,1125	0,8752
<i>Verstopfung</i>	0,0885	0,4218	0,0190	0,9854	0,2047	0,8030	0,7905	0,9534	0,9499
<i>Diarrhö</i>	0,8149	0,4397	0,2771	0,4997	0,4273	0,5716	0,5155	0,6951	0,8365
EORTC QLQ-OES18 ^a – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Dysphagie</i>	0,5848	0,4238	0,4506	0,7815	0,3459	0,5852	0,8596	0,7173	0,1464
<i>Einschränkungen beim Essen</i>	0,0504	0,1055	0,5039	0,6199	0,5304	0,9338	0,4653	0,5603	0,7841
<i>Reflux</i>	0,1236	0,8902	0,1467	0,0745	0,8138	0,2471	0,2475	0,1664	0,8690
<i>Schmerzen</i>	0,0622	0,7232	0,1603	0,6582	0,0481	0,3042	0,1520	0,2942	0,1232
<i>Speichelschlucken</i>	0,4762	0,5870	0,2148	0,1069	0,1718	0,9391	0,9440	0,9233	0,3811
<i>Würgereiz beim Schlucken</i>	0,1016	0,7320	0,6967	0,1794	0,3789	0,6182	0,8537	0,7342	0,0216
<i>Mundtrockenheit</i>	0,0364	0,6739	0,0558	0,8422	0,0759	0,8330	0,8287	0,8393	0,1975
<i>Geschmacksstörungen</i>	0,9946	0,8408	0,4732	0,2740	0,0641	0,7751	0,1909	0,9567	0,4744
<i>Husten</i>	0,9268	0,3689	0,5214	0,8727	0,1427	0,7111	0,8062	0,3730	0,2799
<i>Sprechen</i>	0,4325	0,4053	0,7198	0,8854	0,3038	0,3479	0,6427	0,2735	0,0746

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ^a – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	0,8604	0,5257	0,4362	0,4955	0,1895	0,5864	0,8187	0,5078	0,9076
<i>Physische Funktion</i>	0,7611	0,3951	0,3839	0,3924	0,7773	0,5904	0,4147	0,7935	0,5852
<i>Rollenfunktion</i>	0,8435	0,2389	0,0574	0,3763	0,6672	0,2407	0,4409	0,3540	0,2030
<i>Emotionale Funktion</i>	0,9712	0,8792	0,9945	0,8462	0,6491	0,9753	0,8629	0,7786	0,8136
<i>Kognitive Funktion</i>	0,2790	0,2071	0,3695	0,0926	0,8773	0,6626	0,9105	0,6248	0,8262
<i>Soziale Funktion</i>	0,5701	0,9509	0,5537	0,5327	0,3393	0,1814	0,2165	0,1043	0,9289
Sicherheit									
Gesamtrate ^a									
UE unabhängig vom Schweregrad	0,4702	0,5386	0,2502	0,9432	0,1336	0,0022	0,0036	0,0372	0,2842
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,3823	0,9238	0,4862	0,7336	0,8151	0,1307	0,2869	0,1665	0,5220
SUE	0,2743	0,8776	0,4993	0,4811	0,4489	0,8611	0,9270	0,9666	0,2955

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,2494	0,8441	0,6162	0,8405	0,0799	0,5563	0,6715	0,3113	0,4521
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT ^a									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,3748	0,9489	0,8894	0,6865	0,4834	0,4682	0,5601	0,7709	0,5495
<i>Anämie</i>	0,7865	0,9585	0,9935	0,3153	0,6635	0,1866	0,3812	0,4384	0,9080
<i>Febrile Neutropenie</i>	NE ^c	0,9999	NE ^c	NE ^c	NE ^c	0,9999	NE ^c	1,0000	NE ^c
<i>Leukopenie</i>	0,1287	0,9853	0,3277	0,8597	0,6842	0,9900	0,9999	0,9899	0,3763
<i>Neutropenie</i>	0,8453	0,9889	0,9888	0,7622	0,9999	0,9891	0,9999	0,9901	0,8331
Endokrine Erkrankungen	0,9858	0,9864	0,9883	0,9894	0,9001	0,9893	0,9999	0,9901	0,8240
<i>Hypothyreose</i>	0,9886	0,9892	0,9906	0,9916	0,9999	0,9915	0,9999	0,9921	0,9999
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,4570	0,9522	0,6263	0,8018	< 0,0001	0,0337	0,1008	0,1119	0,2745
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	0,9334	0,9869	0,1502	0,3501	0,9997	0,1179	0,2920	0,0880	0,8184
<i>Diarrhö</i>	0,3825	0,2155	0,3306	0,6577	0,0014	0,0319	0,0625	0,1778	0,5012
<i>Übelkeit</i>	0,7042	0,6111	0,3803	0,4955	< 0,0001	0,1259	0,0236	0,1258	0,9786

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
<i>Erbrechen</i>	0,4923	0,2650	0,6614	0,8050	0,0465	0,3273	0,5287	0,3215	0,4364
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,0788	0,3482	0,1045	0,3686	0,1520	0,0122	0,0325	0,0189	0,1363
<i>Asthenie</i>	0,4571	0,5559	0,4187	0,4648	0,1505	0,0103	0,0389	0,0260	0,2496
<i>Unwohlsein</i>	0,0634	0,1816	0,9714	0,6415	0,0370	0,9879	0,2655	0,9878	0,7745
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,3728	0,2755	0,2796	0,2061	0,6137	0,6794	0,9137	0,6479	0,2402
Untersuchungen	0,5597	0,6288	0,6188	0,9731	0,4589	0,5568	0,5986	0,4812	0,7121
<i>Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>	0,0652	0,9831	0,9852	0,5867	0,7101	0,9504	0,9998	0,8493	0,6790
<i>Akalische Phosphatase im Blut erhöht</i>	0,2981	0,9894	0,9902	0,3255	0,9776	0,3733	0,7242	0,9926	0,9789
<i>Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain -Typ im Blut erhöht</i>	NE ^c	0,9995	NE ^c	NE ^c	NE ^c	0,9994	1,0000	0,9994	NE ^c
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>	NE ^c	0,9979	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	0,2057	0,3838	0,4530	0,5832	0,5234	0,8833	0,9605	0,9567	0,7492

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0,2361	0,1265	0,6084	0,2274	0,4746	0,2087	0,5434	0,1949	0,9672
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	0,3767	0,6441	0,9751	0,4613	0,9821	0,9810	0,9291	0,9820	0,0868
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,4338	0,9427	0,1498	0,8572	0,3602	0,0907	0,1922	0,3071	0,0674
<i>Appetit vermindert</i>	0,1429	0,6234	0,5254	0,5166	0,0112	0,4906	0,5609	0,6843	0,0711
<i>Hyponatriämie</i>	0,6615	0,2990	0,9917	0,2116	0,4021	0,4862	0,7868	0,9920	0,7095
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c
<i>Myalgie</i>	0,4805	0,9155	0,7886	0,9998	0,9999	0,9909	0,9999	0,9868	NE ^c
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0,4544	0,9515	0,6368	0,6597	0,7549	0,3925	0,5737	0,4915	0,6053
Erkrankungen des Nervensystems	0,8992	0,2393	0,0174	0,7933	0,0814	0,0637	0,0653	0,1113	0,1202
<i>Schwindelgefühl</i>	0,1111	0,5156	0,5661	0,5462	0,1396	0,0088	0,0408	0,0146	0,1148
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	0,8252	0,9885	0,9908	0,9913	0,2390	0,9889	0,9999	0,9889	0,9999

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,7699	0,2091	0,5800	0,4478	0,2558	0,9602	0,0661	0,6088	0,0855
<i>Alopezie</i>	0,9893	0,9881	0,9855	0,9900	0,9999	0,9874	0,9999	0,9872	0,9999
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^a									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,2962	0,4110	0,3771	0,2679	0,5185	0,6939	0,7894	0,6350	0,8466
<i>Anämie</i>	0,5235	0,4329	0,6024	0,5273	0,1251	0,8607	0,8153	0,9361	0,7577
<i>Febrile Neutropenie</i>	NE ^c	0,9999	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c
<i>Leukopenie</i>	1,0000	0,9998	1,0000	0,9999	NE ^c	0,9997	1,0000	0,9997	1,0000
<i>Neutropenie</i>	NE ^c	0,9917	0,9915	0,9927	NE ^c	0,9903	1,0000	0,9913	1,0000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,4205	0,2550	0,3468	0,9164	0,1142	0,6055	0,7935	0,3526	0,1751
<i>Diarrhö</i>	NE ^c	0,9900	0,9921	0,9912	0,6492	0,9920	1,0000	0,9923	0,9228
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,7910	0,4681	0,7294	0,4382	0,1015	0,6307	0,9757	0,8227	0,0673

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,2005	0,3224	0,8711	0,6193	0,3459	0,4219	0,3798	0,3355	0,2375
<i>Pneumonie</i>	0,0202	0,9898	0,7837	0,4056	0,9589	0,2779	0,3260	0,3710	0,4184
Untersuchungen	0,2507	0,5203	0,4637	0,5944	0,3980	0,2540	0,4436	0,1264	0,3515
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	0,0796	0,9868	0,4178	0,5258	0,9435	0,9891	0,9912	0,8151	0,9571
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	0,9999	0,9998	0,9999	0,9999	1,0000	0,9995	1,0000	0,9994	1,0000
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	0,9859	0,9876	0,9890	0,9874	0,9999	0,9884	0,9999	0,9892	0,9999
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,5463	0,0994	0,8463	0,0782	0,0586	0,4366	0,1949	0,3132	0,6331
<i>Appetit vermindert</i>	NE ^c	0,9947	0,2557	0,9935	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c
SUE nach SOC und PT ^a									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,9901	0,9914	0,9933	0,9922	0,9999	0,9912	1,0000	0,9911	NE ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,1006	0,2273	0,5955	0,4425	0,9079	0,0891	0,1205	0,0418	0,3110
Untersuchungen	NE ^c	0,9928	0,9920	NE ^c	NE ^c	0,9993	1,0000	0,9993	NE ^c

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	0,9979	1,0000	0,9979	NE ^c
UE von besonderem Interesse: infusionsbedingte UE ^a									
Infusionsbedingte UE	0,7569	0,8896	0,1514	0,4070	0,3827	0,9907	0,9999	0,9905	NE ^c
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE	0,7569	0,8896	0,1514	0,4070	0,3827	0,9907	0,9999	0,9905	NE
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE	NE ^c	NE ^c	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
UE von besonderem Interesse: immunvermittelte UE ^a									
Immunvermittelte UE	0,9412	0,9194	0,8150	0,3257	0,2794	0,9695	0,7008	0,7359	0,1426
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE	0,7166	0,6709	0,7075	0,5157	0,5155	0,8936	0,9005	0,7523	0,1395
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE	0,1538	0,9904	0,9429	0,9924	NE ^c	0,4651	0,5772	0,2140	NE ^c
Schwerwiegende immunvermittelte UE	0,2173	0,9906	0,9026	0,9924	0,8184	0,3372	0,4066	0,2872	NE ^c

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Geografische Region Asien vs. Europa/Nordamerika	Geografische Region Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika	Abstammung	PD-L1-Expression
<p>a: Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt, um auf Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen. Abweichend wurde für die Endpunkte EORTC QLQ-OES18 und UE von besonderem Interesse der Interaktions-p-Wert mittels eines nach Subgruppen stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit einem Interaktionsterm Behandlung nach Subgruppe bestimmt, um auf Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.</p> <p>b: Der Interaktions-p-Wert für den Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen wurde auf dem Breslow-Day-Test basierend ermittelt, um auf Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.</p> <p>c: In allen Subgruppen traten weniger als 10 Ereignisse auf, weshalb keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (84)</p>									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.9.1 Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
Mundtrockenheit					p = 0,0364 ^f
< 65 Jahre	31/152 (20,4)	NR [NE; NE]	15/158 (9,5)	NR [NE; NE]	1,675 [0,903; 3,107] 0,0962
≥ 65 Jahre	19/104 (18,3)	NR [NE; NE]	22/98 (22,4)	NR [2,9; NE]	0,622 [0,334; 1,161] 0,1295
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset^g)					
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT					
Pneumonie (PT)					p = 0,0202 ^g
< 65 Jahre	10/152 (6,6)	NR [NE; NE]	6/146 (4,1)	NR [NE; NE]	1,157 [0,409; 3,272] 0,7839
≥ 65 Jahre	3/103 (2,9)	NR [30,4; NE]	11/94 (11,7)	NR [NE; NE]	0,092 [0,018; 0,474] 0,0007
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der zweiseitige p-Wert des Interaktionstests wurde mittels eines nach Subgruppen stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit einem Interaktionsterm Behandlung nach Subgruppe bestimmt, um auf Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					
g: Der zweiseitige p-Wert des Interaktionstests wurde mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (84)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-58 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)“ jeweils ein nicht gleichgerichteter Effekt für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung \geq 10 Punkte des EORTC QLQ-OES18 (Mundtrockenheit) und für das PT Pneumonie in der Kategorie schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) nach SOC und PT beobachtet werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Zusammenfassende Bewertung

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)“ erkennen.

4.3.1.3.9.2 Geschlecht (Weiblich vs. männlich)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Geschlecht (Weiblich vs. männlich)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.3 ECOG-PS (0 vs. 1)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS (0 vs. 1)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Verstopfung</i>					p = 0,0190 ^f
0	5/64 (7,8)	NR [NE; NE]	9/63 (14,3)	NR [NE; NE]	0,446 [0,149; 1,336] 0,1363
1	32/192 (16,7)	NR [NE; NE]	14/193 (7,3)	NR [NE; NE]	1,864 [0,993; 3,500] 0,0477
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT					
<i>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</i>					p = 0,0174 ^f
0	4/63 (6,3)	NR [20,6; NE]	20/57 (35,1)	7,4 [2,8.; NE]	0,083 [0,024; 0,287] < 0,0001
1	27/192 (14,1)	NR [22,6; NE]	42/183 (23,0)	9,7 [5,3; NE]	0,420 [0,254; 0,694] 0,0005
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (84)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS (0 vs. 1)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-59 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS (0 vs. 1)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Zusammenfassende Bewertung

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS (0 vs. 1)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS (0 vs. 1)“ erkennen.

4.3.1.3.9.4 Raucherstatus (Ehemals oder derzeit vs. nie)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Raucherstatus (Ehemals oder derzeit vs. nie)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.5 Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Übelkeit und Erbrechen</i> p = 0,0250^f					
Paclitaxel	16/83 (19,3)	NR [NE; NE]	11/85 (12,9)	NR [5,2; NE]	1,384 [0,642; 2,987] 0,4035
Docetaxel	10/56 (17,9)	NR [3,6; NE]	4/53 (7,5)	NR [2,9; NE]	1,844 [0,571; 5,950] 0,2975
Irinotecan	16/117 (13,7)	NR [NE; NE]	20/118 (16,9)	NR [NE; NE]	0,505 [0,258; 0,987] 0,0400
EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Schmerzen</i> p = 0,0481^g					
Paclitaxel	24/83 (28,9)	NR [NE; NE]	15/85 (17,6)	NR [4,9; NE]	1,659 [0,870; 3,163] 0,1162
Docetaxel	8/56 (14,3)	NR [NE; NE]	10/53 (18,9)	NR [3,5; NE]	0,664 [0,261; 1,687] 0,3822
Irinotecan	17/117 (14,5)	NR [NE; NE]	19/118 (16,1)	NR [NE; NE]	0,546 [0,279; 1,068] 0,0702

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

Endpunkt Subgruppe	Tislezumab		ICC		Tislezumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT					
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</i> p < 0,0001^f					
Paclitaxel	55/83 (66,3)	2,0 [1,2; 3,4]	50/79 (63,3)	1,1 [0,5; 2,3]	0,716 [0,483; 1,061] 0,0911
Docetaxel	35/56 (62,5)	2,9 [0,8; 7,2]	29/50 (58,0)	1,1 [0,3; 6,1]	0,709 [0,427; 1,178] 0,1776
Irinotecan	62/116 (53,4)	4,2 [1,3; 6,6]	93/111 (83,3)	0,2 [0,1; 0,3]	0,257 [0,181; 0,366] < 0,0001
<i>Diarrhö (PT)</i> p = 0,0014^f					
Paclitaxel	13/83 (15,7)	NR [NE; NE]	14/79 (17,7)	NR [NE; NE]	0,761 [0,356; 1,624] 0,4771
Docetaxel	6/56 (10,7)	NR [NE; NE]	8/50 (16,0)	NR [NE; NE]	0,553 [0,191; 1,607] 0,2696
Irinotecan	13/116 (11,2)	NR [NE; NE]	54/111 (48,6)	4,4 [0,4; NE]	0,140 [0,074; 0,266] < 0,0001
<i>Übelkeit (PT)</i> p < 0,0001^f					
Paclitaxel	16/83 (19,3)	NR [25,1; NE]	14/79 (17,7)	NR [NE; NE]	0,924 [0,445; 1,919] 0,8328
Docetaxel	7/56 (12,5)	NR [NE; NE]	5/50 (10,0)	NR [4,2; NE]	1,090 [0,342; 3,469] 0,8841
Irinotecan	14/116 (12,1)	NR [NE; NE]	53/111 (47,7)	2,4 [1,1; 5,1]	0,159 [0,087; 0,292] < 0,0001
<i>Erbrechen (PT)</i> p = 0,0465^f					
Paclitaxel	8/83 (9,6)	NR [NE; NE]	6/79 (7,6)	NR [NE; NE]	1,201 [0,416; 3,469] 0,7349
Docetaxel	4/56 (7,1)	NR [NE; NE]	5/50 (10,0)	NR [NE; NE]	0,611 [0,163; 2,282] 0,4576
Irinotecan	15/116 (12,9)	NR [NE; NE]	37/111 (33,3)	NR [3,5; NE]	0,264 [0,141; 0,493] < 0,0001

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Unwohlsein (PT)</i>			p = 0,0370 ^f		
Paclitaxel	6/83 (7,2)	NR [NE; NE]	5/79 (6,3)	NR [NE; NE]	0,794 [0,233; 2,709] 0,7119
Docetaxel	5/56 (8,9)	NR [13,3; NE]	7/50 (14,0)	NR [NE; NE]	0,532 [0,166; 1,705] 0,2784
Irinotecan	5/116 (4,3)	NR [NE; NE]	24/111 (21,6)	NR [NE; NE]	0,156 [0,059; 0,415] < 0,0001
<i>Appetit vermindert (PT)</i>			p = 0,0112 ^f		
Paclitaxel	17/83 (20,5)	NR [26,9; NE]	23/79 (29,1)	6,6 [5,7.; NE]	0,539 [0,283; 1,026] 0,0554
Docetaxel	12/56 (21,4)	NR [9,0; NE]	16/50 (32,0)	NR [3,2; NE]	0,478 [0,221; 1,033] 0,0534
Irinotecan	13/116 (11,2)	NR [NE; NE]	45/111 (40,5)	3,4 [2,0; NE]	0,168 [0,088; 0,322] < 0,0001
Datenschnitt: 28.12.2022 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe. b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset. c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test. f: Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt. g: Der zweiseitige p-Wert des Interaktionstests wurde mittels eines nach Subgruppen stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit einem Interaktionsterm Behandlung nach Subgruppe bestimmt, um auf Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (84)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-60 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan)“ nicht gleichgerichtete Effekte für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) und EORTC QLQ-OES18 (Schmerzen) beobachtet werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Zusammenfassende Bewertung

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch das Subgruppenmerkmal „ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan)“ ausgegangen werden. Da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen, lässt sich kein systematischer Unterschied für das Subgruppenmerkmal „ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan)“ erkennen.

4.3.1.3.9.6 Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
<i>Appetitverlust</i> p = 0,0406 ^f					
Asien	34/201 (16,9)	NR [26,3; NE]	35/203 (17,2)	NR [5,2; NE]	0,664 [0,410; 1,076] 0,0913
Europa/ Nordamerika	13/55 (23,6)	NR [4,5; NE]	5/53 (9,4)	NR [NE; NE]	2,282 [0,807; 6,453] 0,1078
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtrate					
<i>UE unabhängig vom Schweregrad</i> p = 0,0022 ^f					
Asien	193/201 (96,0)	0,4 [0,3; 0,5]	189/191 (99,0)	0,1 [0,1; 0,1]	0,373 [0,300; 0,464] < 0,0001
Europa/ Nordamerika	51/54 (94,4)	0,2 [0,1; 0,2]	47/49 (95,9)	0,2 [0,1; 0,3]	0,875 [0,583; 1,315] 0,4840
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT					
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</i> p = 0,0337 ^f					
Asien	110/201 (54,7)	3,4 [2,0; 5,9]	134/191 (70,2)	0,3 [0,2; 0,6]	0,423 [0,326; 0,549] < 0,0001
Europa/ Nordamerika	42/54 (77,8)	1,3 [0,5; 2,4]	38/49 (77,6)	0,5 [0,3; 1,2]	0,632 [0,399; 1,002] 0,0451
<i>Diarrhö (PT)</i> p = 0,0319 ^f					
Asien	16/201 (8,0)	NR [NE; NE]	55/191 (28,8)	NR [NE; NE]	0,217 [0,124; 0,380] < 0,0001
Europa/ Nordamerika	16/54 (29,6)	NR [7,5; NE]	21/49 (42,9)	NR [0,5; NE]	0,486 [0,250; 0,944] 0,0290

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i> p = 0,0122 ^f					
Asien	79/201 (39,3)	9,9 [6,4; 17,5]	113/191 (59,2)	1,1 [0,8; 2,0]	0,399 [0,294; 0,542] < 0,0001
Europa/ Nordamerika	40/54 (74,1)	1,0 [0,6; 2,5]	36/49 (73,5)	1,0 [0,5; 1,9]	0,757 [0,475; 1,206] 0,2312
<i>Asthenie (PT)</i> p = 0,0103 ^f					
Asien	12/201 (6,0)	NR [37,2; NE]	26/191 (13,6)	NR [9,0; NE]	0,291 [0,139; 0,611] 0,0006
Europa/ Nordamerika	17/54 (31,5)	14,5 [8,6; NE]	11/49 (22,4)	NR [4,1; NE]	1,136 [0,524; 2,464] 0,7461
<i>Schwindelgefühl (PT)</i> p = 0,0088 ^f					
Asien	4/201 (2,0)	NR [NE; NE]	16/191 (8,4)	NR [NE; NE]	0,196 [0,064; 0,597] 0,0015
Europa/ Nordamerika	7/54 (13,0)	NR [8,3; NE]	3/49 (6,1)	NR [NE; NE]	1,753 [0,449; 6,848] 0,4131
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (84)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-61 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Zusammenfassende Bewertung

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region (Asien vs. Europa/Nordamerika)“ erkennen.

4.3.1.3.9.7 Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtrate					
<i>UE unabhängig vom Schweregrad</i> p = 0,0036^f					
Asien (ohne Japan)	169/176 (96,0)	0,3 [0,3; 0,5]	167/168 (99,4)	0,1 [0,1; 0,1]	0,353 [0,279; 0,447] < 0,0001
Japan	24/25 (96,0)	0,6 [0,4; 1,1]	22/23 (95,7)	0,2 [0,1; 0,3]	0,452 [0,246; 0,832] 0,0074
Europa/ Nordamerika	51/54 (94,4)	0,2 [0,1; 0,2]	47/49 (95,9)	0,2 [0,1; 0,3]	0,875 [0,583; 1,315] 0,4840
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT					
<i>Übelkeit (PT)</i> p = 0,0236^f					
Asien (ohne Japan)	21/176 (11,9)	NR [NE; NE]	56/168 (33,3)	NR [3,8; NE]	0,268 [0,162; 0,445] < 0,0001
Japan	4/25 (16,0)	NR [NE; NE]	1/23 (4,3)	NR [NE; NE]	3,318 [0,369; 29,832] 0,2564
Europa/ Nordamerika	12/54 (22,2)	25,1 [25,1; NE]	15/49 (30,6)	NR [2,6; NE]	0,544 [0,248; 1,194] 0,1228
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) p = 0,0325^f					
Asien (ohne Japan)	66/176 (37,5)	11,0 [6,4; NE]	99/168 (58,9)	1,0 [0,8; 2,0]	0,394 [0,284; 0,548] < 0,0001
Japan	13/25 (52,0)	6,9 [1,9; NE]	14/23 (60,9)	1,7 [0,4; NE]	0,432 [0,187; 1,000] 0,0431
Europa/ Nordamerika	40/54 (74,1)	1,0 [0,6; 2,5]	36/49 (73,5)	1,0 [0,5; 1,9]	0,757 [0,475; 1,206] 0,2312

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Asthenie (PT)</i>					p = 0,0389 ^f
Asien (ohne Japan)	12/176 (6,8)	37,2 [37,2; NE]	26/168 (15,5)	NR [9,0; NE]	0,292 [0,140; 0,611] 0,0005
Japan	0/25 (0,0)	NR [NE; NE]	0/23 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Europa/ Nordamerika	17/54 (31,5)	14,5 [8,6; NE]	11/49 (22,4)	NR [4,1; NE]	1,136 [0,524; 2,464] 0,7461
<i>Schwindelgefühl (PT)</i>					p = 0,0408 ^f
Asien (ohne Japan)	4/176 (2,3)	NR [NE; NE]	15/168 (8,9)	NR [NE; NE]	0,216 [0,071; 0,662] 0,0033
Japan	0/25 (0,0)	NR [NE; NE]	1/23 (4,3)	NR [2,4; NE]	0,000 [0,000; NE] 0,1573
Europa/ Nordamerika	7/54 (13,0)	NR [8,3; NE]	3/49 (6,1)	NR [NE; NE]	1,753 [0,449; 6,848] 0,4131
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (84)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-62 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Zusammenfassende Bewertung

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika)“ erkennen.

4.3.1.3.9.8 Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (Safety-Analyseset)					
Gesamtrate					
<i>UE unabhängig vom Schweregrad</i> p = 0,0372^f					
Asiatisch und andere	194/203 (95,6)	0,4 [0,3; 0,5]	195/198 (98,5)	0,1 [0,1; 0,1]	0,395 [0,319; 0,490] < 0,0001
Kaukasisch	50/52 (96,2)	0,1 [0,1; 0,2]	41/42 (97,6)	0,1 [0,1; 0,3]	0,774 [0,505; 1,186] 0,1931
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT					
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</i> p = 0,0189^f					
Asiatisch und andere	79/203 (38,9)	9,9 [6,4; 17,5]	117/198 (59,1)	1,1 [0,8; 2,0]	0,395 [0,291; 0,535] < 0,0001
Kaukasisch	40/52 (76,9)	0,8 [0,5; 2,5]	32/42 (76,2)	0,8 [0,5; 1,5]	0,751 [0,465; 1,213] 0,2305
<i>Asthenie (PT)</i> p = 0,0260^f					
Asiatisch und andere	12/203 (5,9)	NR [37,2; NE]	26/198 (13,1)	NR [9,0; NE]	0,300 [0,143; 0,630] 0,0008
Kaukasisch	17/52 (32,7)	14,5 [8,6; NE]	11/42 (26,2)	NR [3,0; NE]	0,985 [0,454; 2,137] 0,9695
<i>Schwindelgefühl (PT)</i> p = 0,0146^f					
Asiatisch und andere	4/203 (2,0)	NR [NE; NE]	16/198 (8,1)	NR [NE; NE]	0,202 [0,066; 0,615] 0,0019
Kaukasisch	7/52 (13,5)	NR [8,3; NE]	3/42 (7,1)	NR [NE; NE]	1,552 [0,398; 6,053] 0,5236

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
SUE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					p = 0,0418 ^f
Asiatisch und andere	26/203 (12,8)	NR [30,4; NE]	22/198 (11,1)	NR [NE; NE]	0,781 [0,432; 1,414] 0,4132
Kaukasisch	3/52 (5,8)	NR [NE; NE]	10/42 (23,8)	9,2 [4,9; NE]	0,187 [0,051; 0,690] 0,0050
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (84)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-63 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Zusammenfassende Bewertung

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch)“ erkennen.

4.3.1.3.9.9 PD-L1-Expression (TAP-Score \geq 10 % vs. TAP-Score $<$ 10 % vs. fehlend)

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „PD-L1-Expression (TAP-Score \geq 10 % vs. TAP-Score $<$ 10 % vs. fehlend)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
RATIONALE 302 (ITT-Analyseset)					
EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung \geq 10 Punkte					
<i>Würgereiz beim Schlucken</i> p = 0,0216^f					
TAP \geq 10 %	6/80 (7,5)	NR [NE; NE]	6/62 (9,7)	NR [NE; NE]	0,586 [0,188; 1,825] 0,3494
TAP $<$ 10 %	5/100 (5,0)	NR [NE; NE]	14/122 (11,5)	NR [4,5; NE]	0,308 [0,110; 0,857] 0,0171
Fehlend	12/76 (15,8)	NR [7,0; NE]	3/72 (4,2)	NR [4,9; NE]	3,138 [0,881; 11,176] 0,0621
Datenschnitt: 28.12.2022					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset.					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der zweiseitige p-Wert des Interaktionstests wurde mittels eines nach Subgruppen stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit einem Interaktionsterm Behandlung nach Subgruppe bestimmt, um auf Unterschiede im Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen zu testen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (84)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „PD-L1-Expression (TAP-Score \geq 10 % vs. TAP-Score $<$ 10 % vs. fehlend)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $<$ 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-64 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „PD-L1-Expression (TAP-Score \geq 10 % vs. TAP-Score $<$ 10 % vs. fehlend)“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung \geq 10 Punkte des EORTC QLQ-OES18 (Würgereiz beim Schlucken) beobachtet werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.

Zusammenfassende Bewertung

In der Gesamtschau kann nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal „PD-L1-Expression (TAP-Score ≥ 10 % vs. TAP-Score < 10 % vs. fehlend)“ ausgegangen werden, da lediglich ein statistisch signifikanter p-Wert aus den Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-OES18 (Würgereiz beim Schlucken) vorliegt. Dieser lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „PD-L1-Expression (TAP-Score ≥ 10 % vs. TAP-Score < 10 % vs. fehlend)“ erkennen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Studie	Quelle
RATIONALE 302	<ul style="list-style-type: none">• SAP (18)• CSP (17)• CSR (19)• Nachberechnungsdokument (84)• ClinicalTrials.gov (78)• EU-CTR (79)• ICTRP (80, 81)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *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 identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. 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 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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 drei 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 4-66: 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>
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 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
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 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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 4.3.1.3.9.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-70: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
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 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
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 4.3.1.3.9.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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 4.3.1.3.9.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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.

Tislelizumab als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan für Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist (Teilpopulation A).

Patienten, für die keine weitere Chemotherapie mehr infrage kommt und die stattdessen ausschließlich supportive Maßnahmen bekommen können (Teilpopulation B), fallen aus Sicht von BeiGene nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Entsprechend sind letztere nicht als Teil der Zielpopulation von Tislelizumab anzusehen und werden im vorliegenden Dossier nicht für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

Studienqualität

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet der Zweitlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus basiert auf der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Open-Label Phase-III-Studie RATIONALE 302. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Tislelizumab im Vergleich zu einer ICC aus Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan. In die Studie wurden ausschließlich Patienten mit histologisch bestätigter Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus eingeschlossen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass sich die Patienten in einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium befinden und eine Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinientherapie aufweisen.

Die Studie RATIONALE 302 wurde von der Unabhängigen Ethikkommission/dem Institutionellen Prüfungsausschuss bewertet und in Übereinstimmung mit GCP durchgeführt. Um die Einhaltung von GCP und aller geltenden gesetzlichen Bestimmungen zu gewährleisten, führte der Sponsor, oder ein Beauftragter, Qualitätssicherungsaudits durch. Zudem wurde das Electronic Data Capture (EDC), ein validiertes Datenmanagementsystem, verwendet.

Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe der IRT im Verhältnis 1:1 (Tislelizumab vs. ICC). Dabei erfolgte die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat und die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war gewährleistet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika), der ECOG-PS (0 vs. 1) und die ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan) verwendet. Die Wahl der ICC-Option wurde durch den Prüfarzt bereits vor der Randomisierung getroffen. Aufgrund des Open-Label Studiendesigns waren weder das Studienpersonal noch die Patienten gegenüber der jeweiligen Intervention verblindet. Der Zugang zu patientenindividuellen Daten war ausschließlich vordefiniertem Studienpersonal erlaubt. Personen mit Zugriff auf patientenindividuelle Daten war es untersagt, Datenzusammenfassungen zu erstellen oder Daten weiterzugeben.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Die Endpunkte und ihre Operationalisierung sind validiert, akzeptiert und als patientenrelevant zu erachten (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. In der Studie RATIONALE 302 konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und objektive Ansprechrates wird als niedrig eingestuft. Bedingt durch das Open-Label Studiendesign und die daraus resultierende Kenntnis der Intervention kann eine Verzerrung der patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18) sowie einzelner Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen nicht ausgeschlossen werden (Anhang 4-F).

Evidenzstufe

Die Studie RATIONALE 302 entspricht gemäß des 5. Kapitels der VerFO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib (RCT) (2).

Aussagekraft der Nachweise

In der Gesamtschau weisen aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der Studie RATIONALE 302 die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in der Indikation des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie eine hohe Validität und Aussagekraft auf. Entsprechend kann für Endpunkte mit einem geringen Verzerrungspotenzial ein **Hinweis** und für Endpunkte mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial ein **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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.

Ziel des vorliegenden Moduls 4 A ist es auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 302 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist, zu bestimmen.

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zum Datenschnitt vom 28.12.2022, welcher für den Zulassungsprozess bei der EMA eingereicht wurde, für die Gesamtpopulation der RATIONALE 302 dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-76 zusammengefasst.

Tabelle 4-76: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab – Gesamtpopulation der Studie RATIONALE 302

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
Mortalität (ITT-Analyseset)						
OS	233/256 (91,0)	8,6 [7,5; 10,4]	233/256 (91,0)	6,3 [5,3; 7,0]	HR: 0,714 [0,593; 0,859] 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität (ITT-Analyseset)						
PFS	229/256 (89,5)	1,6 [1,4; 2,7]	181/256 (70,7)	2,1 [1,5; 2,7]	HR: 0,824 [0,674; 1,008] 0,0569	Zusatznutzen nicht belegt
ORR	52/256 (20,3)	-	25/256 (9,8)	-	RR: 2,088 [1,341; 3,251] 0,0008	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	228/256	-	208/256	-	MWD: 2,63 [0,29; 4,97] 0,0278 Hedges' g: 0,26 [0,03; 0,49]	
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	<i>Diarrhö</i>					
	14/256 (5,5)	NR [NE; NE]	23/256 (9,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,397 [0,202; 0,782] 0,0055	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Fatigue</i>					
	229/256	-	209/256	-	MWD: -3,74 [-6,88; -0,60] 0,0199 Hedges' g: -0,27 [-0,50; -0,04]	

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Schmerzen</i>						
	229/256	-	209/256	-	MWD: -4,17 [-7,59; -0,74] 0,0172 Hedges' g: -0,28 [-0,52; -0,05]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Appetitverlust</i>						
	228/256	-	208/256	-	MWD: -5,79 [-9,98; -1,61] 0,0068 Hedges' g: -0,32 [-0,55; -0,09]		
	<i>Diarrhö</i>						
	229/256	-	208/256	-	MWD: -5,18 [-7,78; -2,58] 0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,74; -0,24]		
EORTC QLQ-OES18	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Reflux</i>						
	32/256 (12,5)	NR [NE; NE]	45/256 (17,6)	NR [NE; NE]	HR: 0,517 [0,325; 0,823] 0,0044	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Geschmacksstörungen</i>						
	226/256	-	206/256	-	MWD: -4,59 [-8,24; -0,93] 0,0140 Hedges' g: -0,29 [-0,52; -0,06]		

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset)							
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	<i>Physische Funktion</i>						
	47/256 (18,4)	NR [NE; NE]	52/256 (20,3)	10,0 [4,5; NE]	HR: 0,669 [0,448; 0,998] 0,0460		
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>						
	229/256	-	208/256	-	MWD: 2,78 [0,29; 5,28] 0,0289 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,48]		
<i>Physische Funktion</i>						Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	
229/256	-	209/256	-	MWD: 2,91 [0,41; 5,41] 0,0225 Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49]			
Sicherheit (Safety-Analyseset)							
<i>Gesamtraten</i>							
UE unabhängig vom Schweregrad	244/255 (95,7)	0,3 [0,3; 0,5]	236/240 (98,3)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 0,437 [0,359; 0,532] < 0,0001		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	122/255 (47,8)	6,2 [3,6; 10,1]	163/240 (67,9)	0,9 [0,5; 1,0]	HR: 0,360 [0,280; 0,463] < 0,0001		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
SUE	108/255 (42,4)	9,0 [6,3; 14,0]	106/240 (44,2)	4,2 [2,8; 8,6]	HR: 0,616 [0,464; 0,818] 0,0007		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Therapie- abbruch aufgrund von UE	49/255 (19,2)	NR [14,0; NE]	64/240 (26,7)	7,9 [6,1; NE]	HR: 0,432 [0,290; 0,642] < 0,0001		Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>SOC und PT</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
	95/255 (37,3)	12,4 [8,9; 23,6]	140/240 (58,3)	1,0 [0,9; 2,0]	HR: 0,386 [0,293; 0,509] < 0,0001	
	<i>PT Anämie</i>					
	80/255 (31,4)	19,4 [11,0; NE]	109/240 (45,4)	3,7 [2,0; NE]	HR: 0,444 [0,327; 0,603] < 0,0001	
	<i>PT Febrile Neutropenie</i>					
	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	12/240 (5,0)	NR [NE; NE]	RR: 0,038 [0,002; 0,633] 0,0227	
	<i>PT Leukopenie</i>					
	9/255 (3,5)	NR [NE; NE]	30/240 (12,5)	NR [NE; NE]	HR: 0,194 [0,087; 0,430] < 0,0001	
	<i>PT Neutropenie</i>					
	2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	31/240 (12,9)	NR [NE; NE]	HR: 0,055 [0,013; 0,231] < 0,0001^d	
	<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i>					
	43/255 (16,9)	18,6 [16,1; NE]	2/240 (0,8)	NR [NE; NE]	HR: 12,768 [3,062; 53,236] < 0,0001	
	<i>PT Hypothyreose</i>					
	31/255 (12,2)	NR [18,6; NE]	1/240 (0,4)	NR [NE; NE]	HR: 17,068 [2,305; 126,377] 0,0002	
<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
152/255 (59,6)	2,9 [1,5; 4,1]	172/240 (71,7)	0,3 [0,3; 0,7]	HR: 0,445 [0,352; 0,561] < 0,0001		

Anhaltspunkt
für einen
beträchtlichen
Zusatznutzen

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Schmerzen Oberbauch</i>						
	9/255 (3,5)	NR [NE; NE]	16/240 (6,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,420 [0,183; 0,968] 0,0355	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Diarrhö</i>						
	32/255 (12,5)	NR [NE; NE]	76/240 (31,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,285 [0,186; 0,437] < 0,0001		
	<i>PT Übelkeit</i>						
	37/255 (14,5)	NR [NE; NE]	72/240 (30,0)	NR [5,1; NE]	HR: 0,345 [0,229; 0,521] < 0,0001		
	<i>PT Erbrechen</i>						
	27/255 (10,6)	NR [NE; NE]	48/240 (20,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,392 [0,241; 0,638] < 0,0001		
	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
	119/255 (46,7)	7,0 [3,5; 9,9]	149/240 (62,1)	1,0 [0,8; 1,7]	HR: 0,479 [0,370; 0,619] < 0,0001		
	<i>PT Asthenie</i>						
	29/255 (11,4)	37,2 [37,2; NE]	37/240 (15,4)	NR [9,0; NE]	HR: 0,548 [0,329; 0,910] 0,0183		
	<i>PT Unwohlsein</i>						
	16/255 (6,3)	NR [NE; NE]	36/240 (15,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,308 [0,166; 0,569] < 0,0001		
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
80/255 (31,4)	13,7 [9,5; 27,0]	77/240 (32,1)	8,0 [4,9; NE]	HR: 0,699 [0,504; 0,970] 0,0313			
<i>SOC Untersuchungen</i>							
133/255 (52,2)	3,1 [2,2; 6,6]	166/240 (69,2)	0,5 [0,5; 0,7]	HR: 0,419 [0,329; 0,533] < 0,0001			

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>						
	37/255 (14,5)	NR [30,4; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	HR: 2,262 [1,137; 4,500] 0,0168	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>						
	17/255 (6,7)	NR [NE; NE]	5/240 (2,1)	NR [NE; NE]	HR: 2,779 [1,019; 7,577] 0,0369		
	<i>PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>						
	10/255 (3,9)	NR [NE; NE]	0/240 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 19,770 [1,165; 335,532] 0,0389		
	<i>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</i>						
	12/255 (4,7)	NR [NE; NE]	22/240 (9,2)	NR [NE; NE]	HR: 0,391 [0,188; 0,814] 0,0092		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
	6/255 (2,4)	NR [NE; NE]	94/240 (39,2)	NR [2,8; NE]	HR: 0,047 [0,021; 0,107] < 0,0001		
	<i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i>						
	11/255 (4,3)	NR [NE; NE]	99/240 (41,3)	NR [NE; NE]	HR: 0,070 [0,036; 0,134] < 0,0001		
	<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
123/255 (48,2)	4,9 [3,3; 9,0]	141/240 (58,8)	1,2 [0,8; 2,2]	HR: 0,506 [0,392; 0,653] < 0,0001			
<i>PT Appetit vermindert</i>							
42/255 (16,5)	NR [26,9; NE]	84/240 (35,0)	6,6 [3,7; NE]	HR: 0,323 [0,219; 0,476] < 0,0001			

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Hyponatriämie</i>						
	32/255 (12,5)	NR [NE; NE]	33/240 (13,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,592 [0,352; 0,994] 0,0431	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Myalgie</i>						
	8/255 (3,1)	NR [NE; NE]	14/240 (5,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,373 [0,142; 0,977] 0,0362		
	<i>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</i>						
	23/255 (9,0)	NR [NE; NE]	8/240 (3,3)	NR [NE; NE]	HR: 2,363 [1,048; 5,330] 0,0327		
	<i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i>						
	31/255 (12,2)	NR [22,6; NE]	62/240 (25,8)	9,7 [7,4; NE]	HR: 0,302 [0,192; 0,477] < 0,0001		
	<i>PT Schwindelgefühl</i>						
	11/255 (4,3)	NR [NE; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	HR: 0,426 [0,200; 0,908] 0,0231		
	<i>PT Periphere sensorische Neuropathie</i>						
	2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	23/240 (9,6)	NR [9,7; NE]	HR: 0,059 [0,013; 0,258] < 0,0001		
	<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>						
	62/255 (24,3)	30,5 [10,7; NE]	67/240 (27,9)	NR [5,3; NE]	HR: 0,678 [0,475; 0,967] 0,0304		
<i>PT Alopezie</i>							
1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	42/240 (17,5)	NR [NE; NE]	RR: 0,022 [0,003; 0,162] 0,0002			

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	18/255 (7,1)	NR [NE; NE]	56/240 (23,3)	NR [9,2; NE]	HR: 0,219 [0,127; 0,380] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>PT Anämie</i>						
	15/255 (5,9)	NR [NE; NE]	26/240 (10,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,415 [0,215; 0,800] 0,0067		
	<i>PT Febrile Neutropenie</i>						
	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	11/240 (4,6)	NR [NE; NE]	RR: 0,041 [0,002; 0,691] 0,0267		
	<i>PT Leukopenie</i>						
	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	RR: 0,027 [0,002; 0,445] 0,0115		
	<i>PT Neutropenie</i>						
	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	16/240 (6,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,049 [0,006; 0,378] < 0,0001		
	<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
	39/255 (15,3)	NR [27,6; NE]	45/240 (18,8)	NR [8,9; NE]	HR: 0,583 [0,374; 0,909] 0,0158		
	<i>PT Diarrhö</i>						
	3/255 (1,2)	NR [NE; NE]	15/240 (6,3)	NR [NE; NE]	HR: 0,166 [0,048; 0,575] 0,0013		
	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
16/255 (6,3)	NR [37,2; NE]	25/240 (10,4)	NR [NE; NE]	HR: 0,390 [0,197; 0,772] 0,0052			
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
23/255 (9,0)	NR [30,4; NE]	33/240 (13,8)	NR [9,2; NE]	HR: 0,463 [0,263; 0,816] 0,0064			

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>PT Pneumonie</i>						
	13/255 (5,1)	NR [30,4; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	HR: 0,457 [0,209; 0,998] 0,0444	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	25/255 (9,8)	NR [NE; NE]	90/240 (37,5)	NR [4,1; NE]	HR: 0,171 [0,107; 0,272] < 0,0001		
	<i>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</i>						
	6/255 (2,4)	NR [NE; NE]	18/240 (7,5)	NR [NE; NE]	HR: 0,260 [0,102; 0,664] 0,0025		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
	0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	63/240 (26,3)	NR [NE; NE]	RR: 0,007 [0,000; 0,119] 0,0005		
	<i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i>						
	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	48/240 (20,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,017 [0,002; 0,120] < 0,0001		
	<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
29/255 (11,4)	NR [30,8; NE]	31/240 (12,9)	NR [9,6; NE]	HR: 0,546 [0,314; 0,949] 0,0294			
<i>PT Appetit vermindert</i>							
2/255 (0,8)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	HR: 0,080 [0,010; 0,635] 0,0024			

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
SUE	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	HR: 0,046 [0,006; 0,343] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
	28/255 (11,0)	NR [30,4; NE]	32/240 (13,3)	NR [9,2; NE]	HR: 0,551 [0,320; 0,947] 0,0286		
	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	1/255 (0,4)	NR [NE; NE]	13/240 (5,4)	NR [NE; NE]	HR: 0,069 [0,009; 0,529] 0,0006		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
0/255 (0,0)	NR [NE; NE]	10/240 (4,2)	NR [NE; NE]	RR: 0,045 [0,003; 0,761] 0,0316			
<i>UE von besonderem Interesse</i>							
<i>Infusionsbedingte UE</i>							
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		ICC		Tislelizumab vs. ICC	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	88/255 (34,5)	16,1 [9,0; NE]	19/240 (7,9)	NR [NE; NE]	HR: 4,330 [2,624; 7,144] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	80/255 (31,4)	18,6 [10,3; NE]	17/240 (7,1)	NR [NE; NE]	HR: 4,448 [2,624; 7,541] < 0,0001	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE von besonderem Interesse	18/255 (7,1)	NR [36,1; NE]	3/240 (1,3)	NR [NE; NE]	HR: 4,451 [1,282; 15,461] 0,0101	
Datenschnitt: 28.12.2022						
<p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis.</p> <p>b: Anzahl der Patienten im Analyseset.</p> <p>c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.</p> <p>d: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Tislelizumab-Studienarm und dem Risiko im ICC-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.</p> <p>e: Für das RR des Endpunkts ORR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (ECOG-PS und ICC-Option). Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test berechnet, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option.</p> <p>f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab- und ICC-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde als geschätzte Differenz der Mittelwerte berechnet, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit Tislelizumab sprechen.</p> <p>g: Falls das HR nicht berechenbar war, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.12.2022 waren 233 Patienten (91,0 %) im Tislelizumab-Studienarm und 233 Patienten (91,0 %) im ICC-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, 8,6 Monate [95 %-KI: 7,5; 10,4] im Vergleich zu 6,3 Monaten [95 %-KI: 5,3; 7,0] bei Patienten, die eine ICC erhielten. Für die Behandlung mit Tislelizumab als Monotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan (HR [95 %-KI]: 0,714 [0,593; 0,859]; $p = 0,0003$).

Beim Ösophaguskarzinom handelt es sich um eine schwerwiegende onkologische Erkrankung, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (3-5). Somit hat die Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere in dieser Indikation eine große Relevanz für die Patienten. Das Verhindern oder Hinauszögern des krankheitsbedingten Todes hat einen direkten Nutzen für die Patienten und stellt ein primäres Therapieziel der palliativen Behandlung für Patienten mit Ösophaguskarzinom dar. Basierend auf dem Behandlungsvorteil von Tislelizumab im Gesamtüberleben lässt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Tislelizumab-Studienarm erlitten 229 Patienten (89,5 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im ICC-Studienarm 181 Patienten (70,7 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben (HR [95 %-KI]: 0,824 [0,674; 1,008]; $p = 0,0569$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab gegenüber der Behandlung mit ICC, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ist ein **Zusatznutzen** somit **nicht belegt**.

Objektive Ansprechrates

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.12.2022 zeigten 52 Patienten (20,3 %) im Tislelizumab-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im ICC-Studienarm bei 25 Patienten (9,8 %) lag. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Monotherapie mit Tislelizumab (RR [95 %-KI]: 2,088 [1,341; 3,251]; $p = 0,0008$).

Das Ansprechen auf die Therapie ist ein relevanter Indikator für den Erfolg einer Therapie. Die initiale Reduktion von Tumorzellen kann zu einer Linderung der Symptomatik sowie zur Verzögerung des Auftretens neuer Symptome und der Krankheitsprogression beitragen. Für den Endpunkt objektive Ansprechrates ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Analyse des MMRM für die Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zur Baseline zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab (MWD [95 %-KI]: 2,63 [0,29; 4,97]; $p = 0,0278$), welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist. Der **Zusatznutzen** für den Endpunkt EQ-5D VAS ist somit **nicht belegt**.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für die Symptomskala Diarrhö zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,397 [0,202; 0,782]; $p = 0,0055$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und einer Behandlung mit ICC.

Die MMRM-Analysen zeigen darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen Fatigue (MWD [95 %-KI]: -3,74 [-6,88; -0,60]; $p = 0,0199$), Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -4,17 [-7,59; -0,74]; $p = 0,0172$) und Appetitverlust (MWD [95 %-KI]: -5,79 [-9,98; -1,61]; $p = 0,0068$), die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind. Für die MMRM-Analyse zur Symptomskala Diarrhö liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab vor (MWD [95 %-KI]: -5,18 [-7,78; -2,58]; $p = 0,0001$). Der Unterschied zwischen den Studienarmen stellt einen Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Vorteil von geringem Ausmaß von Tislelizumab gegenüber der Behandlung mit ICC dar (Hedges' g [95 %-KI]: -0,49 [-0,74; -0,24]).

Im Rahmen der Erhebung des EORTC-QLQ C30 konnten ein klinisch relevanter Vorteil für die Symptomskala Diarrhö und ein numerischer Vorteil der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab für die Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Appetitverlust gezeigt werden. Zudem weisen die weiteren Symptomskalen einen gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab auf. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

EORTC QLQ-OES18

Für den EORTC QLQ-OES18 zeigt sich für den Tislelizumab-Studienarm im Vergleich zum ICC-Studienarm für die Symptomskala Reflux ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) (HR [95 %-KI]: 0,517 [0,325; 0,823]; $p = 0,0044$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und einer Behandlung mit ICC.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse für die Symptomskala Geschmacksstörungen, dass ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab vorliegt (MWD [95 %-KI]: -4,59 [-8,24; -0,93]; $p = 0,0140$), welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist.

Aufgrund des klinisch relevanten Vorteils bei der Symptomskala Reflux sowie dem gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab für die weiteren Symptomskalen lässt sich für den EORTC QLQ-QES18 ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen sowie die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Für die Funktionsskala physische Funktion zeigt die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von geringem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,669 [0,448; 0,998]; $p = 0,0460$). Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und der Behandlung mit ICC.

Darüber hinaus zeigen die MMRM-Analysen sowohl für den allgemeinen Gesundheitszustand (MWD [95 %-KI]: 2,78 [0,29; 5,28]; $p = 0,0289$) als auch für die Funktionsskala physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 2,91 [0,41; 5,41]; $p = 0,0225$) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab, welche jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind.

Im Rahmen der Erhebung des EORTC QLQ-C30 konnte anhand der Ereigniszeitanalysen ein klinisch relevanter Vorteil für die Funktionsskala physische Funktion und mittels MMRM-Analyse eine vorteilhafte Entwicklung der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab für den allgemeinen Gesundheitszustand und die physische Funktion gezeigt werden. Zudem weisen die weiteren Funktionsskalen einen gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab auf. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der UE zeigen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten der Monotherapie mit Tislelizumab. Im Vergleich zum ICC-Studienarm traten bei Patienten im Tislelizumab-Studienarm UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95 %-KI]: 0,437 [0,359; 0,532]; $p < 0,0001$), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,360 [0,280; 0,463]; $p < 0,0001$), SUE (HR [95 %-KI]: 0,616 [0,464; 0,818]; $p = 0,0007$) oder ein Therapieabbruch aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,432 [0,290; 0,642]; $p < 0,0001$) deutlich seltener auf.

Die Vermeidung oder Reduzierung von Nebenwirkungen ist für Patienten von großer Bedeutung. Therapiebedingte Nebenwirkungen sind eine zusätzliche Belastung für die Patienten. Ihre Vermeidung oder Reduktion kann daher erheblich zum besseren Wohlbefinden und zu einer größeren Akzeptanz einer Behandlung beitragen. Im Hinblick auf die Sicherheit lässt sich für die Gesamtrate der UE unabhängig vom Schweregrad ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**, für SUE ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für Therapieabbruch aufgrund von UE ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der SOC und PT zeigen zu UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zu SUE zahlreiche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Tislelizumab.

Bei den UE unabhängig vom Schweregrad zeigt sich für die deutliche Mehrheit der SOC und PT ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab. Das Ausmaß des Vorteils von Tislelizumab variiert dabei wie im Folgenden dargestellt (die Ergebnisse zu den Effektunterschieden können Tabelle 4-76 entnommen werden):

- **Beträchtliches Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Anämie, PT Febrile Neutropenie, PT Leukopenie, PT Neutropenie, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö, PT Übelkeit, PT Erbrechen, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Unwohlsein, SOC Untersuchungen, PT Neutrophilenzahl erniedrigt, PT Leukozytenzahl erniedrigt, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, PT Appetit vermindert, SOC Erkrankungen des Nervensystems, PT Periphere sensorische Neuropathie, PT Alopezie
- **Geringes Ausmaß des Zusatznutzens:** PT Lymphozytenzahl erniedrigt
- **Kein Zusatznutzen:** PT Schmerzen Oberbauch, PT Asthenie, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Hyponatriämie, PT Myalgie, PT Schwindelgefühl, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich auf Ebene der SOC und PT ebenfalls statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede, die ausschließlich zugunsten von Tislelizumab sind. Das Ausmaß des Vorteils von Tislelizumab variiert dabei wie im Folgenden dargestellt (die Ergebnisse zu den Effektunterschieden können Tabelle 4-76 entnommen werden):

- **Erhebliches Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, PT Febrile Neutropenie, PT Leukopenie, PT Neutropenie, PT Diarrhö, SOC Untersuchungen, PT Lymphozytenzahl erniedrigt, PT Leukozytenzahl erniedrigt, PT Neutrophilenzahl erniedrigt, PT Appetit vermindert
- **Beträchtliches Ausmaß des Zusatznutzens:** PT Anämie, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- **Geringes Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Pneumonie, SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Bei den SUE liegen auf Ebene der SOC und PT ebenfalls statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede vor, die ausschließlich zugunsten von Tislelizumab sind. Das Ausmaß des Vorteils von Tislelizumab variiert dabei wie im Folgenden dargestellt (die Ergebnisse zu den Effektunterschieden können Tabelle 4-76 entnommen werden):

- **Erhebliches Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC Untersuchungen, PT Neutrophilenzahl erniedrigt
- **Geringes Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Neben den überwiegenden Vorteilen im Sicherheitsprofil von Tislelizumab konnten bei wenigen UE, die unabhängig vom Schweregrad erfasst wurden, auf SOC- und PT-Ebene statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab beobachtet werden. So liegt ein beträchtlicher Nachteil der Behandlung mit Tislelizumab gegenüber einer Behandlung mit Therapie nach Maßgabe des Arztes für die SOC Endokrine Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 12,768 [3,062; 53,236]; $p < 0,0001$) und für die PT Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 17,068 [2,305; 126,377]; $p = 0,0002$) und PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (RR [95 %-KI]: 19,770 [1,165; 335,532]; $p = 0,0389$) vor. Darüber hinaus liegt für den PT Aspartat-Aminotransferase erhöht (HR [95 %-KI]: 2,262 [1,137; 4,500]; $p = 0,0168$) ein geringer Nachteil für Tislelizumab vor. Weitere Behandlungsunterschiede zuungunsten von Tislelizumab für den PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, den PT Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut und die SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) sind zwar statistisch signifikant, aber nicht als klinisch relevant einzustufen. Insgesamt wurden weder für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) noch für SUE statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab auf Ebene der SOC und PT berichtet. Somit handelt es sich bei diesen UE um Ereignisse von einem niedrigen Schweregrad. Wobei es sich insbesondere bei endokrinen Ereignissen wie Hypothyreosen um bekannte Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren handelt, welche bei milder Ausprägung gut behandelbar sind (6, 7).

In der Gesamtschau lässt sich aufgrund der deutlich überwiegenden Vorteile von Tislelizumab auf Ebene der SOC und PT für UE unabhängig vom Schweregrad ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Bei Betrachtung der SOC und PT zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bzw. SUE ergibt sich darüber hinaus ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 302 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht.

In Bezug auf immunvermittelte UE zeigt sich sowohl für UE, die unabhängig vom Schweregrad erfasst wurden (HR [95 %-KI]: 4,330 [2,624; 7,144]; $p < 0,0001$), als auch bei den nicht schweren immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 4,448 [2,624; 7,541]; $p < 0,0001$) und den schwerwiegenden immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 4,451 [1,282; 15,461]; $p = 0,0101$) jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab. Für schwere immunvermittelte UE war der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant.

Das Auftreten immunvermittelter UE ist bedingt durch den Wirkmechanismus von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund dieser bekannten Nebenwirkungen sind Algorithmen mit Handlungsempfehlungen für ein effektives Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren etabliert (6, 7). Die im Rahmen der RATIONALE 302 berichteten immunvermittelten UE wiesen überwiegend einen geringen Schweregrad auf, wodurch sie in der Regel sehr gut behandelbar sind. Dennoch ist gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes in Bezug auf das Auftreten immunvermittelter UE ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß** für Tislelizumab abzuleiten.

Dahingegen konnte bei infusionsbedingten UE in der RATIONALE 302 kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden. Für die infusionsbedingten UE ist somit für Tislelizumab ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie zeigen sich über die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität deutliche Vorteile für die Monotherapie mit Tislelizumab gegenüber einer systemischen Therapie nach Maßgabe des Arztes mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan. Unter Behandlung mit Tislelizumab wurde eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine Verdopplung des Tumoransprechens im Vergleich zu einer Behandlung mit ICC erreicht. Auch in Bezug auf die Symptomskalen Diarrhö (EORTC QLQ-C30) und Reflux (EORTC QLQ-QES18) zeigt sich ein erheblicher Vorteil von Tislelizumab gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes. Insgesamt blieb sowohl die Symptomatik als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium unter der Behandlung mit Tislelizumab stabil, während sich die Lebensqualität unter Behandlung mit Therapie nach Maßgabe des Arztes teils statistisch signifikant verschlechterte, was sich in einem statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in der physischen Funktion widerspiegelt.

In der Nutzendimension Sicherheit werden die großen Vorteile einer Monotherapie mit Tislelizumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ebenfalls deutlich. Unabhängig vom Schweregrad treten UE bei einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich seltener auf, was sowohl bei den Gesamtraten als auch für eine Vielzahl an UE nach SOC und PT zu beobachten war. Nachteile bei der Behandlung mit Tislelizumab zeigen sich nur für wenige UE nach SOC und PT, wobei es sich dabei um nicht schwere, gut therapierbare UE handelt, welche bereits im Zusammenhang mit einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bekannt sind und wofür bereits effektive Behandlungsalgorithmen bestehen.

Somit erfüllt die Behandlung mit Tislelizumab die therapeutischen Ziele, die in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation maßgeblich aus einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Linderung bzw. dem Hinauszögern der Krankheitssymptome, der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, das konventionellen Chemotherapien überlegen ist, besteht (8, 9).

Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich. Gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte insbesondere das Gesamtüberleben verlängert werden bei einer gleichzeitigen erheblichen Reduktion der Belastung durch therapiebedingte unerwünschte Ereignisse. Darauf basierend ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für die Monotherapie mit Tislelizumab, die einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan entspricht.

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 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist	Hinweis auf einen beträchtlichen 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevantem 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 2006²⁰) 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 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. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B3 in Kraft getreten am 19. November 2024. 2024.
3. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41(3):210-5.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
5. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1010-21.
6. Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L. Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(8):119-26.
7. Ramos-Casals M, Brahmner JR, Callahan MK, Flores-Chavez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):38.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2024.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 4.0 - Dezember 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-333. 2023.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 2024.
12. Wörmann B, Al Batran S, Klautke G, Möhler M, Porschen R, Sinn M, et al. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vorbehandlung) - veröffentlicht am 1. April 2021. Vorgangsnummer 2021-01-01-D-618. IQWiG Bericht Nr. 1087. 2021.
13. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers - Version 4.2024 - July 30, 2024. 2024.

15. 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.
16. Lefebvre C., Manheimer E. GJ. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins J.P.T. GS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 (updated March 2011): The Cochrane Collaboration; 2011.*
17. BeiGene Ltd. Clinical Study Protocol, Amendment 4.0 -A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (Rationale 302). 2020.
18. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan Version 3.0 - A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (Rationale 302). 2020.
19. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (Rationale 302). Datenschnitt: 28.12.2022. 2023.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
21. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV - Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023. 2023.
22. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21.
23. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023; EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2023.
24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
25. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. 2018.
26. 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 – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) vom 7. Juni 2018. 2018.
27. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 17 December 2015 EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. 2015.

28. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
29. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1404-11. Epub 2003/03/29.
30. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2946-54. Epub 2005/02/09.
31. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Ann Oncol.* 2009;20(3):460-4. Epub 2008/12/20.
32. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A, et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *European journal of cancer care.* 2008;17(1):26-32. Epub 2008/01/10.
33. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health economics review.* 2014;4(1):2. Epub 2014/01/28.
34. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine.* 2001;33(5):337-43. Epub 2001/08/09.
35. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0. 2019.
36. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *Eur J Health Econ.* 2005;6(2):124-30.
37. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(5):365-84.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) vom 5. Mai 2022. 2022.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, vorbehandelte Patienten, adjuvante Therapie) vom 17. Februar 2022. 2022.
40. 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 - Ramucirumab vom 20. Oktober 2016. 2016.

41. 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.
42. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer.* 2000;36(14):1796-807.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1292 Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 01.04.2022). 2022.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ramucirumab vom 20. Oktober 2016. 2016.
45. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groeneveld M, Curran D, Bottomly A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel vom 16. Dezember 2021. 2021.
47. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res.* 1996;5(6):555-67.
48. Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2011;19(11):1753-60.
49. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 560 Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 13.11.2017). 2017.
51. 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 – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018. 2018.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 917 Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) (Stand: 28.05.2020). 2020.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)) vom 20. August 2020. 2020.

54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1061 Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 25.02.2021). 2021.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) vom 20. Mai 2021. 2021.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab) vom 3. Juni 2021. 2021.
57. Blazeby JM, Conroy T, Hammerlid E, Fayers P, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of an EORTC questionnaire module, the EORTC QLQ-OES18, to assess quality of life in patients with oesophageal cancer. *European Journal of Cancer*. 2003;39(10):1384-94.
58. Podger L, Serrano D, Li L, Zhan L, Tang B, Barnes G. Psychometric Validation of the EORTC QLQ-OES18 in Second-Line Esophageal Squamous Cell Cancer Patients Treated With Tislelizumab vs Chemotherapy. 2023.
59. Watt E, Whyte F. The experience of dysphagia and its effect on the quality of life of patients with oesophageal cancer. *European journal of cancer care*. 2003;12(2):183-93. Epub 2003/06/06.
60. Wang L, Wang C, Wang J, Huang X, Cheng Y. A novel systemic immune-inflammation index predicts survival and quality of life of patients after curative resection for esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2017;143(10):2077-86. Epub 2017/06/12.
61. Chen YH, Chen SW, Lu HI, Lo CM, Li SH. Similar Quality of Life and Safety in Patients Receiving Inpatient or Outpatient Chemotherapy: A Focus on Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2020;8(4). Epub 2020/11/04.
62. Shen H, Wang J, Li W, Yi W, Wang W. Assessment of health-related quality of life of patients with esophageal squamous cell carcinoma following esophagectomy using EORTC quality of life questionnaires. *Molecular and clinical oncology*. 2015;3(1):133-8. Epub 2014/12/04.
63. Chen CY, Hsieh VC, Chang CH, Chen PR, Liang WM, Pan SC, et al. Impacts of treatments on the quality of life among esophageal squamous cell carcinoma patients. *Dis Esophagus*. 2017;30(10):1-8. Epub 2017/09/02.
64. Smith AB, Cocks K, Parry D, Taylor M. Reporting of health-related quality of life (HRQOL) data in oncology trials: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Qual Life Res*. 2014;23(3):971-6.
65. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:106.

66. 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.
67. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(10):1351-7.
68. Fang FM, Liu YT, Tang Y, Wang CJ, Ko SF. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer*. 2004;100(2):425-32.
69. Efficace F, Therasse P, Piccart MJ, Coens C, van Steen K, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: an international multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3381-8.
70. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung (Stand: August 2013). 2013.
71. International Council on Harmonisation (ICH). Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016.
72. Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2101926.
73. Van Cutsem E, Kato K, Ajani J, Shen L, Xia T, Ding N, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. *ESMO Open*. 2022;7(4):100517.
74. Ajani J, El Hajbi F, Cunningham D, Alsina M, Thuss-Patience P, Scagliotti GV, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study. *ESMO Open*. 2024;9(1).
75. Hara H, Satoh T, Kojima T, Tsushima T, Sunakawa Y, Okada M, et al. Second-line tislelizumab versus chemotherapy in Japanese patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: subgroup analysis from RATIONALE-302. *Esophagus*. 2024;21(2):102-10.
76. Kim SB, Van Cutsem E, Ajani J, Shen L, Barnes G, Ding N, et al. Tislelizumab in advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma: health-related quality of life in Asian patients. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(1):69-75.
77. Erratum: Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2024;42(4):486.
78. ClinicalTrials.gov. NCT03430843 - A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2024. [Available from: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03430843>, Accessed: 11.11.2024].

79. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2017-003699-30 - A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2024. [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003699-30/DE>, Accessed: 11.11.2024].
80. ICTRP. NCT03430843 - A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2024. [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430843>, Accessed: 11.11.2024].
81. ICTRP. EU-CTR2017-003699-30-DE - A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2024. [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003699-30-DE>, Accessed: 11.11.2024].
82. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (Rationale 302). Datenschnitt: 01.12.2020. 2020.
83. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (Rationale 302). 120-Day Safety Update. Datenschnitt: 01.06.2021. 2021.
84. BeiGene Germany GmbH. Nachberechnungsdokument zur Studie RATIONALE 302. 2024.
85. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - ESCC 2L. 2024.
86. Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. Sex differences in the proportion of esophageal squamous cell carcinoma cases attributable to tobacco smoking and alcohol consumption. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(5):579-84.
87. Ajani J, El Hajbi F, Cunningham D, Alsina M, Thuss Patience P, Vittorio Scagliotti G, et al. Randomized, Phase 3 study of second line tislelizumab vs chemotherapy in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302) in the overall population and the Europe/North America subgroup. Presentation: ESMO. World Congress on Gastrointestinal Cancer; 2021.
88. Li J, Xu J, Zheng Y, Gao Y, He S, Li H, et al. Esophageal cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2021;33(5):535-47.
89. Bender R, Lange S, Ziegler A. [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007;132 Suppl 1:e26-9. Multiples Testen.
90. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 19.4.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Tizveni - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2024.

91. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 5.7.2024 withdrawing, at the holder's request, the marketing authorisation granted by Decision C(2024)2706(final) for "Tizveni - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2024.
92. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 8.7.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for "Tevimbra - tislelizumab", a medicinal product for human use. 2024.

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):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.10.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Tislelizumab.mp.	305
2	(Tirelizumab or Tevimbra or Tizveni).mp.	13
3	(BGB-A317 or BGB A317 or BGBA317).mp.	57
4	(bgn-1 or bgn 1 or bgn1).mp.	5
5	(jhl-2108 or jhl 2108 or jhl2108).mp.	5
6	(vdt-482 or vdt 482 or vdt482).mp.	3
7	1858168-59-8.m.	13
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	328
9	remove duplicates from 8	218

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2011 (16) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (15)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Tislelizumab.mp.	417
2	(Tirelizumab or Tevimbra or Tizveni).mp.	13
3	(BGB-A317 or BGB A317 or BGBA317).mp.	11
4	(bgn-1 or bgn 1 or bgn1).mp.	6
5	(jhl-2108 or jhl 2108 or jhl2108).mp.	1
6	(vdt-482 or vdt 482 or vdt482).mp.	0
7	1858168-59-8.m.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	433
9	randomized controlled trial.pt.	623.452
10	controlled clinical trial.pt.	95.621
11	randomi#ed.ab.	793.100

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

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.10.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2011 (16) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (15)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	placebo.ab.	252.777
13	clinical trials as topic.sh.	203.603
14	randomly.ab.	444.496
15	trial.ti.	320.319
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	1.684.791
17	exp animals/ not humans.sh.	5.268.607
18	16 not 17	1.555.048
19	randomized controlled trial.pt.	623.452
20	randomi#ed.mp.	1.147.137
21	placebo*.mp.	275.587
22	19 or 20 or 21	1.226.012
23	8 and 18	82
24	8 and 22	62
25	23 or 24	84
26	limit 25 to (english or german)	83
27	remove duplicates from 26	81

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.10.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (15)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tislelizumab/	2.555
2	Tislelizumab.mp.	2.581
3	(Tirelizumab or Tevimbra or Tizveni).mp.	22
4	(BGB-A317 or BGB A317 or BGBA317).mp.	122
5	(bgn-1 or bgn 1 or bgn1).mp.	8
6	(jhl-2108 or jhl 2108 or jhl2108).mp.	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	21.10.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (15)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	(vdt-482 or vdt 482 or vdt482).mp.	0
8	1858168-59-8.m.	2.527
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	2.623
10	random*.tw.	2.133.296
11	placebo*.mp.	547.672
12	double-blind*.tw.	256.951
13	10 or 11 or 12	2.419.293
14	9 and 13	473
15	14 not Medline.cr.	471
16	limit 15 to (english or german)	468
17	remove duplicates from 16	407

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	21.10.2024
Suchstrategie	TISLELIZUMAB OR TIRELIZUMAB OR TEVIMBRA OR TIZVENI OR BGB-A317 OR (BGB A317) OR BGBA317 OR BGN-1 OR (BGN 1) OR BGN1 OR JHL-2108 OR (JHL 2108) OR JHL2108 OR VDT-482 OR (VDT 482) OR VDT482 OR 1858168-59-8 [<i>Other Terms</i>]
Treffer	563

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.10.2024
Suchstrategie	TISLELIZUMAB OR TIRELIZUMAB OR TEVIMBRA OR TIZVENI OR BGB-A317 OR (BGB A317) OR BGBA317 OR BGN-1 OR (BGN 1) OR BGN1 OR JHL-2108 OR (JHL 2108) OR JHL2108 OR VDT-482 OR (VDT 482) OR VDT482 OR 1858168-59-8 [<i>Search Term</i>]
Treffer	27

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

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	21.10.2024
Suchstrategie	TISLELIZUMAB OR TIRELIZUMAB OR TEVIMBRA OR TIZVENI OR BGB-A317 OR (BGB A317) OR BGBA317 OR BGN-1 OR (BGN 1) OR BGN1 OR JHL-2108 OR (JHL 2108) OR JHL2108 OR VDT-482 OR (VDT 482) OR VDT482 OR 1858168-59-8 [<i>Search Term</i>]
Treffer	709

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/termsfuse.xhtml
Datum der Suche	21.10.2024
Suchstrategie:	TISLELIZUMAB OR TIRELIZUMAB OR TEVIMBRA OR TIZVENI OR BGB-A317 OR BGB A317 OR BGBA317 OR BGN-1 OR BGN 1 OR BGN1 OR JHL-2108 OR JHL 2108 OR JHL2108 OR VDT-482 OR VDT 482 OR VDT482 OR1858168-59-8 [<i>Arzneimittelname, Stoffname</i>]
Treffer	4

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	21.10.2024
Suchstrategie:	TISLELIZUMAB OR TIRELIZUMAB OR TEVIMBRA OR TIZVENI OR BGB-A317 OR BGB A317 OR BGBA317 OR BGN-1 OR BGN 1 OR BGN1 OR JHL-2108 OR JHL 2108 OR JHL2108 OR VDT-482 OR VDT 482 OR VDT482 OR1858168-59-8 [<i>Product name, Active substance name / INN</i>]
Treffer	62^a

a: Unter den Treffern bei der Suche nach dem Produktnamen Tizveni[®] und der aktiven Substanz Tislelizumab sind Unterlagen zu der im vorliegenden Dossier dargestellten Studie RATIONALE 302 enthalten. Tislelizumab wurde für die Indikationen zum NSCLC am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni[®] zugelassen, aber nicht in Verkehr gebracht (90). Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni[®] (91). Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra[®] (92). Die Zulassungsunterlagen der Studie RATIONALE 302 sind vollständig in Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Studienberichte abgelegt.

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.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Liu S, Dou L, Li S. Immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy as second-line therapy for advanced oesophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. <i>Therapeutic advances in gastroenterology</i> . 2024;17:17562848241233134.	Publikationstyp
2	Lu Y, Wang W, Wang F. Clinical benefits of PD-1 inhibitors in specific subgroups of patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. <i>Frontiers in immunology</i> . 2023;14:1171671.	Publikationstyp
3	Ma Y, Xin Y, Su D, Zhou Y, Li H, Zou H, et al. Comparative efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in combination with or without chemotherapy treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2022;12:958783.	Publikationstyp
4	Wang Y, Yang Q, Liu J, Shen X, Tai G, Gu H. Comprehensive Curative Effect of Targeting PD-1 or Traditional Single-Agent Chemotherapy in Second-Line Therapy for Terminal or Metastatic Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Oncology</i> . 2022;2022:4033863.	Publikationstyp
5	Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F. Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. <i>ESMO Open</i> . 2022;7(1):100380.	Publikationstyp
6	Zhu K, Chen H, Xu C, Chen D, Jin Z, Ren S, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy in the second-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis and systematic review. <i>Journal of Thoracic Disease</i> . 2023;15(3):1186-95.	Publikationstyp
7	Jin Z, Zhao M. Efficacy and Safety Profile of PD-1 Inhibitors Versus Chemotherapy in the Second-Line Treatment of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Journal of Immunotherapy</i> . 2023;46(7):262-70.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
8	Ge F, Huo Z, Cai X, Hu Q, Chen W, Lin G, et al. Evaluation of Clinical and Safety Outcomes of Neoadjuvant Immunotherapy Combined with Chemotherapy for Patients with Resectable Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2022;5(11):E2239778.	Population
9	Liu S, Dou L, Li S. Immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy as second-line therapy for advanced oesophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2024;17.	Publikationstyp
10	Zhu X, Shanzhou Q, Li D, Pang X, Ma D. PD-1 inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. BMC cancer. 2021;21(1):1195.	Publikationstyp
11	Zhao K, Kim S-B, Kato K, Hsu C-H, Hu S, Wang F, Kojima T, Saing Kim Y, Van Cutsem E, Ajani JA, Li L, Ding N, Tao A, Shen L. Randomized, phase 3 study of second-line tislelizumab versus chemotherapy in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma, RATIONALE 302: Asia subgroup. Journal of Clinical Oncology. 2022. 40:4 suppl.279	Publikationstyp
12	VanCutsem E, Kato K, Ajani JA, Shen L, Xia T, Ding N, Zhan L, Barnes G, Kim S-B. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC, RATIONALE 302): Impact on health-related quality of life (HRQoL). Journal of Clinical Oncology. 2022. 40:4 suppl.268	Publikationstyp
13	VanCutsem E, Kato K, Ajani JA, Shen L, Xia T, Ding N, Zhan L, Barnes G, Kim S-B. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC, RATIONALE 302): Impact on health-related quality of life (HRQoL). Journal of Clinical Oncology. 2022. 40:16 suppl.e16095	Publikationstyp

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT05775874	Abbisko Therapeutics Co L. 2023 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of AZD4547 Combination With Tislelizumab in Patients With mUC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05775874	Population
2	NCT05448781	Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University. 2022 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human Angioendostatin /PD-1 Mab Combined With First-line Chemotherapy in the Treatment of Driver Gene Negative Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05448781	Studientyp
3	NCT04870905	Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University. 2023 Mrz 06. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab (PD-1 Antibody) and Chemoradiotherapy in Locoregionally-advanced Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04870905	Population
4	NCT05984342	Affiliated Cancer Hospital of Shantou University Medical College. 2023 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Chemotherapy in Combination With Tislelizumab in Lymph Node-Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05984342	Studientyp
5	NCT05050630	Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences. 2021 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Trelizumab Combined With R2-ICE Regimen in the Treatment of rDLBCL/HGBL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05050630	Studientyp
6	NCT05990127	Akeso. 2023 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Study of AK104/Tislelizumab With Chemotherapy as First-line Treatment in PD-L1 TPS < 1% Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05990127	Population
7	NCT05840016	Akeso. 2023 Aug 23. ClinicalTrials.gov: AK112 in Combination With Chemotherapy in Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05840016	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT06408584	Anhui PH. 2024 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Short-course Hypofractionated Radiotherapy in Combination With Raltitrexed and Tislelizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06408584	Population
9	NCT05937438	Anhui PH. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Postoperative Radiotherapy Followed by Immunotherapy for Locally Advanced Esophageal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05937438	Intervention
10	NCT05407519	Anhui PH. 2023 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Adjuvant Therapy in Participants With HCC at High Risk of Recurrence After Curative Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05407519	Studententyp
11	NCT04425070	Antengene Corporation. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Evaluating the Safety and Efficacy of ATG-010 Combined With Chemotherapy Sequential With ATG-010 Monotherapy Maintenance in Peripheral T- and NK/T-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04425070	Population
12	NCT06206733	AskGene Pharma I. 2024 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: ASKB589 in Combination With CAPOX and PD-1 Inhibitor in Patients With Advanced or Metastatic GC/GEJ Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06206733	Population
13	NCT05614453	Australia New Zealand Gynaecological Oncology Group. 2023 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Sitravatinib for Recurrent/Metastatic Cervical Cancer After Platinum-Based Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05614453	Population
14	NCT06098898	Base Therapeutics (Shanghai) Co. L. 2023 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of NK510 to Treat Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06098898	Studententyp
15	NCT06097962	Base Therapeutics (Shanghai) Co. L. 2023 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of NK510 to Treat NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06097962	Studententyp
16	NCT03469557	BeiGene. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: BGB-A317 in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Adults With Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Esophageal, Gastric, or Gastroesophageal Junction Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03469557	Studententyp
17	NCT03432598	BeiGene. 2021 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Anti-PD-1 in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment to Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03432598	Studententyp
18	NCT03379259	BeiGene. 2021 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-A333 Alone and in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03379259	Studententyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02407990	BeiGene. 2021 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activities of BGB-A317 in Participants With Advanced Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407990	Studientyp
20	NCT03209973	BeiGene. 2021 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab as Monotherapy in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03209973	Population
21	NCT03493451	BeiGene. 2022 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-A317 in Participants With Relapsed or Refractory Mature T- and NK-cell Neoplasms. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03493451	Studientyp
22	NCT02795182	BeiGene. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02795182	Studientyp
23	NCT03663205	BeiGene. 2023 Mai 22. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Tislelizumab Versus Chemotherapy in Advanced Non-Squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03663205	Population
24	NCT05564338	BeiGene. 2023 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Sitravatinib Plus Tislelizumab or Placebo Plus Tislelizumab Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Participants With Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564338	Population
25	NCT03419897	BeiGene. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-A317 in Participants With Previously Treated Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03419897	Population
26	NCT05644626	BeiGene. 2023 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of BGB-B167 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Solid Tumors in Chinese Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05644626	Studientyp
27	NCT04068519	BeiGene. 2023 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Antitumor Activities of Anti-PD-1 (Programmed Death-1) Monoclonal Antibody. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04068519	Studientyp
28	NCT05494762	BeiGene. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of BGB-B167 Alone and in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05494762	Studientyp
29	NCT03412773	BeiGene. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Tislelizumab Versus Sorafenib in Participants With Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03412773	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT04866017	BeiGene. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare Ociperlimab Plus Tislelizumab Versus Durvalumab Following Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866017	Population
31	NCT04921358	BeiGene. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Sitravatinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04921358	Population
32	NCT04948697	BeiGene. 2024 Feb 29. ClinicalTrials.gov: A Study Investigating the Efficacy and Safety of Ociperlimab and Tislelizumab and BAT1706 Combinations in Patients With Advanced HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948697	Population
33	NCT04732494	BeiGene. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: AdvanTIG-203: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Combined With or Without Anti-TIGIT Monoclonal Antibody Ociperlimab (BGB-A1217) in Participants With Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04732494	Population
34	NCT03358875	BeiGene. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Comparison of Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Antibody BGB-A317 Versus Docetaxel as Treatment in the Second- or Third-line Setting in Participants With NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03358875	Population
35	NCT04401800	BeiGene. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Preliminary Antitumor Activity, Safety and Tolerability of Tislelizumab in Combination With Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401800	Population
36	NCT04276493	BeiGene. 2024 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Anti-HER2 Bispecific Antibody ZW25 Activity in Combination With Chemotherapy With/Without Tislelizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04276493	Studientyp
37	NCT04379635	BeiGene. 2024 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Comparing the Efficacy and Safety of a New Additional Treatment With Tislelizumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379635	Population
38	NCT04486391	BeiGene. 2024 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04486391	Population
39	NCT04974047	BeiGene. 2024 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab in Participants With Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04974047	Studientyp
40	NCT04005716	BeiGene. 2024 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Platinum Plus Etoposide With or Without BGB-A317 in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04005716	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT06010303	BeiGene. 2024 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate LBL-007 in Combination With Tislelizumab Plus Chemotherapy in Participants With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06010303	Population
42	NCT03666143	BeiGene. 2024 Jun 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Study to Assess Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03666143	Studientyp
43	NCT03967977	BeiGene. 2024 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab in Combination With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone for Participants With Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03967977	Population
44	NCT05267054	BeiGene. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma With Ociperlimab (BGB A1217) in Combination With Tislelizumab (BGB A317) or Rituximab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05267054	Population
45	NCT04271956	BeiGene. 2024 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tislelizumab Treatment With or Without Sonrotoclax for Patients With Richter Transformation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04271956	Population
46	NCT03924986	BeiGene. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924986	Population
47	NCT05909904	BeiGene. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05909904	Population
48	NCT05577702	BeiGene. 2024 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety, and Pharmacodynamics of Tislelizumab Monotherapy and Multiple Tislelizumab-based Immunotherapy Combinations in Participants With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05577702	Population
49	NCT03736889	BeiGene. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab (Anti-Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) Antibody) in MSI-H or dMMR Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03736889	Studientyp
50	NCT05014828	BeiGene. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Selected Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05014828	Studientyp
51	NCT05904496	BeiGene. 2024 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study of BGB-30813 Alone or in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05904496	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT04047862	BeiGene. 2024 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ociperlimab (BGB-A1217) in Combination with Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047862	Studientyp
53	NCT03777657	BeiGene. 2024 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Adults With Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Gastric, or Gastroesophageal Junction Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777657	Population
54	NCT06585488	BeiGene. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A First-in-human Study of BGB-53038, a Pan-KRAS Inhibitor, Alone or in Combinations in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors with KRAS Mutations or Amplification. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06585488	Population
55	NCT04746924	BeiGene. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Ociperlimab With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Participants With Untreated Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04746924	Population
56	NCT04282018	BeiGene. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04282018	Studientyp
57	NCT04952597	BeiGene. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study of Ociperlimab Plus Tislelizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Untreated Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04952597	Population
58	NCT03957590	BeiGene. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Placebo in Combination With Chemoradiotherapy in Participant With ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03957590	Population
59	NCT05014815	BeiGene. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Ociperlimab with Tislelizumab and Chemotherapy in Participants with Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05014815	Population
60	NCT03744468	BeiGene. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-A425 and LBL-007 in Combination with Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03744468	Studientyp
61	NCT06422520	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A First-in-Human Study of BGB-C354 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06422520	Population
62	NCT06427941	BeiGene. 2024 Okt 01. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of BGB-B2033, Alone or in Combination With Tislelizumab, in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06427941	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT05981703	BeiGene. 2024 Okt 01. ClinicalTrials.gov: A Study Investigating BGB-26808 Alone or in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05981703	Studientyp
64	NCT05609370	BeiGene. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study Investigating the Efficacy and Safety of LBL-007 Plus Tislelizumab in Combination With Bevacizumab Plus Fluoropyrimidine Versus Bevacizumab Plus Fluoropyrimidine in Participants With Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05609370	Population
65	NCT05935098	BeiGene. 2024 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study of BGB-A3055, Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935098	Studientyp
66	NCT06540066	BeiGene. 2024 Okt 01. ClinicalTrials.gov: A Study of BGB-B3227 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06540066	Population
67	NCT06487858	BeiGene. 2024 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study of BGB-R046 as Monotherapy and in Combination With Tislelizumab in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06487858	Population
68	NCT03783442	BeiGene. 2024 Okt 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03783442	Population
69	NCT03594747	BeiGene. 2024 Mar 01. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab in Combination With Chemotherapy Versus Chemotherapy in Advanced Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594747	Population
70	NCT05635708	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05635708	Population
71	NCT03941873	BeiGene. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate Sitravatinib as Monotherapy and in Combination With Tislelizumab in Participants With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma or Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941873	Studientyp
72	NCT05661955	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Antitumor Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BGB-A445 in Combination With Tislelizumab in Participants With Select Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05661955	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT04693234	BeiGene. 2023 Okt 27. ClinicalTrials.gov: AdvanTIG-202: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Combined With or Without Anti-TIGIT Monoclonal Antibody Ociperlimab (BGB-A1217) in Participants With Previously Treated Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04693234	Population
74	NCT04649385	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: BGB-15025 Alone and in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649385	Studientyp
75	NCT05116085	BeiGene. 2024 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) as Neo-Adjuvant Treatment in Patients With Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05116085	Population
76	NCT04716634	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Fruquintinib in Participants With Selected Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04716634	Studientyp
77	NCT04170283	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04170283	Studientyp
78	NCT04215978	BeiGene. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: Safety and Preliminary Effectiveness of BGB-A445 in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04215978	Studientyp
79	NCT06233942	BeiGene. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Study of BG-C9074 as Monotherapy and in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06233942	Studientyp
80	NCT04004221	BeiGene. 2023 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04004221	Population
81	NCT04164199	BeiGene. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab, Pamiparib, and Other Investigational Agents in Participants With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04164199	Studientyp
82	NCT06091943	BeiGene. 2024 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Bioavailability of Tislelizumab Via Subcutaneous Injection in First-Line Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091943	Studientyp
83	NCT05461794	BeiGene. 2024 Mrz 04. ClinicalTrials.gov: Study To Investigate the Efficacy and Safety of Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Participants With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461794	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	NCT02660034	BeiGene. 2021 Dez 06. ClinicalTrials.gov: The Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of BGB-A317 in Combination With BGB-290 in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02660034	Studientyp
85	NCT04318080	BeiGene. 2024 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04318080	Population
86	NCT06059885	Beijing 302 Hospital. 2023 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus TKI as Adjuvant Therapy Versus Active Surveillance in Patients With HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06059885	Population
87	NCT06536959	Beijing 302 Hospital. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: VA Combined With PD-1 Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory AML and High-risk MDS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06536959	Population
88	NCT06375109	Beijing Chest Hospital CMU. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: PD-L1/PD-1 Inhibitors Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for the Neoadjuvant Treatment of Limited-stage SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06375109	Studientyp
89	NCT04911517	Beijing FH. 2022 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Tislelizumab Followed by TME for LARC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04911517	Studientyp
90	NCT05809336	Beijing FH. 2023 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Gut Microbial Metabolites Inosine Combined With PD-1/PD-L1 Inhibitor for Patients With Malignant Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809336	Population
91	NCT05845268	Beijing FH. 2023 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Total Neoadjuvant Therapy Combined With Tislelizumab for Local Advanced of Middle and Low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845268	Population
92	NCT06024356	Beijing FH. 2023 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With PD-1 Inhibitor and Thymalfasin for Locally Advanced Mid-low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06024356	Population
93	NCT06056804	Beijing FH. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With PD-1 Inhibitor and Thymalfasin for pMMR/MSS Locally Advanced Mid-low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06056804	Population
94	NCT05245474	Beijing FH. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Long-course Chemoradiation Plus PD-1 Blockade for Mid-low Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05245474	Population
95	NCT06312982	Beijing FH. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Series of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With Immunotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: From a Multicenter Phase II Cohort to a Phase III Randomized Controlled Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06312982	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	NCT05777707	Beijing FH. 2023 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy of PD-1 Blockade Combined With Chemotherapy for Esophageal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05777707	Studientyp
97	NCT05611879	Beijing Tsinghua Chang Gung Hospital. 2023 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant of Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Surgery in Unresectable Stage III NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611879	Studientyp
98	NCT05798533	BGI C. 2023 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Neo-T in Treating Patients With Advanced Solid Tumors (GI-NeoT-03). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798533	Studientyp
99	NCT05400902	Binkui L. 2023 Apr 13. ClinicalTrials.gov: HAIC Combined With Sintilimab and Bevacizumab for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05400902	Population
100	NCT05120375	Bio-Thera S. 2023 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Assessment of Safety and Preliminary Efficacy With BAT6021 in Solid Tumor Patients in China. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05120375	Studientyp
101	NCT06471673	BriaCell Therapeutics Corporation. 2024 Aug 26. ClinicalTrials.gov: A Study of BRIA-OTS Cellular Immunotherapy in Metastatic Recurrent Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06471673	Population
102	NCT05131698	Cancer Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of the Efficacy and Safety of Transhepatic Arterial Chemoembolization Combined With Tislelizumab and Lenvatinib in Patients With Advanced Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05131698	Population
103	NCT04498793	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy as Perioperative Treatment in Participants With HER2 Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04498793	Population
104	NCT05448885	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant and Adjuvant Tislelizumab for Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05448885	Population
105	NCT05970302	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2023 Aug 1. ClinicalTrials.gov: XELOX +Bev +Tislelizumab for First-line Treatment of MSS/pMMR RAS-mutated mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05970302	Population
106	NCT06034964	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in First-line Treatment of AGC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06034964	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT06233981	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2024 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Moderate-dose Hypofractionated RT Combined With Tislelizumab for HCC With Diffuse Tumor Thrombosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06233981	Population
108	NCT06084897	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2024 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy in Patients With Metastatic Esophageal Cancer Responding to PD-1 Inhibitor Plus Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06084897	Population
109	NCT06430658	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Comprehensive Treatment for Unresectable Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06430658	Population
110	NCT06170710	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2023 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Postoperative CCRT Followed by Immunotherapy in High-Risk LA HNSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170710	Population
111	NCT03745222	Celgene. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Plus Chemoradiotherapy Followed by Tislelizumab Monotherapy in Newly Diagnosed, Stage III Subjects With Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745222	Population
112	NCT06562647	Cell Origin Biotech (Hangzhou) Co. L. 2024 Aug 20. ClinicalTrials.gov: SY001 Targets Mesothelin in a Single-arm, Dose-increasing Setting in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06562647	Population
113	NCT05189457	Center and Research Institute HLMC. 2024 Aug 15. ClinicalTrials.gov: First Strike, Second Strike Therapies for High Risk Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05189457	Population
114	NCT05441046	Changchun GeneScience Pharmaceutical Co. L. 2022 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Genakumab Alone and in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Malignant Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05441046	Studientyp
115	NCT04902261	Changhai H. 2023 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Nab-paclitaxel and Gemcitabine for Recurrent Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04902261	Population
116	NCT06403111	Changzhou N. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: FMT+Immunotherapy+Chemotherapy as First-line Treatment for Driver-gene Negative Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06403111	Population
117	NCT06420440	Chen X. 2024 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy in Patients With Resectable HCC Screened by a Multimodal Deep Learning Model. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06420440	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT06463444	Chen X. 2024 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Precision Treatment of Unresectable HCC Guided by Multi-omics Deep Learning Models. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463444	Population
119	NCT06311916	Chen X. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Neoadjuvant Therapy in Patients With Resectable HCC Screened by a Multimodal Deep Learning Model. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311916	Population
120	NCT06431243	Chengdu Zenitar Biomedical Technology Co. L. 2024 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Puesta Mesylate for Injection in Patients With Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06431243	Population
121	NCT05346952	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2022 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Study of TQB2450 Injection Plus Chemotherapy Followed by TQB2450 Plus Anlotinib Versus Tislelizumab Plus Chemotherapy Followed by Tislelizumab in the Treatment of First-line Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346952	Population
122	NCT05718167	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2023 Feb 14. ClinicalTrials.gov: TQB2450 Injection Combined With Chemotherapy Followed by Sequential Combination With Anlotinib Hydrochloride Capsule for First-line Treatment of Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05718167	Population
123	NCT06563245	Children’s Cancer Group C. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin for Newly Diagnosed cHL in Chinese CAYA Based on PET/CT Assessment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563245	Population
124	NCT05461235	China Medical University C. 2022 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Anti-PD-1 Antibody Combined With Autologous DC and NK Cells in the Treatment of Digestive Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461235	Studientyp
125	NCT06118658	China Medical University C. 2023 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Sequential Tislelizumab After Radical Resection in Patients With dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06118658	Studientyp
126	NCT04620837	Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Anlotinib With ES-SCLC as Maintenance Therapy After First Line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04620837	Studientyp
127	NCT05254899	Chinese Academy of Medical Sciences. 2022 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Anti-PD-1 Antibody and P-GEMOX Chemotherapy Combined With Radiotherapy in High-risk Early-Stage ENKTL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05254899	Studientyp
128	NCT05149170	Chinese Academy of Medical Sciences. 2021 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy and Anti-PD-1 in Low-risk ES-ENKTCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149170	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	NCT04821765	Chinese Academy of Medical Sciences. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study of PD-1 Antibody Combined With Chemoradiotherapy in Oligometastatic Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04821765	Studientyp
130	NCT04541277	Chinese PLA General Hospital. 2020 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Combined Inhibition of PD-1 and DNA Hypomethylating Agent +/- Chemotherapy in High-risk AML or Elderly Patients With AML Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04541277	Population
131	NCT05699811	Chinese PLA General Hospital. 2023 Apr 28. ClinicalTrials.gov: IFN α Expressing Mesenchymal Stromal Cells for Locally Advanced/Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05699811	Studientyp
132	NCT05299476	Chinese PLA General Hospital. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: CAPOX+Bevacizumab+Tirelizumab Treating PDL1 CPS <5 GEA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05299476	Studientyp
133	NCT05519865	Chipscreen Biosciences L. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Tucidinostat Combined With Tislelizumab as First-line Treatment in Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05519865	Population
134	NCT05880082	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jul 12. ClinicalTrials.gov: PPIO-004 Clinical Application of Efficacy Prediction Model Based on Epigenomics Sequencing Technology in Neoadjuvant Immunotherapy for Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05880082	Studientyp
135	NCT06354140	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jul 17. ClinicalTrials.gov: PPIO-008 Tislelizumab Combined With S-1 in Patients With ypT+N0 ESCC After Radical Resection With Neoadjuvant STUDY. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354140	Studientyp
136	NCT05515796	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Multi-omics Sequencing in Neoadjuvant Immunotherapy of Gastrointestinal Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05515796	Studientyp
137	NCT06154967	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2023 Dez 04. ClinicalTrials.gov: To Explore the Effect of Immune-induced Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) on Reversing Immunoresistance in Stage IIIc/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06154967	Studientyp
138	NCT05892237	Dong W. 2023 Aug 23. ClinicalTrials.gov: CIETAI and Sequential Radiotherapy in Squamous Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05892237	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	NCT05581719	Enliven Therapeutics RDO Ltd.. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2a Study Evaluating Allocetra-OTS as Monotherapy or in Combination With Anti-PD-1 Therapy for the Treatment of Advanced Solid Tumor Malignancy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581719	Studientyp
140	NCT05092217	Eye & ENT Hospital of Fudan University. 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Tirelizumab Plus Surgery vs Surgery Alone for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05092217	Population
141	NCT06573424	fan li. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Tirellizumab+Anlotinib VS Anlotinib for MSS-type CRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06573424	Population
142	NCT05343325	Fifth Affiliated Hospital SYU. 2022 Dez 29. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Neoadjuvant Low-dose Radiotherapy Combined With Chemoimmunotherapy in Locally Advanced HNSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05343325	Studientyp
143	NCT06499350	FindCure Biosciences (ZhongShan) Co. L. 2024 Okt 16. ClinicalTrials.gov: A Study of FC084CSA in Combination of Tislelizumab in Patients With Advanced Malignant Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06499350	Population
144	NCT06253598	First Affiliated Hospital Bengbu Medical College. 2024 Mrz 07. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Intratumoral Injection of Recombinant Human Adenovirus Type 5 Combined With Tislelizumab and Lenvatinib in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253598	Population
145	NCT06003673	First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2023 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Tislelizumab Combined With TACE and Lenvatinib in the Neoadjuvant Treatment of Resectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06003673	Population
146	NCT05511623	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Concurrent Chemoradiotherapy as First-line Treatment for Stage IIIC2 Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511623	Population
147	NCT06124378	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tislelizumab With Chemotherapy for the Treatment of MSS Colon Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06124378	Population
148	NCT06254521	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: The Effects of Neoadjuvant Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Locally Advanced MSS Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06254521	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
149	NCT06119347	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2023 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Acute Kidney Injury in Cancer Patients Receiving Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibody vs Immune Checkpoint Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06119347	Studientyp
150	NCT06238167	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Therapy in Elderly Patients With LA GC/GEJC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06238167	Studientyp
151	NCT05024266	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2021 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Stage IIIA-III B (N2) Lung Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05024266	Studientyp
152	NCT04992143	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2023 Feb 16. ClinicalTrials.gov: TACE+Tislelizumab+Sorafenib in the Treatment of BCLC Stage C HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04992143	Population
153	NCT05681390	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2023 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab With Anlotinib and Chemotherapy for Second-line Treatment of Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05681390	Population
154	NCT05603065	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2023 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab With Chemotherapy or Radiation for Neoadjuvant Therapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (TINES). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603065	Population
155	NCT05445648	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2022 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Comprehensive Bladder Preservation Therapy on Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445648	Population
156	NCT06632106	First Hospital of China Medical University. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: HAIC in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors and Tyrosine Kinase Inhibitors for Advanced HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632106	Population
157	NCT06631326	First Hospital of China Medical University. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: HAIC in Combination with PD-1 Inhibitors and Lenvatinib for High Tumor Burden Advanced HCC (CHANCE2416). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06631326	Population
158	NCT06632093	First Hospital of China Medical University. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: HAIC in Combination with PD-1 Inhibitors and Lenvatinib for Intermediate and Advanced HCC After the Failure of Systemic Therapy Recommended by BCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632093	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
159	NCT04906382	Floor B. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab for the Treatment of Recurrent Mismatch Repair Deficient Endometrial Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04906382	Population
160	NCT05977673	Fondazione IL. 2024 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Frontline Tislelizumab in Patients With de Novo Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Standard Frontline Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05977673	Population
161	NCT04443543	Fudan University. 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: An Adaptive-design Prospective Cohort Study of Watch and Wait Strategy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04443543	Population
162	NCT04913571	Fudan University. 2021 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Eribulin for Patients With Metastatic Previously heavily-treated Triple-negative Breast Cancer: Prospective Multiple-center Phase II Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04913571	Population
163	NCT04996446	Fudan University. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: ALPPS Combined With Tislelizumab in Liver Malignancy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04996446	Population
164	NCT04979663	Fudan University. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: GEMOX Combined With Donafenib and Tislelizumab in Biliary Tract Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04979663	Population
165	NCT04996459	Fudan University. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in the Systematic Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04996459	Population
166	NCT04948034	Fudan University. 2021 Aug 27. ClinicalTrials.gov: The Combination of Fruquintinib, Tislelizumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer (RIFLE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948034	Population
167	NCT05254847	Fudan University. 2022 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Capecitabine Combined With Lenvatinib and Tislelizumab as Adjuvant Treatment After Resection in Patients With BTC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05254847	Population
168	NCT05019677	Fudan University. 2022 Apr 4. ClinicalTrials.gov: GP Chemotherapy in Combination With Tislelizumab and Ociperlimab as First-line Treatment in Advanced BTC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05019677	Population
169	NCT04921995	Fudan University. 2022 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy and Chemotherapy in Unresectable Recurrent Loco-regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04921995	Population
170	NCT05303038	Fudan University. 2022 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With Tislelizumab and Bevacizumab in Liver Metastatic TNBC Patients Failed by Multiline Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303038	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
171	NCT04782804	Fudan University. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Adjuvant PD-1 Antibody in Combination With Capecitabine for Patients With ICC at High-Risk of Postoperative Recurrence. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04782804	Population
172	NCT05057845	Fudan University. 2022 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib as Second-line or Later Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05057845	Population
173	NCT05406466	Fudan University. 2022 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib in Patients With Melanoma Liver Metastasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05406466	Population
174	NCT05359393	Fudan University. 2022 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Combination Therapy Including Anti-PD-1 Immunotherapy in MSS Rectal Cancer With Resectable Distal Metastasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05359393	Population
175	NCT05303844	Fudan University. 2023 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Oncolytic Virotherapy Plus PD-1 Inhibitor for Patients With Refractory Malignant Ascites. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303844	Studentyp
176	NCT05863260	Fudan University. 2023 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combing Chemoradiotherapy in Recurrent Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05863260	Population
177	NCT05897268	Fudan University. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib in 1L Treatment of Advanced HCC (CASTLE-10). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05897268	Population
178	NCT05893056	Fudan University. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib In Previously Treated Gastric Cancer Liver Metastasis (CASTLE-09). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05893056	Studentyp
179	NCT05823987	Fudan University. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Oncolytic Virotherapy Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (OPTIONS-05). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05823987	Population
180	NCT05303090	Fudan University. 2023 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Oncolytic Virotherapy Plus PD-1 Inhibitor and Lenvatinib for Patients With Advanced Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05303090	Population
181	NCT05982834	Fudan University. 2023 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Disitamab Vedotin, Fruquintinib and Tislelizumab in Second-line Treatment for HER2-positive MGC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05982834	Studentyp
182	NCT06032845	Fudan University. 2023 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib In Previously Treated Solid Tumors (CASTLE-11). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032845	Studentyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
183	NCT04954781	Fudan University. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: TACE Combined With Tislelizumab in Patients With Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04954781	Population
184	NCT06121700	Fudan University. 2023 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy + Chemoimmunotherapy Followed by Surgery in Patients With Limited Metastatic Gastric or GEJ Cancer (Miracle-G). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06121700	Studientyp
185	NCT04734262	Fudan University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study to Explore the Safety, Tolerability, and Preliminary Antitumor Activity of Sitravatinib Plus Tislelizumab or Combination With Nab-paclitaxel in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04734262	Population
186	NCT05435313	Fudan University. 2024 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Fruquintinib Combined With Tislelizumab and HAIC in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastases Cancer Who Failed Standard Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05435313	Population
187	NCT06177301	Fudan University. 2024 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus GX Versus Tislelizumab Plus GP in the Treatment of R/M NPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06177301	Population
188	NCT06211790	Fudan University. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Proteomic Guided First-line Precision Treatment of Renal Clear Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211790	Population
189	NCT05176925	Fudan University. 2024 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Consolidation Treatment Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Locally Advanced, Unresectable NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05176925	Intervention
190	NCT06390982	Fudan University. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Organ Preservation With Tislelizumab and Total Neoadjuvant Therapy in Patients With Low Rectal Cancer: RELIEVE -01 Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06390982	Population
191	NCT05531123	Fudan University. 2024 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Risk-stratification Based Bladder-sparing Modalities for Muscle-invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05531123	Population
192	NCT05668884	Fudan University. 2024 Aug 16. ClinicalTrials.gov: GEMOX Combined With Donafenib and Tislelizumab in Advanced Biliary Tract Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05668884	Population
193	NCT05638984	Fudan University. 2022 Dez 06. ClinicalTrials.gov: Low Dose Decitabine in Combination With Tislelizumab Comparison of Tislelizumab in the First-line Treatment of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05638984	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	NCT05675462	Fudan University. 2023 Mrz 06. ClinicalTrials.gov: Oncolytic Virotherapy Plus PD-1 Inhibitor and Lenvatinib as Second-line or Later Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675462	Population
195	NCT05771181	Fudan University. 2023 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Vitamin E Combined With Fruquintinib and Tislelizumab in Microsatellite Stabilized Metastatic Colorectal Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05771181	Population
196	NCT05192681	Fujian CH. 2022 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab as Cross-line Treatment for Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05192681	Studientyp
197	NCT05314101	Fujian CH. 2022 Aug 23. ClinicalTrials.gov: TAS-102 Combined With Bevacizumab and Tislelizumab Third-line or Above in the Treatment of Liver Metastasis in Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05314101	Population
198	NCT05223088	Fujian CH. 2023 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Apatinib and Oxaliplatin Plus S1 as Neoadjuvant Therapy for Borrmann IV Large Borrmann III Type and Bulky N Positive Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05223088	Studientyp
199	NCT05799443	Fujian CH. 2023 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SBRT Followed by Tislelizumab Plus Cetuximab and Irinotecan in Patients With Previously Treated RAS Wild-type Advanced Refractory Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05799443	Population
200	NCT05897138	Fujian CH. 2023 Jun 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Lenvatinib Plus Tislelizumab for Locally Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma With Hepatitis B Virus Infection and Biomarker Analyses. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05897138	Population
201	NCT05479240	Fujian CH. 2023 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With Tislelizumab in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05479240	Population
202	NCT05751265	Fujian CH. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in the Cross-line Treatment of First-line Resistant Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05751265	Studientyp
203	NCT05319639	Fujian CH. 2023 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of the Combination of Irinotecan and POF (POFI) and Tislelizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05319639	Studientyp
204	NCT06136910	Fujian CH. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Oncorine (H101) Combined With Tislelizumab and Chemotherapy in Previously Untreated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136910	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	NCT06197438	Fujian CH. 2024 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of the Combination of Irinotecan and POF (POFI) and Tislelizumab in Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06197438	Studientyp
206	NCT06218888	Fujian CH. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: A Phase II Clinical Study of the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Fruquintinib and Chidamide in the Treatment of Unresectable or Advanced Microsatellite Stabilized (MSS/pMMR) Colorectal Cancer With Liver Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06218888	Population
207	NCT06260553	Fujian CH. 2024 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Metronomic Oral Vinorelbine Combination With Tislelizumab in EGFR/ALK-negative Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06260553	Studientyp
208	NCT05699655	Fujian CH. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Apatinib and Oxaliplatin Plus S1 Vs Oxaliplatin Plus S1 as Neoadjuvant Therapy for Borrmann IV Large Borrmann III Type and Bulky N Positive Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05699655	Intervention
209	NCT06396585	Fujian CH. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Anlotinib and S1 Plus Oxaliplatin as Neoadjuvant Therapy for the Locally Advanced Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06396585	Population
210	NCT06333769	Fujian CH. 2024 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Multicenter Clinical Study of Improved Short-course Radiotherapy Combined With CAPOX and PD-1 Monoclonal Antibody for Locally Advanced Mid-low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06333769	Population
211	NCT05628610	Fujian CH. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy or Radiotherapy in the Treatment of Advanced or Recurrent Metastatic Elderly Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05628610	Population
212	NCT06331845	Fujian CH. 2024 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Stop and go Strategy as First-line Treatment for Widely Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06331845	Population
213	NCT05640726	Fujian CH. 2022 Dez 07. ClinicalTrials.gov: The First-line Treatment of RCLM With RAS Mutation Was Local Short-course Radiotherapy (SCRT) + PD-1+ Standard Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05640726	Studientyp
214	NCT05176964	Fujian Medical University Union Hospital. 2023 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Tislelizumab With Split-course HFRT for Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05176964	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
215	NCT06441110	Fujian Medical University Union Hospital. 2024 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Multicenter Clinical Trial on the Effectiveness and Safety of Instillation of BCG and Alternative BCG Protocols for Intermediate and High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06441110	Population
216	NCT06630871	Fujian Medical University Union Hospital. 2024 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin Plus Tislelizumab Combined with Re-TURBT in the Treatment of HER-2-high Expression(2+-3+) Non-muscle Invasive Bladder Cancer At High-risk and Very High-risk. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06630871	Population
217	NCT06602011	Fujian PH. 2024 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Triple Therapy for Intermediate-advanced HCC With BDTT (TALENP002). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06602011	Population
218	NCT05515315	Fuzhou General Hospital. 2024 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Induction Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy in the Treatment of Locally Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05515315	Studientyp
219	NCT05380271	Gang W. 2022 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of DEB-BACE With Sequential Arotinib and Tislelizumab in the Treatment of Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05380271	Population
220	NCT05542342	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Sitravatinib and Tislelizumab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma With Liver Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05542342	Population
221	NCT05596890	Guangdong Provincial PH. 2022 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Patient-reported Outcomes in Preoperative Immunochemotherapy/Radiotherapy-treated Esophageal Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05596890	Intervention
222	NCT05954897	Guangdong Provincial PH. 2023 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib, Tislelizumab Combined With RALOX Regimen HAIC in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954897	Population
223	NCT06547476	Guangdong Provincial PH. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Chidamide and PD-1 Inhibitor Plus Anlotinib for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06547476	Population
224	NCT05910970	Guangxi Medical University. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Tislelizumab Plus Lenvatinib for Patients at High-risk of HCC Recurrence After Curative Resection or Ablation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05910970	Population
225	NCT05532319	Guangxi Medical University. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: HAIC Sequential TAE Combined With Lenvatinib and Tislelizumab in Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05532319	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
226	NCT06232759	Guangxi Medical University. 2024 Jun 10. ClinicalTrials.gov: TACE Combined With Tyrosine Kinase Inhibitors and Tislelizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06232759	Population
227	NCT06056336	Guo X. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Perioperative Tislelizumab Plus Chemotherapy for Resectable Thoracic Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06056336	Population
228	NCT06332274	Gustave Roussy CCGP. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: tislelizUMaB in canceR Patients With molEcuLar residual Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06332274	Population
229	NCT05027100	Haibo Z. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Anlotinib and 2-cycles Irinotecan as Second Line Treatment of SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05027100	Population
230	NCT05244837	Hao L. 2022 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Predictive Biomarker for Efficacy and Safety of Combination of Chemotherapy and Tislelizumab in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05244837	Studientyp
231	NCT06056115	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab for Lung Adenocarcinoma With Asymptomatic Brain Metastatic. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06056115	Population
232	NCT05086627	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Short-course Radiotherapy Followed by Tislelizumab + CapeOX in the Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05086627	Population
233	NCT06646588	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2024 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Fruquintinib in Combination With Tislelizumab Followed by Radiotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06646588	Population
234	NCT05545124	Henan CH. 2022 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study of Donafenib Combined With Tislelizumab in the Adjuvant Treatment of Primary HCC With High Risk of Recurrence. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05545124	Population
235	NCT06554028	Henan CH. 2024 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab and Induction Chemotherapy for Larynx Preservation in Resectable Advanced Laryngeal/Hypopharyngeal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554028	Population
236	NCT05466474	Henan CH. 2023 Okt 14. ClinicalTrials.gov: PD-1 Antibody Tislelizumab Combined With Dacarbazine in the Treatment of Advanced Melanoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05466474	Population
237	NCT05518994	Henan Provincial PH. 2022 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNAlevel- Relapse and Clinical-relapse Astrocytoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05518994	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
238	NCT05512351	Henan Provincial PH. 2022 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNAlevel- Relapse and Clinical-relapse Oligodendroglioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05512351	Population
239	NCT05502991	Henan Provincial PH. 2022 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNA-level-relapse and Clinical-relapse Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05502991	Population
240	NCT05540275	Henan Provincial PH. 2023 Okt 06. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for Bevacizumab Refractory Recurrent Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05540275	Population
241	NCT05238883	HiFiBiO T. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: A Study of HFB200301 as a Single Agent and in Combination With Tislelizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05238883	Studientyp
242	NCT05789069	HiFiBiO T. 2023 Dez 04. ClinicalTrials.gov: A Study of HFB200603 as a Single Agent and in Combination With Tislelizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789069	Studientyp
243	NCT05172440	Hongqian G. 2021 Dez 29. ClinicalTrials.gov: A Study on the Safety and Effectiveness of Tislelizumab Combined With Axitinib for Neoadjuvant Treatment of ccRCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05172440	Population
244	NCT06617936	Hua Z. 2024 Okt 01. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Recombinant Human Endostatin Combined With Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617936	Population
245	NCT05438108	Huazhong University of Science and Technology. 2022 Jun 29. ClinicalTrials.gov: SBRT Sequential CapeOX Regimen Combined With Bevacizumab and Sintilimab in First-line Treatment of mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438108	Population
246	NCT04924179	Huazhong University of Science and Technology. 2022 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Fruquintinib and SBRT as Athird-line and Posterior Line Treatment in Patients With Advanced CRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924179	Population
247	NCT06032052	Hubei CH. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Single-drug Chemotherapy Plus Immunotherapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Elderly Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032052	Studientyp
248	NCT05746728	Huihua X. 2023 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Surufatinib Combined With Tislelizumab in the Second-line and Further Treatment of Triple-negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05746728	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
249	NCT06125080	Huihua X. 2023 Nov 9. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Utidelone Plus Tislelizumab and Bevacizumab for Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (UTILIZABLE): Single-arm, Prospective, Open Clinical Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125080	Population
250	NCT04796857	Huiqiang H. 2021 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Lenalidomide in Refractory and Relapsed Elderly Patients With Non-GCB DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796857	Population
251	NCT06011330	Hunan CH. 2023 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Fruquintinib Plus PD-1 in Refractory MSS Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06011330	Population
252	NCT04577963	Hutchison Medipharma Limited. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Fruquintinib in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577963	Studientyp
253	NCT04579757	Hutchmed. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Surufatinib in Combination With Tislelizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579757	Studientyp
254	NCT05840835	Immix Biopharma I. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Study of IMX-110 in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05840835	Population
255	NCT05508100	Immune-Onc T. 2024 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Dose Confirmation and Dose Expansion Phase 1 Study of IO-108 and IO-108 + Anti-PD-1 in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05508100	Studientyp
256	NCT05833984	ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc.. 2023 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of IMM01 Plus Tislelizumab in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05833984	Studientyp
257	NCT06465446	ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc.. 2024 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study of IMM01 Plus Tiselizumab Versus Physician's Choice Chemotherapy in PD(L)1-refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465446	Population
258	NCT06586099	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab with Azacitidine in the Treatment of R/R AML. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06586099	Population
259	NCT05137886	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2021 Dez 17. ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitor Combined With Decitabine Followed by ASCT as Second-line Therapy for Relapsed or Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137886	Population
260	NCT05982522	InxMed (Shanghai) Co. L. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: IN10018 Combination Therapy in Previously-treated Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05982522	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
261	NCT06030258	InxMed (Shanghai) Co. L. 2023 Nov 21. ClinicalTrials.gov: IN10018 Combination Therapy in Treatment-naïve ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06030258	Population
262	NCT04451928	Ismail B. 2021 Mrz 03. ClinicalTrials.gov: Prediction of Preterm Delivery by Serum Ischemia Modified Albumin, Biglycan and Decorin Levels in Women With Threatened Preterm Labour. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04451928	Population
263	NCT06416410	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2024 Sep 3. ClinicalTrials.gov: JAB-21822 Combined With JAB-3312 Compared SOC in the First Line for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer With KRAS p.G12C Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06416410	Population
264	NCT05152147	Jazz P. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanidatamab in Combination With Chemotherapy Plus or Minus Tislelizumab in Patients With HER2-positive Advanced or Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05152147	Population
265	NCT06379087	Ji Y. 2024 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy Followed by Tislelizumab and Anlotinib Aesoadjuvant/Adjuvant Therapy for Stage II-III A NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06379087	Studientyp
266	NCT05394415	Jiangsu Cancer Institute & Hospital. 2022 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Chemoradiation Plus Tislelizumab for Conversion Therapy of Locally Nonresectable ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05394415	Studientyp
267	NCT05941481	Jiangsu Cancer Institute & Hospital. 2023 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemo-hypoRT Plus PD-1 Antibody (Tislelizumab) in Resectable LA-G/GEJ. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05941481	Population
268	NCT06353360	Jiangsu Healthy Life Innovation Medical Technology Co. L. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: TTField in Combination With Temozolomide and Tislelizumab in The Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06353360	Population
269	NCT04813107	Jiangsu Yahong Meditech Co. LaA. 2022 Feb 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral APL-1202 in Combination With Tislelizumab Compared to Tislelizumab Alone as Neoadjuvant Therapy in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04813107	Population
270	NCT06259721	Jiangxi Provincial CH. 2024 Mrz 07. ClinicalTrials.gov: Anti-PD1 Monoclonal Antibody Combined With Nimotuzumab and Capecitabine in Patients With First-line Platinum-resistant Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06259721	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
271	NCT06356597	Jing-yuan Fang MP. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab With Fruquintinib, Metronidazole, in Mismatch Repair-proficient or Microsatellite Stability, Advanced Colorectal Cancer: a Multicenter, Single Arm, Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356597	Population
272	NCT05527808	Jun L. 2023 Jun 8. ClinicalTrials.gov: A Single-arm Exploratory Study of Neoadjuvant Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05527808	Studientyp
273	NCT06258811	Lai-ping Z. 2024 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunochemotherapy for LAOSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06258811	Population
274	NCT04363801	Leap Therapeutics I. 2024 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Study of DKN-01 in Combination With Tislelizumab ± Chemotherapy in Patients With Gastric or Gastroesophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04363801	Intervention
275	NCT05310383	Lei L. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab and Radiotherapy for Recurrent Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05310383	Population
276	NCT05359406	LI XIN. 2022 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Combination Therapy Including Anti-PD-1 Immunotherapy in Rectal Cancer With Refractory Distal Metastasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05359406	Population
277	NCT06210334	Li XW. 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: HAIC Combine Tislelizumab and Lenvatinib in the Treatment of HCC With Type IV (Vp4) Portal Vein Tumor Thrombus (HAI-TL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06210334	Population
278	NCT06284746	Lin C. 2024 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Tirelizumab Combined With Chemotherapy in the Treatment of HER-2 Negative Locally Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06284746	Population
279	NCT06529523	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in People With Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06529523	Population
280	NCT04663035	Ming Z. 2023 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ablation Plus Tislelizumab Versus Ablation Alone for Intrahepatic Recurrent Early Stage HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04663035	Population
281	NCT06472713	Ming-Yuan C. 2024 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Combined With PD-1 Blockade in Recurrent or Metastatic NPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06472713	Population
282	NCT06202716	Nanfeng Hospital SMU. 2024 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Cadonilimab Plus CapeOX as First-Line Treatment for Advanced GC/GEJC With High TMEscore. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06202716	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
283	NCT06157996	Nanfeng Hospital SMU. 2023 Dez 06. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Plus Tislelizumab and CapeOX as First-Line Treatment for Advanced GC/GEJC With Positive PD-L1 and Low TMEscore. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06157996	Intervention
284	NCT05516914	Nanjing Leads Biolabs Co. L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Phase Ib/II Clinical Trial of LBL-007 Combined With Tislelizumab in the Treatment of Malignant Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05516914	Studientyp
285	NCT06414915	National Cancer Center. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Surufatinib Combined With Tislelizumab in Advanced Lung Cancer With Neuroendocrine Differentiation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06414915	Population
286	NCT06093061	National Cancer Centre. 2024 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab and Metronomic Capecitabine as Maintenance in High-risk Locoregionally-advanced Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06093061	Population
287	NCT04183088	National Taiwan University Hospital. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Regorafenib Plus Tislelizumab as First-line Systemic Therapy for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04183088	Population
288	NCT05659628	Ningbo N. 2022 Dez 21. ClinicalTrials.gov: CD19 CAR-T Expressing IL-7 and CCL19 Combined With Anti-PD1 in RR-DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05659628	Population
289	NCT05809895	Novartis P. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab in Combination With Tislelizumab and Chemotherapy as First-line Treatment for Participants With Advanced Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809895	Population
290	NCT05791097	Novartis P. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of Ociperlimab in Combination With Tislelizumab and Platinum-based Doublet Chemotherapy as First-line Treatment for Participants With Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05791097	Population
291	NCT04261439	Novartis P. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Phase I/Ib Study of NIZ985 Alone and in Combination With Spartalizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04261439	Studientyp
292	NCT04294160	Novartis P. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Select Drug Combinations in Adult Patients With Advanced/Metastatic BRAF V600 Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294160	Population
293	NCT04699188	Novartis P. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: Study of JDQ443 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04699188	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
294	NCT04952753	Novartis P. Okt 15. ClinicalTrials.gov: Study of NIS793 and Other Novel Investigational Combinations With SOC Anti-cancer Therapy for the 2L Treatment of mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04952753	Population
295	NCT05984602	NYU LH. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Phase IB Study to Determine the Safety and Tolerability of Canakinumab and Tislelizumab in Combination With Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in the Neo-adjuvant Treatment of Patients With Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05984602	Population
296	NCT04771715	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Regorafenib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Patients With Advanced Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04771715	Population
297	NCT04899427	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Orelabrutinib Combined With PD-1 Inhibitor in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04899427	Population
298	NCT05507112	Peking Union Medical College Hospital. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: TIME in Immunotherapy Combined With nCRT for Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05507112	Population
299	NCT05822453	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Gemcitabine Plus S1 and Tislelizumab in the First Line Therapy of Advanced Biliary Tract Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05822453	Population
300	NCT06039891	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab Plus Tislelizumab for Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039891	Population
301	NCT05842317	Peking Union Medical College Hospital. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Plus Tislelizumab With or Without TACE in First-line Treatment of Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842317	Population
302	NCT06388031	Peking Union Medical College Hospital. 2024 Apr 29. ClinicalTrials.gov: ICI Rechallenge for Advanced NSCLC With Long-Term Response to First-Line ICI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06388031	Studientyp
303	NCT06063018	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Okt 02. ClinicalTrials.gov: RC48 Combined With Tislelizumab for Second-line Treatment of HER2 Expression in Recurrent Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06063018	Population
304	NCT04899414	Peking University. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone, Azacytidine, Pegaspargase and Tislelizumab for NK/T Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04899414	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
305	NCT06199232	Peking University. 2024 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Targeted Treatment Plus Tislelizumab and HAIC for Advanced CRCLM Failed From Standard Systemic Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06199232	Population
306	NCT06541639	Peking University. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: EVM16 Injection as a Single and Combination With Tislelizumab in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06541639	Population
307	NCT04777162	Peking University. 2021 Mrz 04. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Anlotinib for Immunotherapy Resistant Gastrointestinal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777162	Studententyp
308	NCT05104801	Peking University Cancer Hospital & Institute. 2021 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Sitravatinib With or Without Tislelizumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05104801	Population
309	NCT05877001	Peking University Cancer Hospital & Institute. 2023 Mai 26. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of HAIC+Tislelizumab+Regorafenib in Patients With Colorectal Liver Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05877001	Population
310	NCT05917431	Peking University Cancer Hospital & Institute. 2023 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of SBRT Plus Tislelizumab and Regorafenib in Unresectable or Oligometastatic HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05917431	Population
311	NCT06211114	Peking University Cancer Hospital & Institute. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Immunotherapy With Axitinib in Advanced Collecting Duct Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211114	Population
312	NCT06443671	Peking University Cancer Hospital & Institute. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Fruquintinib Plus Tislelizumab Combined With mCapeOX Versus CapeOX for Mid-high pMMR/MSS Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06443671	Population
313	NCT05758116	Peking University Cancer Hospital & Institute. 2023 Mrz 07. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Consolidation Therapy After Radiotherapy or Sequential Chemoradiation in Locally Advanced NSCLC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05758116	Studententyp
314	NCT06598761	Peking University First Hospital. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Postoperative Adjuvant Immunotherapy Combined with Radiotherapy Versus Surgery Alone in Locally Advanced UTUC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06598761	Population
315	NCT06009861	Peking University Hospital of Stomatology. 2023 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tislelizumab Plus Chemotherapy for Locally Advanced Oral/Oropharyngeal Cancer (NeoSPOT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06009861	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
316	NCT06195254	Peking University Third Hospital. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiotherapy Combined With PD-1 Blockers for Locally Advanced or Locally Recurrent Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195254	Population
317	NCT06022692	Pengyuan L. 2023 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Hyperthermia Combined With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Gastrointestinal Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022692	Population
318	NCT06249750	Pengyuan L. 2024 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Application of Near-infrared Whole Body Heat Shock Multimodal Technique in Treatment of Castration-resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06249750	Population
319	NCT03287427	Peter MacCallum Cancer Centre. 2023 Feb 15. ClinicalTrials.gov: MYPHISMO: MYB and PD-1 Immunotherapies Against Multiple Oncologies Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287427	Studientyp
320	NCT04985721	Peter MacCallum Cancer Centre. 2023 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Trial of Pamiparib With Tislelizumab in Patients With Advanced Tumours With Homologous Recombination Repair Defects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04985721	Studientyp
321	NCT05431270	Phanes T. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation/Expansion Study of PT199 (an Anti-CD73 mAb) Administered Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor (the MORNINGSTAR Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05431270	Studientyp
322	NCT04666688	PureTech. 2024 Apr 2. ClinicalTrials.gov: LYT-200 Alone and in Combination With Chemotherapy or Tislelizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666688	Studientyp
323	NCT06205732	Qianfoshan H. 2024 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study on the Treatment of Intermediate and Advanced Liver Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205732	Population
324	NCT06239532	Qilu Hospital of Shandong University. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: HAIC Sequential TAE Combined With Tislelizumab and Surufatinib in Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06239532	Population
325	NCT05586061	Qilu Hospital of Shandong University. 2022 Okt 19. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment With RC48 Plus Tislelizumab and S-1(RCTS) in Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05586061	Studientyp
326	NCT05690945	Qilu Pharmaceutical Co. L. 2023 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Study of QL1706 in Combination With Chemotherapy in PD-L1-Negative Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05690945	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
327	NCT06303583	Qiu G. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Sequential Immunotherapy for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06303583	Studientyp
328	NCT05878028	Quanli G. 2024 Mai 23. ClinicalTrials.gov: L-TIL Plus Tislelizumab for PD1 Antibody Resistant aNSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05878028	Studientyp
329	NCT04924413	Quanli G. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: L-TIL Plus Tislelizumab as First-line Treatment in Advanced Malignant Melanoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924413	Population
330	NCT04922047	RenJi H. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Tislelizumab in Combination With BCG in HR-NMIBC Patients (TACBIN-01). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04922047	Population
331	NCT05339581	RenJi H. 2022 Apr 27. ClinicalTrials.gov: IMRT Plus PD-1 Blockade and Lenvatinib for HCC With PVTT (Vp3) Before Liver Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05339581	Population
332	NCT05401279	RenJi H. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Bladder Sparing Treatment of Tislelizumab, Gemcitabine and Cisplatin for Patients With PD-L1 Positive Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401279	Population
333	NCT05912816	RenJi H. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Combination of RC48 and Tislelizumab for Renal Preservation in High-risk UTUC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05912816	Population
334	NCT05877820	RenJi H. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib Combined With Tislelizumab in Patients With FHRCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05877820	Population
335	NCT05957757	RenJi H. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: RC48 Combined With Tislelizumab for Bladder Sparing Treatment in NMIBC With BCG Treatment Failure and HER2 Expression. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05957757	Population
336	NCT04672330	RenJi H. 2024 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant PD-1 Monoclonal Antibody in Cisplatin-ineligible High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04672330	Population
337	NCT04672317	RenJi H. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant PD-1 Monoclonal Antibody Plus Cisplatin-based Chemotherapy in Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04672317	Population
338	NCT05919030	Renmin Hospital of Wuhan University. 2023 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Chemoradiation in Combination With Tislelizumab as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919030	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
339	NCT06238752	Renmin Hospital of Wuhan University. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: First-line Apatinib Combined With Tislelizumab and Chemotherapy for Advanced GC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06238752	Studientyp
340	NCT04909775	Ruijin H. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Combined With Tislelizumab as Bladder Sparing Option for Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04909775	Population
341	NCT05013268	Ruijin H. 2021 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus TP as Neoadjuvant Therapy for Local Advanced Cervical Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013268	Population
342	NCT04789434	Ruijin H. 2021 Nov 22. ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitor Tislelizumab Maintenance Therapy in Newly Diagnosed DLBCL Patients After ASCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04789434	Population
343	NCT06122493	Ruijin H. 2023 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Optimization of Treatment Strategy for Unresectable cN3 Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06122493	Studientyp
344	NCT05675813	Ruijin H. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Genotype-guided Treatment in Newly Diagnosed PTCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675813	Population
345	NCT06573398	Ruijin H. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy With Sequential Chemotherapy Combined With PD-1 Inhibitor and Thymalfasin for BRPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06573398	Population
346	NCT04799314	Ruijin H. . ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitor Tislelizumab Maintenance Therapy in R/R DLBCL Patients After ASCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04799314	Population
347	NCT05580354	Ruijin H. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of BCG Combined With Tislelizumab for BCG-untreated Patients With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05580354	Population
348	NCT04705129	Ruijin H. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With Tislelizumab in the Treatment of r/r PMBCL and EBV+ DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04705129	Population
349	NCT05366829	Rutgers TSUoNJ. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Consolidation After Liver-Directed Therapy for Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05366829	Population
350	NCT05965102	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2023 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Tirellizumab Combined With Chemotherapy Monotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965102	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
351	NCT04770207	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Intra-tumor Injection of Drug-eluting Microspheres With Multiple Drugs. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770207	Studientyp
352	NCT04599777	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2022 Okt 13. ClinicalTrials.gov: TACE Combined With Sorafenib and Tislelizumab for Advanced HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04599777	Population
353	NCT05375734	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2022 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Phase II, Single-arm Exploratory Clinical Study of Tislelizumab Combined With Anlotinib in the Treatment of Advanced Pulmonary Pleomorphic Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05375734	Population
354	NCT05811793	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2023 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SCAI of Bevacizumab Combined With IC of Tislelizumab in the Treatment of Recurrent Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05811793	Population
355	NCT05409417	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2022 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Exploratory Study on Combined Conversion Immunotherapy for Liver Metastasis of MSS Type Initial Unresectable Colorectal Cancer Based on Gene Status. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05409417	Population
356	NCT04381741	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2023 Feb 6. ClinicalTrials.gov: CD19 CAR-T Expressing IL7 and CCL19 Combined With PD1 mAb for Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04381741	Population
357	NCT05823311	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib, Tislelizumab Combined With Gemcitabine and Cisplatin (GPLET) in the Treatment of Advanced Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05823311	Population
358	NCT05532059	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib, Tislelizumab Plus Gemcitabine and Cisplatin (GPLET) in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05532059	Population
359	NCT03732664	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2023 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732664	Studientyp
360	NCT04815408	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2021 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: PD-1 Antibody Combined Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04815408	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
361	NCT06536868	Second Hospital of Shanxi Medical University. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy in ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06536868	Population
362	NCT05253118	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Relapsed or Refractory Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) of the Central Nervous System (CNS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253118	Population
363	NCT04727996	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04727996	Population
364	NCT05185531	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Neoadjuvant Tislelizumab With SBRT in Patients With Resectable Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185531	Population
365	NCT05323890	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2023 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05323890	Population
366	NCT06448169	Shandong University. 2024 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Sensitivity of Neoadjuvant Immunotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06448169	Population
367	NCT04405674	Shanghai CH. 2021 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy With or Without Bevacizumab in TKI-Resistant EGFR-Mutated Non-squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04405674	Studientyp
368	NCT06456138	Shanghai CH. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Trametinib Plus Anlotinib Combined With Tislelizumab in KRAS-mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456138	Population
369	NCT06469060	Shanghai CH. 2024 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunochemotherapy for Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06469060	Population
370	NCT05536102	Shanghai General Hospital SJTUSoM. 2023 Mrz 09. ClinicalTrials.gov: The Effectiveness and Safety of XELOX and Tislelizumab + PLD for Resectable Gastric Cancer (LidingStudy). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05536102	Population
371	NCT05505877	Shanghai Gopherwood Biotech Co. L. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Phase I/IIa Study of BR790 in Combination With Tislelizumab in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05505877	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
372	NCT05906524	Shanghai Kanda Biotechnology Co. L. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: KD6001 in Combination With Anti-PD-1 Antibody- ^a Bevacizumab in Patients With Advanced HCC and Other Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05906524	Population
373	NCT04814069	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University. 2021 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase II Trial of Post-operative Concurrent Chemoradiotherapy Using Weekly Cisplatin With Tislelizumab for Patients With High-risk Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The POTENTIAL Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04814069	Population
374	NCT04542369	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2023 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of PD-1inhibitor (Tislelizumab) Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04542369	Population
375	NCT04850157	Shanghai ZH. 2021 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With IMRT Neoadjuvant Treatment for Resectable Hepatocellular Carcinoma With PVTT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04850157	Population
376	NCT04639284	Shanghai ZH. 2021 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Anti-angiogenic Agents Plus Anti-PD-1 Antibodies for uHCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639284	Population
377	NCT05008861	Shanghai ZH. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Gut Microbiota Reconstruction for NSCLC Immunotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008861	Intervention
378	NCT05316246	Shanghai ZH. 2022 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of BV With Tislelizumab for the Treatment of CD30+ Relapsed/Refractory NK/T-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05316246	Population
379	NCT04973306	Shanghai ZH. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunotherapy Plus CRT Versus Neoadjuvant CRT for Locally Advanced Resectable ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973306	Population
380	NCT05023109	Shanghai ZH. 2023 Aug 15. ClinicalTrials.gov: GP Chemotherapy in Combination With Anti-PD-1 and Anti-TIGIT in Unresectable Advanced BTC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05023109	Population
381	NCT05156788	Shanghai ZH. 2023 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab (Anti PD-1), Lenvatinib and GEMOX Transformation in the Treatment of Potentially Resectable, Locally Advanced Biliary Tract Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05156788	Population
382	NCT05807542	Shanghai ZH. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy in Patients With Locally Advanced ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05807542	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
383	NCT04799548	Shanghai ZH. 2024 Mai 23. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of TACE Plus PD-1 Antibody in the Locally Advanced Stomach Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04799548	Intervention
384	NCT06530784	Shanghai ZH. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With PD-1 Antibody and Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06530784	Population
385	NCT05143099	Shanghai ZH. 2023 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Tislelizumab Combined With Cetuximab and Irinotecan in the Treatment of Recurrent, Refractory mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05143099	Population
386	NCT05278351	Shanghai ZH. 2023 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Cetuximab and Irinotecan vs Third-line Standard-of-care in Refractory mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05278351	Population
387	NCT05189730	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2022 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Selected Chemotherapy Combined Immunotherapy Treated High Risk Patient After NCRT in Resected Locally Advanced ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05189730	Population
388	NCT05394233	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2022 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab +Bevacizumab+pc for Untreated EGFR+ and High PD-L1 Non-squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05394233	Population
389	NCT05520814	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitors Plus Chemoradiotherapy for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: an Open-label Single-arm, Phase II Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520814	Population
390	NCT04914390	Sichuan Provincial PH. 2024 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Anlotinib Combined With Tislelizumab and AT in the Neoadjuvant Treatment of Triple-negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914390	Population
391	NCT05900921	Sichuan University. 2023 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Trilaciclib Prior to Chemotherapy Plus Tislelizumab as 1L Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05900921	Intervention
392	NCT06344156	Sichuan University. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Neoantigen Vaccine Plus Anti-PD1 and Chemotherapy as an Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06344156	Population
393	NCT06446726	Sichuan University. 2024 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Low-dose Radiation Combined With Neoadjuvant Immunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06446726	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
394	NCT06349837	Sichuan University. 2024 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of LDRT Plus Concurrent Partial SBRT and Tislelizumab in Patients With Bulky Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06349837	Population
395	NCT05604560	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Neoadjuvant Study of Tislelizumab and SX-682 for Resectable Pancreas Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05604560	Population
396	NCT05972655	Sir Run Run Shaw Hospital. 2024 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Nodes-sparing Short-course Radiation Combined With CAPOX and Tislelizumab for MSS Middle and Low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05972655	Population
397	NCT06507371	Sir Run Run Shaw Hospital. 2024 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Node-sparing Short-Course Radiation Combined With CAPOX and Tislelizumab for MSS Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06507371	Population
398	NCT05207709	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2023 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Ribociclib vs. Palbociclib in Patients With Advanced Breast Cancer Within the HER2-Enriched Intrinsic Subtype. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05207709	Population
399	NCT04802876	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2023 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802876	Studententyp
400	NCT05277675	Southwest Hospital C. 2022 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Radiofrequency Ablation Plus Systematic Neoadjuvant Therapy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma (RANT Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05277675	Population
401	NCT05502250	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2024 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab, Gemcitabine and Cisplatin for R/R Hodgkin Lymphoma Followed by Tislelizumab Consolidation in Patients in Metabolic Complete Remission. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05502250	Population
402	NCT05546619	Sulai L. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Research on Effectiveness and Safety of the Treatment, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Combined With Tislelizumab and Targeted Therapy, That is Used for High-risk Hepatocellular Carcinoma After R0 Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05546619	Population
403	NCT04501523	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Phase II Trial Using ctDNA to Initiate Post-operation Boost Therapy After NAC in TNBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04501523	Population
404	NCT05475613	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Downstaging Protocol Containing Immunotherapy for HCC Beyond the Milan Criteria Before Liver Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05475613	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
405	NCT05941338	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Trelizumab in Combination With Carboplatin and Albumin-binding Paclitaxel for Neoadjuvant Therapy in HNSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05941338	Population
406	NCT06130332	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tirellizumab Combined With Chemotherapy for Early Oral Squamous Cell Carcinoma(HNC-SYSU-004). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06130332	Population
407	NCT06364904	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 15. ClinicalTrials.gov: An Phase III Study, Multicenter, Randomized Controlled Trail to Determine the Safety and Efficacy of the Combination of Tislelizumab With Cisplatin and Gemcitabine, With or Without Trilaciclib for Patients With Untreated Unresectable and Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364904	Population
408	NCT06364956	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Trail of Neoadjuvant of Tislelizumab Combined With Palbociclib in Patients With Platinum-refractory Bladder Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364956	Population
409	NCT06366945	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Trelizumab in Combination With Carboplatin and Polymeric Micellar Paclitaxel for Neoadjuvant Therapy in cN+ HNSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06366945	Population
410	NCT06323369	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Surgery Versus Up-front Surgery in Resectable Clinically Node-negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06323369	Population
411	NCT05582265	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Surgery Versus Up-front Surgery in Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (REDUCTION-I). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582265	Population
412	NCT05724329	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tislelizumab in Combination With Dasatinib and Quercetin in Resectable HNSCC (COIS-01). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05724329	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
413	NCT04843267	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Multi-center, Non-randomized, Open-label Phase II Clinical Study on the Treatment of Newly Diagnosed Advanced Hodgkin's Lymphoma With PD-1 Antibody (Tislelizumab) Combined With AVD Regimen (Doxorubicin, Vindesine, Dacarbazine) Under the Guidance of PET/CT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04843267	Population
414	NCT04833257	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy of GP Chemotherapy Combined With Tislelizumab in Locoregionally Advanced NPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04833257	Population
415	NCT04989855	Sun Yat-sen University. 2021 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Fruquintinib Plus PD-1 Antibody in pMMR / MSS Locally Advanced Rectal Cancer (LARC) With High Immune Score. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989855	Population
416	NCT05207904	Sun Yat-sen University. 2022 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC With Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05207904	Studientyp
417	NCT04615143	Sun Yat-sen University. 2022 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab or Tislelizumab Combined With Lenvatinib Neo-adjuvant Treatment for Resectable RHCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04615143	Population
418	NCT05342792	Sun Yat-sen University. 2022 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Metronomic Capecitabine With or Without PD-1 Antibody as Adjuvant Therapy in High-risk Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05342792	Population
419	NCT05464433	Sun Yat-sen University. 2022 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Mitoxantrone Hydrochloride Liposome in Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464433	Population
420	NCT04652440	Sun Yat-sen University. 2023 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Ablation Combined With PD-1 in HCC: Phase II Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04652440	Population
421	NCT05847764	Sun Yat-sen University. 2023 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Disitamab Vedotin Combined Therapy for Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With HER2 Alterations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05847764	Studientyp
422	NCT04507217	Sun Yat-sen University. 2023 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Pemetrexed/ Carboplatin in Patients With Brain Metastases of Non-squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04507217	Studientyp
423	NCT05520619	Sun Yat-sen University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Combination of Tislelizumab and Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer (EC-CRT-002). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520619	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
424	NCT05468242	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy Plus Tislelizumab ± Bevacizumab and Definitive Concurrent Chemoradiation Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468242	Intervention
425	NCT05319574	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 16. ClinicalTrials.gov: SBRT Followed by Neoadjuvant Immunochemotherapy in Resectable Stage II to III Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05319574	Population
426	NCT06262581	Sun Yat-sen University. 2024 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tislelizumab (BGB-A317) for dMMR/MSI-H Non-late Stage CRC Patients Before Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06262581	Population
427	NCT05211232	Sun Yat-sen University. 2024 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant and Adjuvant Tislelizumab for Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05211232	Population
428	NCT06451211	Sun Yat-sen University. 2024 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunotherapy Plus Chemotherapy in Borrmann Type 4 and Large Type 3 Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06451211	Population
429	NCT06467799	Sun Yat-sen University. 2024 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant HAIC and PD-1 Plus Adjuvant PD-1 for High-risk Recurrent HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06467799	Population
430	NCT05690035	Sun Yat-sen University. 2024 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Fruquintinib for Metastatic pMMR/MSS Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05690035	Population
431	NCT06550921	Sun Yat-sen University. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Ablation of Oligometastasis Combined With Lenvatinib and PD-1 Inhibitor for Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06550921	Population
432	NCT06139419	Sun Yat-sen University. 2024 Sep 5. ClinicalTrials.gov: The Impact of Thymosin α -1 on the Efficacy of Concurrent Chemoradiotherapy Followed by Immunotherapy Consolidation for Locally Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06139419	Intervention
433	NCT06520683	Sun Yat-sen University. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Adjuvant PD-1 Blockade for High-risk Stage-II dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06520683	Population
434	NCT06614231	Sun Yat-sen University. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tislelizumab Combined with Chemotherapy for Initially Unresectable Stage IIIA/N2 Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06614231	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
435	NCT06644430	Sun Yat-sen University. 2024 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Ablation of Pulmonary Oligometastasis Combined With System for Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06644430	Population
436	NCT04562311	Sun Yat-sen University. 202 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Chidamide With Immunotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04562311	Population
437	NCT06333561	Sun Yat-sen University. 2024 Okt 15. ClinicalTrials.gov: HAIC Combined With Lenvatinib and PD-1 Inhibitor in Infiltrative Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06333561	Population
438	NCT04627012	Sun Yat-sen University. 2024 Mrz 06. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Combined Anti-PD1 Antibody for the Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04627012	Population
439	NCT06323382	Sun Yat-sen University. 2024 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Locoregional Therapy Combined With Bevacizumab and PD1/L1 Inhibitor in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06323382	Population
440	NCT05573282	Sun Yat-sen University. 2022 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Observation Study of Sequential Regorafenib Plus ICIs After HAIC for Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05573282	Population
441	NCT05578287	Sun Yat-sen University. 2023 Dez 07. ClinicalTrials.gov: RC48 Plus Tislelizumab, Low-dose Capecitabine and Celecoxib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05578287	Population
442	NCT06622031	Sun Yat-sen University. 2024 Okt 03. ClinicalTrials.gov: TIPS Combined With Lenvatinib and PD-1 Inhibitor for Advanced HCC With Main Trunk PVTT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06622031	Population
443	NCT06475755	Tang-Du H. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant/Adjuvant Tislelizumab Combined With Anlotinib and Platinum Doublet Chemotherapy With Resectable NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06475755	Population
444	NCT06497010	The Affiliated Hospital Of Guizhou Medical University. 2024 Aug 1. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Study of Individualized Neo-antigen mRNA Cancer Vaccine InnoPCV in Advanced Solid Tumor Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06497010	Population
445	NCT06357598	The Affiliated Hospital of Qingdao University. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Preoperative Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy for Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06357598	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
446	NCT06647680	The Affiliated Hospital of Qingdao University. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemotherapy and PD-1 Inhibitor for Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06647680	Population
447	NCT05687357	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2023 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Pre-operative CRT Versus SOC for Locally Advanced G/GEJ Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05687357	Intervention
448	NCT05758389	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined APF Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05758389	Population
449	NCT05634564	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2022 Dez 05. ClinicalTrials.gov: Concurrent Chemoradiotherapy Combined With Immunotherapy in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05634564	Population
450	NCT05247996	The Central Hospital of Lishui City. 2022 Feb 21. ClinicalTrials.gov: TACE Combined With "Target Immune" Therapy for First-line Treatment in the Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05247996	Population
451	NCT06356675	The First Affiliated Hospital GUoTCM. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: A Single-arm Pilot Study of Tislelizumab Combined With Anlotinib in Patients With Advanced NSCLC With Driver-negative After Progression to Immunotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356675	Intervention
452	NCT06356701	The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Tumor Nutritional Therapy in the First-line Treatment of Stage IV NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356701	Intervention
453	NCT04539444	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2021 Aug 2. ClinicalTrials.gov: A Study of CD19/22 CART Cells Combined With PD-1 Inhibitor in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04539444	Population
454	NCT06387056	The First Affiliated Hospital of Xiamen University. 2024 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Genomic Biomarker-guided Neoadjuvant Therapy for Prostate Cancer (SEGNO). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06387056	Population
455	NCT05547828	The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab and Nab-paclitaxel Combined With Low-dose Radiotherapy in Patients With Stage IVb Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05547828	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
456	NCT05231850	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Tislelizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Stage II and Stage III Colon Cancer and dMMR/MSI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05231850	Population
457	NCT05350917	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab Combined With DisitamabVedotin and Pyrotinib Maleate in HER2-positive or Mutated Advanced Colorectal Cancer Who Failed Standard Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05350917	Population
458	NCT05058560	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Addition to BACE in Patients With NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05058560	Intervention
459	NCT04819971	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2023 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Study of Perioperative Chemotherapy Combined With Tislelizumab and Trastuzumab in the Treatment of GC/EGC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04819971	Intervention
460	NCT05841134	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2023 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy (CAPOX) in the Perioperative Treatment of MSI-H/dMMR Stage II or III Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05841134	Population
461	NCT05286957	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2023 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: MRD-guided Adjuvant Tislelizumab and Chemotherapy in Resected Stage IIA-III B NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05286957	Population
462	NCT04866836	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab Combined With Radiotherapy as the Second-line Treatment of Advanced Biliary Malignant Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866836	Population
463	NCT04963088	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2021 Jul 15. ClinicalTrials.gov: TISLELIZUMAB Combined With Anlotinib and Chemotherapy(XELOX) in the Treatment of Advanced Gastric Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04963088	Intervention
464	NCT05469061	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy for Conversion Therapy of Locally Nonresectable ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05469061	Studientyp
465	NCT06394791	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of The Efficacy And Safety of PD-1 + IL-2 Combined With Capox Treatment After Loop Colostomy Surgery in Left-sided Colorectal Cancer Patients Complicating Acute Obstruction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06394791	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
466	NCT06504875	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Application of PD-1 Monoclonal Antibody in Combination With IL-2 and CapeOX in Organ Preservation Therapy for Ultra-Low Localized Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06504875	Population
467	NCT06504901	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Efficacy and Safety of PD-1 Monoclonal Antibody in Combination With rhG-CSF, IL-2, and CapeOX in Initially Resectable Synchronous Colorectal Liver Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06504901	Population
468	NCT05493683	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Disitamab Vedotin Combined With Tislelizumab in Advanced HER2 Positive Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05493683	Population
469	NCT04570410	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Dez 09. ClinicalTrials.gov: Primary Excision Combined With Preoperative Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Oligometastasis of Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04570410	Population
470	NCT05291052	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Tisleizumab Combined With Lenvatinib and XELOX Regimen (Oxaliplatin Combined With Capecitabine) in the First-line Treatment of Advanced and Unresectable Biliary Tract Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05291052	Population
471	NCT04906044	The First Hospital of Jilin University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Total Neoadjuvant Treatment Plus PD-1 in Mid-Low Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04906044	Population
472	NCT06581497	The First People's Hospital of Neijiang. 2024 Sep 3. ClinicalTrials.gov: ICIs With and Without MWA in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06581497	Population
473	NCT05420584	The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. 2023 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Arterial Embolization Chemotherapy Combined PD-1 Inhibitor for Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420584	Population
474	NCT05957016	Third Military Medical University. 2023 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant CIETAI With Concurrent Chemoradiotherapy in Local Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05957016	Population
475	NCT04834986	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Lenvatinib for Perioperative Treatment of Resectable Primary Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04834986	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
476	NCT04969029	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2021 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy for Colon Cancer With MSI-H or POLE/ POLD1 Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04969029	Population
477	NCT05392686	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Mai 26. ClinicalTrials.gov: PD1 and PARP for Maintenance Therapy in NSLLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05392686	Intervention
478	NCT05449483	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Conversion of Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05449483	Studentyp
479	NCT05273814	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Study of Chemotherapy and PD-1 Inhibitor Combination With Anti-angiogenesis to Treat Elderly Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05273814	Studentyp
480	NCT05519410	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Sintilimab Combined With Lenvatinib Versus HAIC for Perioperative Treatment of Resectable Primary Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05519410	Population
481	NCT05036798	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab+Lenvatinib+Gemox Regiment for Potentially Resectable Locally Advanced Malignant Tumors of Biliary System. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05036798	Population
482	NCT05620498	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Lenvatinib and GEMOX Versus Tislelizumab Combined With GEMOX in Conversion Therapy of ICC and GBC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05620498	Population
483	NCT05807776	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2023 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Monotherapy or Combined With Lenvatinib as Neoadjuvant Therapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05807776	Population
484	NCT06560528	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2024 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Disitamab Vedotin Combined With Tislelizumab and Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer With HER2 Overexpression. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06560528	Population
485	NCT05595590	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy With Tislelizumab in Patients With Recurrent Head & Neck Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05595590	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
486	NCT06061146	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2023 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Concurrent Chemoradiation in Older With ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06061146	Intervention
487	NCT05328336	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Perioperative Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel for Muscle-invasive Urothelial Bladder Cancer: A Multicenter Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05328336	Population
488	NCT05418309	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Tilelizumab Combined With Nab-Paclitaxel for High-Risk Non-Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma Which is Not Completely Resectable: a Multi-center Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05418309	Population
489	NCT05485883	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Lenvatinib in Stage III-IV RCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05485883	Population
490	NCT05495724	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Disitamab Vedotin Combined With Tislelizumab for Her2 Overexpressing High-Risk Non-Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma Which is Not Completely Resectable. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05495724	Population
491	NCT04730219	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Perioperative Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04730219	Population
492	NCT05837806	Tianjin Medical University Second Hospital. 2023 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Disitamab-vedotin as Neoadjuvant Therapy for HER2-positive High-risk Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05837806	Population
493	NCT04730232	Tianjin Medical University Second Hospital. 2021 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Tilelizumab Combined With Nab-Paclitaxel for High-Risk Non-Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma Which is Not Completely Resectable. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04730232	Population
494	NCT05717738	Tongji H. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Combined TACE, TKI/Anti-VEGF and ICIs as Conversion Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma (CCGLC-008). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05717738	Population
495	NCT05044871	Tongji H. 2022 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Biomarker-driven Targeted Therapy in Patients With Recurrent Platinum-resistant Epithelial Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05044871	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
496	NCT05582031	Translational Research iO. 2023 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Regorafenib With Tislelizumab in Patients With Selected Mismatch Repair-Proficient/Microsatellite Stable Cancers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582031	Population
497	NCT05622071	UNICANCER. 2024 Okt 01. ClinicalTrials.gov: Testing Immunotherapy for Patients With Liver Cancer and Moderately Altered Liver Functions. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05622071	Population
498	NCT05627115	University College L. 2023 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Response Adapted Incorporation of Tislelizumab Into the Front-line Treatment of Older Patients With Hodgkin LYmphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05627115	Population
499	NCT06167785	University Health Network T. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Zanubrutinib and Tislelizumab in Progressive Lymphoma Post CAR-T. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06167785	Population
500	NCT05526924	University of Chicago. 2023 Okt 06. ClinicalTrials.gov: Dosing Study of Radiation Combined With Tislelizumab and Pamiparib in Patients With Previously Treated Head and Neck Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526924	Population
501	NCT04837859	University of Cologne. 2024 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Individualized Immunotherapy in Early-Stage Unfavorable Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04837859	Population
502	NCT05533892	Wan-Guang Z. 2023 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Nocardia Rubra Cell Wall Skeleton (N-CWS) Plus HAIC, Lenvatinib and Tislelizumab in Treating Patients With Advanced HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05533892	Population
503	NCT05713994	Wan-Guang Z. 2023 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Combined HAIC, TKI/Anti-VEGF and ICIs as Conversion Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (CCGLC-001). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05713994	Population
504	NCT05241132	Wei X. 2022 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in the Treatment of Bone Metastases of Unknown Primary. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05241132	Population
505	NCT05862168	Weijia Fang MD. 2023 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Treatment of Tislelizumab Combined Chemotherapy for Locally Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma : A Single-arm, Prospective, Phase II Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05862168	Population
506	NCT05582278	Wen L. 2022 Okt 17. ClinicalTrials.gov: HAIC+Lenvatinib+Tislelizumab vs D-TACE+Lenvatinib+Tislelizumab for Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05582278	Population
507	NCT04865705	West CH. 2021 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemotherapy and Tislelizumab in Stage III (TNM-IIIa,IIIb) Non-small-cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04865705	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
508	NCT06132698	West CH. 2023 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Immune Checkpoint Inhibitors Intrathecal Injection in Patients With Leptomeningeal Metastases in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06132698	Population
509	NCT06266871	West CH. 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: SOX Combined With Tislelizumab and LDRT for Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06266871	Intervention
510	NCT06494189	West CH. 2024 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Low-dose Radiotherapy Plus Tislelizumab in Combination With Afatinib for Neoadjuvant Treatment of Surgically Resectable Head and Neck Squamous Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06494189	Population
511	NCT05516589	West CH. 2023 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemotherapy, Tislelizumab With Afatinib for HNSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05516589	Population
512	NCT05517330	West CH. 2023 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tislelizumab With Afatinib for Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05517330	Population
513	NCT05659186	West CH. 2022 Dez 21. ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitor and Anlotinib Combined With Multimodal Radiotherapy in Recurrent or Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05659186	Population
514	NCT04631731	Western Sydney Local Health District. 2023 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04631731	Endpunkte
515	NCT05477264	Won SK. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Concurrent Tislelizumab and Radiotherapy in Newly Diagnosed Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477264	Population
516	NCT05721651	Wu J. 2023 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Fruquintinib in Combination With PD-1 Inhibitors as First-line Maintenance Therapy for Advanced HER-2 Negative Gastric Cancer: a Single-arm, Prospective, Exploratory Clinical Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05721651	Studientyp
517	NCT04890392	Wuhan Union Hospital C. 2021 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With S-1 Plus Oxaliplatin as a Neoadjuvant Treatment in Patients With GC/GEJC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04890392	Studientyp
518	NCT05861635	Wuhan Union Hospital C. 2023 Mai 17. ClinicalTrials.gov: The Study of Vidicizumab Combined With Trelizumab in the Treatment of Breast Cancer With Low HER2 Expression. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05861635	Population
519	NCT06134193	Wuhan Union Hospital C. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy of HAIC, Surufatinib and Tislelizumab for Unresectable or Metastatic Biliary Tract Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06134193	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
520	NCT04776590	Wuhan Union Hospital C. 2024 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Chemoradiotherapy Plus Immunotherapy Followed by Surgery for Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04776590	Studientyp
521	NCT06235918	Xiang L. 2024 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tislelizumab Plus Chemotherapy for Resectable Locally-advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06235918	Population
522	NCT06383780	XIANG YANQUN. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With GP or TPC Regimen for the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma With Bone Metastasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06383780	Population
523	NCT06374901	Xiangdong C. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Neoadjuvant Chemotherapy Used in the Perioperative Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06374901	Population
524	NCT05508399	Xijing H. 2024 Mrz 06. ClinicalTrials.gov: Biomarker Analysis of Tislelizumab Combined With Chemotherapy for Perioperative Treatment of G/GEJ Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05508399	Studientyp
525	NCT05507658	Xijing H. 2024 Mrz 05. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With XELOX as Neoadjuvant Therapy for G/GEJ Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05507658	Studientyp
526	NCT05058755	Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. 2024 Mrz 04. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined Treatment in Refractory Extranodal NK/T-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05058755	Population
527	NCT05754203	Xinqiao Hospital of Chongqing. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Super-hyperfractionation Pulse Radiotherapy Combined With ICIs for Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05754203	Studientyp
528	NCT06607926	Xuanwu Hospital B. 2024 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant With Tα1 Plus Immuno-chemotherapy for Resectable NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06607926	Population
529	NCT06130007	Xuekui L. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Single-arm Phase II Clinical Trial of Tislelizumab Combined With Platinum Doublet Neoadjuvant Therapy to Improve Mandibular Preservation in Resectable Locally Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06130007	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
530	NCT06598527	Yang H. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Tislelizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Versus Tislelizumab Plus Platinum-based Chemotherapy As Neoadjuvant Therapy in Patients with Resectable Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer: a Phase III, Randomized, Multicenter, Prospective Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06598527	Population
531	NCT05360277	Yanhong D. 2023 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Maintenance Tislelizumab + Capecitabine to Treat Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05360277	Population
532	NCT05844371	Yixing PH. 2023 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients With Lymph Node Positive Gastric Cancer After Surgery. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05844371	Population
533	NCT05588219	Yong Zhang MD. 2023 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05588219	Population
534	NCT06017583	Yong Zhang MD. 2023 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemotherapy With PD-1 Inhibitors Combined With SIB-IMRT in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06017583	Population
535	NCT05270889	Yonsei University. 2022 Mrz 08. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tislelizumab in Combination With Zanidatamab as a 2nd Line in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer in K-Umbrella Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270889	Population
536	NCT05290116	Yunfei Y. 2022 Aug 5. ClinicalTrials.gov: HAIC Combined With Tislelizumab and Apatinib for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05290116	Population
537	NCT05535998	Yunfei Y. 2022 Sep 10. ClinicalTrials.gov: TACE-HAIC Combined With TKIs and Immunotherapy Versus TACE Alone for Hepatocellular Carcinoma With PVTT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05535998	Population
538	NCT06194695	Ze-yang Ding MD. 2024 Jan 9. ClinicalTrials.gov: DEB-TACE, Lenvatinib and Anti-PD(L)1 Antibody as Conversion Therapy for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06194695	Population
539	NCT04860674	Zhejiang CH. 2021 Apr 27. ClinicalTrials.gov: A Prospective Study of PD-1 Inhibitor Combined With ICE in the Treatment of Relapsed/Refractory Gray Area Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04860674	Population
540	NCT05247619	Zhejiang CH. 2022 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study to Explore the Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05247619	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
541	NCT05528367	Zhejiang CH. 2022 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Chemoradiation in Patients With Unresectable Gastric Cancer or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05528367	Studientyp
542	NCT05896059	Zhejiang CH. 2023 Jun 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Anlotinib as Maintenance Therapy for ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05896059	Population
543	NCT05963087	Zhejiang CH. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Cetuximab in Combination With Dabrafenib and Tislelizumab in BRAF Mutated Treatment of Advanced Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05963087	Population
544	NCT05920863	Zhejiang CH. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Combined With Tislelizumab and TACE Applied as Neoadjuvant Regimen for the Patients of CNLC Stage IB and IIA Hepatocellular Carcinoma With High-risk Recurrence Factors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05920863	Population
545	NCT06031597	Zhejiang CH. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Combined With ICIs as Treatment for LA-NSCLC After Failing Induction Immunochemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06031597	Studientyp
546	NCT05228496	Zhejiang CH. 2023 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Maintenance Therapy for ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05228496	Population
547	NCT05557578	Zhejiang CH. 2023 Nov 2. ClinicalTrials.gov: GOT Applied as Neoadjuvant Regimen for Patients of Resectable ICC With High-risk Factors of Recurrence. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05557578	Population
548	NCT06538896	Zhejiang CH. 2024 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel as First Line Treatment for Patients of Triple-negative Breast Cancer (TNBC) With Bone Metastasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06538896	Population
549	NCT05160727	Zhejiang CH. 2021 Dez. 20. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy Combined With Tislelizumab and Irinotecan in MSS/pMMR Recurrence and Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05160727	Population
550	NCT05652192	Zhejiang CH. 2022 Dez 15. ClinicalTrials.gov: SBRT Combined With Chemotherapy and Tislelizumab in Metastatic NPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05652192	Population
551	NCT04981665	Zhejiang University. 2022 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate TACE Sequential Tislelizumab as Adjuvant Therapy in Participants With HCC at High Risk of Recurrence After Curative Resection. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04981665	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
552	NCT05325528	Zhejiang University. 2023 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab in Combination With SOX for the Treatment of Gastric Cancer With Liver Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05325528	Population
553	NCT06261138	Zhejiang University. 2024 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Survival Analysis: TACE vs. Combination Therapy in HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06261138	Population
554	NCT06280313	Zhiyong H. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Impact of Splenectomy on the Efficacy of Targeted Therapy and Immunotherapy in Unresectable HCC Patients With Cirrhotic Portal Hypertension. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06280313	Population
555	NCT04975932	Zhongda H. 2023 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of TACE in Combination With ICIs for HCC: a Real-world Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975932	Population
556	NCT05332821	Zhongda H. 2022 Dez 29. ClinicalTrials.gov: TACE in Combination With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Molecular Target Therapies for Advanced HCC (CHANCE2201). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05332821	Population
557	NCT05332496	Zhongda H. 2022 Dez 29. ClinicalTrials.gov: TACE in Combination With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Molecular Target Therapies for Intermediate HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05332496	Population
558	NCT04652492	Zhongda H. 2020 Dez 03. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With TACE in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04652492	Population
559	NCT05245760	Zhonglin H. 2022 Nov 8. ClinicalTrials.gov: ChemoRadiation And Tislelizumab for Esophageal/EGJ Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05245760	Studientyp
560	NCT06363708	Zhongnan H. 2024 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy as a Neoadjuvant Treatment for Advanced Endometrial Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06363708	Population
561	NCT05981157	Zhongshan People's Hospital GC. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Anrotinib and Tirelizumab in First-line Treatment of RM-NPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05981157	Population
562	NCT04310943	Zhou C. 2024 Mrz 06. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Bevacizumab and Albumin Paclitaxel in Lung Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04310943	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
563	2007-005446-20	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2008 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'imipénème en association avec l'amikacine sur l'évolution des pneumonies acquises sous ventilation mécanique à ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005446-20	Population
564	2017-003700-44	BeiGene L. 2018 Jun 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label Study of BGB-A317 in Patients with Relapsed or Refractory Mature T- and NK-cell Neoplasms. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003700-44	Studientyp
565	2017-002423-19	BeiGene L. 2018 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of BGB-A317 versus Sorafenib as First-Line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002423-19	Population
566	2018-000265-37	BeiGene L. 2018 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1-2 Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Antitumor Activity of Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody BGB-A333 Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000265-37	Studientyp
567	2018-000312-24	BeiGene L. 2019 Apr 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) plus Platinum and Fluoropyrimidine Versus Placebo plus Platinum a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000312-24	Population
568	2018-000587-28	BeiGene L. 2019 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000587-28	Population
569	2019-002554-23	BeiGene L. 2020 Dez 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Long-term Extension Study of Tislelizumab-Containing Treatment and/or Pamiparib-Containing Treatment in Patients With Advanced Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002554-23	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
570	2020-004657-77	BeiGene L. 2021 Apr 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 Study Investigating Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Combined With or Without Anti-TIGIT Monoclonal Antibody BGB-A1217 in Patients With Previousl... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004657-77	Population
571	2020-004658-32	BeiGene L. 2021 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Compare the Efficacy of Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Plus Anti-TIGIT Monoclonal Antibody BGB-A... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004658-32	Population
572	2020-004985-21	BeiGene L. 2021 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, a... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004985-21	Intervention
573	2020-004656-14	BeiGene L. 2021 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3, Randomized, Open-Label Study to Compare Ociperlimab (BGB-A1217) Plus Tislelizumab (BGB-A317) Plus Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) Followed by Ociperlimab Plus Tislelizumab or Tislelizu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004656-14	Population
574	2021-001075-17	BeiGene L. 2022 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: AdvanTIG-205: A Phase 2, Randomized, Double-blind Study of Ociperlimab (BGB-A1217) and Tislelizumab With Chemotherapy in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Sensitiz... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001075-17	Population
575	2022-001779-15	BeiGene L. 2022 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study of Tislelizumab in Combination With Sitravatinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer That Progressed on or After Platinum-Based Che... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001779-15	Population
576	2017-003983-10	BeiGene Ltd.. 2018 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody BGB-A317 in Patients with Previously Treated Hepatocellular U... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003983-10	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
577	2018-000245-39	BeiGene Ltd.. 2018 Jun 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who H... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000245-39	Population
578	2018-001132-22	Celgene Corporation. 2019 Mai 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Blinded, Placebo-controlled Study of Tislelizumab (BGB-A317) Plus Chemoradiotherapy Followed by Tislelizumab Monotherapy in Newly Diagnosed, Stage III Subjects with Locally A... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001132-22	Population
579	2021-002474-99	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM). 2022 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, Open-Label Study of preliminary efficacy of Sitravatinib in Combination with Tislelizumab in Patients with Metastatic Uveal Melanoma with liver metastases. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002474-99	Population
580	2020-004163-12	Hutchison Medipharma Limited. 2021 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase Ib/II Study of Surufatinib in Combination with Tislelizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004163-12	Studientyp
581	2019-002105-22	LYSARC. 2020 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002105-22	Studientyp
582	2020-004129-22	Novartis Pharma AG. 2021 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase Ib/II open-label, multi-center dose escalation study of JDQ443 in patients with advanced solid tumors harboring the KRAS G12C mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004129-22	Studientyp
583	2021-000553-40	Novartis Pharma AG. 2021 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: daNIS-3: An open-label, multi-center, phase II platform study evaluating the efficacy and safety of NIS793 and other new investigational drug combinations with standard of care (SOC) anti-cancer th... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000553-40	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
584	2021-004155-16	Novartis Pharma AG. 2022 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II Dose Finding Study Assessing Safety and Efficacy of [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in Combination with Carboplatin, Etoposide ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004155-16	Population
585	2021-002027-38	SOLTI. 2022 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, multicenter, open-label study of ribociclib vs. palbociclib in patients with advanced hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-Enriched breast cancer - HARMONIA trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002027-38	Population
586	2020-003108-15	UNICANCER. 2022 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentric national phase II trial assessing Tislelizumab in monotherapy for patients with Hepatocellular Carcinoma Child-Pugh B and ALBI grade 1 or 2 liver function Score. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003108-15	Population
587	2018-002492-17	Universität zu Köln. 2019 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre Phase-II-Trial to evaluate the efficacy and safety of zanubrutinib (BGB-3111), a BTK Inhibitor, plus tislelizumab (BGB-A317), a PD-1 Inhibitor, for treatment ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002492-17	Population
588	2021-000296-36	Zymeworks Inc.. 2021 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study of Zanidatamab in Combination with Chemotherapy with or without Tislelizumab in Subjects with HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Gast... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000296-36	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
589	NCT05984342	Affiliated Cancer Hospital of Shantou University Medical College. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Adjuvant Chemotherapy in Combination With Tislelizumab in Lymph Node-Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05984342	Studententyp
590	ChiCTR2300078838	Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with intraperitoneal and intravenous Nab-Paclitaxel plus S-1 oral chemotherapy in the treatment of gastric cancer with peritoneal metastasis: a single group, single-centre, prospective, phase 2 study. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300078838	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
591	ChiCTR2200065583	Affiliated Hospital of Guangdong Medical University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: An exploratory, single-arm study of sequential Stereotactic body radiation therapy with trelizumab for consolidation in early non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065583	Intervention
592	ChiCTR2300076873	Affiliated Hospital of Jiangnan University. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: The synergistic and attenuated mechanism of Xihuang pill in dual immunotherapy after stenting for advanced cholangiocarcinoma (PTIBS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300076873	Population
593	ChiCTR2300077868	Affiliated Hospital of Jiangnan University. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: A multicenter, open-label, phase II clinical trial of chidamide combined with immunotherapy and chemotherapy as second-line treatment for advanced metastatic gastric cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300077868	Intervention
594	ChiCTR2000039022	Affiliated Hospital of Southwest Medical University. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Advanced primary hepatocellular carcinoma treated by radiotherapy combined with tislelizumab: a single arm, single center clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039022	Population
595	ChiCTR2200060484	Affiliated Hospital of Zunyi Medical University. 2024 Mai 21. WHO ICTRP: Application and demonstration of tislelizumab in adjuvant treatment of stage II-IIIa NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200060484	Studientyp
596	ChiCTR2100044313	Affiliated Tumor Hospital of Xinjiang Medical University. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A single-arm, prospective, multi-center phase II clinical study of tislelizumab injection combined with R-CHOP in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044313	Population
597	NCT05990127	Akeso. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: A Study of AK104/Tislelizumab With Chemotherapy as First-line Treatment in PD-L1 TPS < 1% Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05990127	Population
598	NCT05840016	Akeso. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: AK112 in Combination With Chemotherapy in Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05840016	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
599	ChiCTR2200059848	Anhui CH. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A single-arm, prospective, Phase II clinical study of surufatinib in combination with tislelizumab in advanced colorectal cancer after third-line treatment failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200059848	Population
600	NCT05407519	Anhui PH. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Adjuvant Therapy in Participants With HCC at High Risk of Recurrence After Curative Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05407519	Studientyp
601	NCT06408584	Anhui PH. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: Short-course Hypofractionated Radiotherapy in Combination With Raltitrexed and Tislelizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06408584	Population
602	ChiCTR2000033441	Anhui Provincial CH. 2021 Mrz 15. WHO ICTRP: Tislelizumab plus Gemox in relapsed or refractory patients with cHL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033441	Population
603	ChiCTR2400088078	Anhui Provincial CH. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with Renvastinib mesylate capsules and irinotecan liposomes in advanced oesophageal squamous cell carcinoma that has failed first-line immunotherapy combined with chemotherapy: an open-label, single-arm Phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400088078	Population
604	ChiCTR2400090146	Anhui Provincial CH. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Analysis of the safety and efficacy of oxaliplatin - Docetaxel - Tiggiog in combination with Tislelizumab in neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer in a prospective, phase II, multicenter, open, single-arm study (APTHGI-002). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400090146	Studientyp
605	NCT04425070	Antengene Corporation. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: A Study of Evaluating the Safety and Efficacy of ATG-010 Combined With Chemotherapy Sequential With ATG-010 Monotherapy Maintenance in Peripheral T- and NK/T-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04425070	Population
606	ChiCTR2200061816	Army Medical Center. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined with Gemcitabine and Cisplatin in Neoadjuvant Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061816	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
607	ChiCTR2200056854	Army Medical Center of PLA. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of anlotinib combined with tislelizumab in mss colorectal cancer with multiline recurrence or no response: a randomized, controlled, multicenter study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056854	Population
608	ChiCTR2400084419	Army Medical Center of PLA. 2024 Mai 21. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with chemotherapy as neoadjuvant treatment in triple-negative breast cancer: A prospective, single-arm, open-label phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400084419	Population
609	ChiCTR2100054406	Army Specialty Medical Center. 2022 Nov 20. WHO ICTRP: A prospective randomized-controlled phase II clinical study of PD-1 inhibitors combined with statins in the treatment of newly diagnosed driver gene negative advanced or metastatic NSCLC and related mechanisms. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054406	Intervention
610	NCT06206733	AskGene Pharma I. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: ASKB589 in Combination With CAPOX and PD-1 Inhibitor in Patients With Advanced or Metastatic GC/GEJ Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06206733	Population
611	ACTRN12622000207718	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: A study of a chemotherapy regime and tislelizumab in elderly patients with Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000207718	Population
612	ACTRN12622001189718	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: An multi site clinical trial for patients with EBV associated Lymphomas - ALLG NHL36. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001189718	Population
613	NCT05614453	Australia New Zealand Gynaecological Oncology Group. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Sitravatinib for Recurrent/Metastatic Cervical Cancer After Platinum-Based Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05614453	Population
614	NCT06098898	Base Therapeutics (Shanghai) Co. L. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of NK510 to Treat Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06098898	Studientyp
615	NCT06097962	Base Therapeutics (Shanghai) Co. L. 2023 Nov 6. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of NK510 to Treat NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06097962	Studientyp
616	NCT03209973	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab as Monotherapy in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03209973	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
617	NCT03469557	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: BGB A317 in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Adults With Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Esophageal, Gastric, or Gastroesophageal Junction Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03469557	Studientyp
618	NCT02660034	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of BGB-A317 in Combination With BGB-290 in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660034	Studientyp
619	NCT04068519	BeiGene. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Antitumor Activities of Anti-PD-1(Programmed Death-1) Monoclonal Antibody. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068519	Studientyp
620	NCT02407990	BeiGene. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Study of the Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activities of BGB-A317 in Participants With Advanced Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407990	Studientyp
621	NCT03379259	BeiGene. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Study of BGB-A333 Alone and in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379259	Studientyp
622	NCT03432598	BeiGene. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Anti-PD-1 in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment to Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432598	Studientyp
623	NCT04004221	BeiGene. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004221	Population
624	NCT02795182	BeiGene. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02795182	Studientyp
625	NCT03419897	BeiGene. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: Study of BGB-A317 in Participants With Previously Treated Unresectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419897	Population
626	NCT03666143	BeiGene. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: A Phase 1b Study to Assess Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03666143	Studientyp
627	NCT03941873	BeiGene. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: A Study to Investigate Sitravatinib as Monotherapy and in Combination With Tislelizumab in Participants With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941873	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
628	NCT03663205	BeiGene. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Tislelizumab Versus Chemotherapy in Advanced Non-Squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03663205	Population
629	NCT05564338	BeiGene. 2023 Jun 20. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Sitravatinib Plus Tislelizumab or Placebo Plus Tislelizumab Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Participants With Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05564338	Population
630	NCT04693234	BeiGene. 2023 Nov 6. WHO ICTRP: AdvanTIG-202: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Combined With or Without Anti-TIGIT Monoclonal Antibody Ociperlimab (BGB-A1217) in Participants With Previously Treated Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04693234	Population
631	NCT04952597	BeiGene. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: Study of Ociperlimab Plus Tislelizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Untreated Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04952597	Population
632	NCT05644626	BeiGene. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of BGB-B167 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Solid Tumors in Chinese Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05644626	Studientyp
633	NCT04318080	BeiGene. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Tislelizumab in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04318080	Population
634	NCT05494762	BeiGene. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of BGB-B167 Alone and in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05494762	Studientyp
635	NCT03412773	BeiGene. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Phase 3 Study of Tislelizumab Versus Sorafenib in Participants With Unresectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03412773	Population
636	NCT04866017	BeiGene. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: A Study to Compare Ociperlimab Plus Tislelizumab Versus Durvalumab Following Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04866017	Population
637	NCT05116085	BeiGene. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) as Neo-Adjuvant Treatment in Patients With Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05116085	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
638	NCT04948697	BeiGene. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: A Study Investigating the Efficacy and Safety of Ociperlimab and Tislelizumab and BAT1706 Combinations in Patients With Advanced HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04948697	Population
639	NCT03594747	BeiGene. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab in Combination With Chemotherapy Versus Chemotherapy in Advanced Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03594747	Population
640	NCT05461794	BeiGene. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Study To Investigate the Efficacy and Safety of Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Participants With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461794	Population
641	NCT04921358	BeiGene. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Sitravatinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04921358	Population
642	NCT04716634	BeiGene. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Fruquintinib in Participants With Selected Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716634	Studientyp
643	NCT04732494	BeiGene. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: AdvanTIG-203: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Combined With or Without Anti-TIGIT Monoclonal Antibody Ociperlimab (BGB-A1217) in Participants With Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04732494	Population
644	NCT03783442	BeiGene. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783442	Population
645	NCT06091943	BeiGene. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Bioavailability of Tislelizumab Via Subcutaneous Injection in First-Line Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06091943	Studientyp
646	NCT03358875	BeiGene. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: Comparison of Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Antibody BGB-A317 Versus Docetaxel as Treatment in the Second- or Third-line Setting in Participants With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03358875	Population
647	NCT04401800	BeiGene. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: Preliminary Antitumor Activity, Safety and Tolerability of Tislelizumab in Combination With Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04401800	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
648	NCT04276493	BeiGene. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Anti-HER2 Bispecific Antibody ZW25 Activity in Combination With Chemotherapy With/Without Tislelizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04276493	Studientyp
649	NCT04379635	BeiGene. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Comparing the Efficacy and Safety of a New Additional Treatment With Tislelizumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04379635	Population
650	NCT04486391	BeiGene. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Tislelizumab Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486391	Population
651	NCT04005716	BeiGene. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: Study of Platinum Plus Etoposide With or Without BGB-A317 in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04005716	Population
652	NCT04974047	BeiGene. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab in Participants With Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04974047	Studientyp
653	NCT06010303	BeiGene. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: A Study to Evaluate LBL-007 in Combination With Tislelizumab Plus Chemotherapy in Participants With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06010303	Population
654	NCT03967977	BeiGene. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab in Combination With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone for Participants With Urothelial Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03967977	Population
655	NCT05267054	BeiGene. 2024 Jul 15. WHO ICTRP: Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma With Ociperlimab (BGB A1217) in Combination With Tislelizumab (BGB A317) or Rituximab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05267054	Population
656	NCT03924986	BeiGene. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03924986	Population
657	NCT05909904	BeiGene. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05909904	Population
658	NCT05577702	BeiGene. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: Efficacy, Safety, and Pharmacodynamics of Tislelizumab Monotherapy and Multiple Tislelizumab-based Immunotherapy Combinations in Participants With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05577702	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
659	NCT03736889	BeiGene. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: Tislelizumab (Anti-Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) Antibody) in MSI-H or dMMR Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03736889	Studientyp
660	NCT05904496	BeiGene. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: A Study of BGB-30813 Alone or in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05904496	Studientyp
661	NCT05935098	BeiGene. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: A Study of BGB-A3055, Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05935098	Studientyp
662	NCT05014828	BeiGene. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: To Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Selected Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05014828	Studientyp
663	NCT06585488	BeiGene. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A First-in-human Study of BGB-53038, a Pan-KRAS Inhibitor, Alone or in Combinations in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors with KRAS Mutations or Amplification. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06585488	Population
664	NCT06487858	BeiGene. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Study of BGB-R046 as Monotherapy and in Combination With Tislelizumab in Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06487858	Population
665	NCT04746924	BeiGene. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Study of Ociperlimab With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Participants With Untreated Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04746924	Population
666	NCT04282018	BeiGene. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Study of BGB-10188 as Monotherapy, and in Combination With Zanubrutinib, and Tislelizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04282018	Studientyp
667	NCT03777657	BeiGene. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment in Adults With Inoperable, Locally Advanced or Metastatic Gastric, or Gastroesophageal Junction Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777657	Population
668	NCT04047862	BeiGene. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Study of Ociperlimab (BGB-A1217) in Combination with Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047862	Studientyp
669	NCT03957590	BeiGene. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Placebo in Combination With Chemoradiotherapy in Participant With ESCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03957590	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
670	NCT05014815	BeiGene. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Ociperlimab with Tislelizumab and Chemotherapy in Participants with Untreated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05014815	Population
671	NCT03744468	BeiGene. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Study of BGB-A425 and LBL-007 in Combination with Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744468	Studientyp
672	NCT06422520	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A First-in-Human Study of BGB-C354 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06422520	Population
673	NCT06427941	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of BGB-B2033, Alone or in Combination With Tislelizumab, in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06427941	Population
674	NCT05981703	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study Investigating BGB-26808 Alone or in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05981703	Studientyp
675	NCT05609370	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study Investigating the Efficacy and Safety of LBL-007 Plus Tislelizumab in Combination With Bevacizumab Plus Fluoropyrimidine Versus Bevacizumab Plus Fluoropyrimidine in Participants With Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05609370	Population
676	NCT06540066	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study of BGB-B3227 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06540066	Population
677	NCT05635708	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05635708	Population
678	NCT05661955	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Antitumor Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BGB-A445 in Combination With Tislelizumab in Participants With Select Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05661955	Studientyp
679	NCT04649385	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: BGB-15025 Alone and in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649385	Studientyp
680	NCT04170283	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04170283	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
681	NCT06233942	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Study of BG-C9074 as Monotherapy and in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06233942	Studientyp
682	NCT04164199	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab, Pamiparib, and Other Investigational Agents in Participants With Advanced Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04164199	Studientyp
683	NCT04215978	BeiGene. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Safety and Preliminary Effectiveness of BGB-A445 in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04215978	Studientyp
684	EUCTR2017-002423-19-GB	BeiGene L. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: Phase 3 Study of BGB-A317 Versus Sorafenib in Patients with Unresectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002423-19-GB	Population
685	EUCTR2017-003700-44-DE	BeiGene L. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A multi-center, open-label, phase 2 clinical study to evaluate the safety and efficacy of the investigational drug BGB-A317 in patients with T-cell or NK-cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003700-44-DE	Studientyp
686	EUCTR2020-004985-21-FR	BeiGene L. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BGB A1217, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004985-21-FR	Intervention
687	EUCTR2020-004985-21-DE	BeiGene L. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004985-21-DE	Intervention
688	EUCTR2020-004985-21-NL	BeiGene L. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Ociperlimab, an Anti TIGIT Antibody, in Combination With Tislelizumab Compared to Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, PD L1 Selected, and Locally Advanced, Unresectable, or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004985-21-NL	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
689	EUCTR2017-003983-10-GB	BeiGene Ltd.. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Phase 2 study to investigate efficacy, safety and pharmacokinetics of BGB-A317 in patients with inoperable liver cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003983-10-GB	Population
690	EUCTR2017-003983-10-DE	BeiGene Ltd.. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A phase 2 study to investigate efficacy, safety and pharmacokinetics of BGB-A317 in patients with inoperable liver cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003983-10-DE	Population
691	CTIS2023-503996-38-00	BeiGene Ltd.. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Phase 1a/1b Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Antitumor Activity of the DGK ζ Inhibitor BGB-30813, Alone or in Combination With the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab, in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-503996-38-00	Population
692	NCT06059885	Beijing 302 Hospital. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus TKI as Adjuvant Therapy Versus Active Surveillance in Patients With HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06059885	Population
693	ChiCTR2000033599	Beijing BH. 2020 Jun 8. WHO ICTRP: PD-1 monoclonal antibody (tislelizumab) alternative radiotherapy for children with classic Hodgkin's lymphoma: a prospective, one-arm, open-label real-world study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033599	Population
694	ChiCTR2000033625	Beijing BH. 2020 Jun 8. WHO ICTRP: PD-1 monoclonal antibody (tislelizumab) monotherapy or combination regimen for the treatment of extranodal NK/T cell lymphoma in children: a prospective, open-label real-world study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033625	Population
695	NCT05104801	Beijing CH. 2021 Nov 15. WHO ICTRP: Sitravatinib With or Without Tislelizumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05104801	Population
696	ChiCTR2300069552	Beijing CH. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Findeep : A prospective, open, single-arm Phase II clinical study to evaluate the efficacy and predicted biomarker of Tislelizumab combined with chemotherapy for neoadjuvant treatment of stage II-IIIB (N2) NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300069552	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
697	ChiCTR2000040095	Beijing Chaoyang Huanxing Cancer Hospital. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Exploratory clinical study of chemotherapy combined with Immune checkpoint inhibitors for locally advanced and distant metastatic penile cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040095	Population
698	ChiCTR2400083366	Beijing Chest Hospital CMU. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Clinical study of PD-L1/PD-1 monoclonal antibody combination chemotherapy versus chemotherapy alone for neoadjuvant treatment of limited-stage small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400083366	Population
699	NCT06375109	Beijing Chest Hospital CMU. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: PD-L1/PD-1 Inhibitors Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for the Neoadjuvant Treatment of Limited-stage SCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06375109	Studientyp
700	NCT04911517	Beijing FH. 2021 Okt 26. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Tislelizumab Followed by TME for LARC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04911517	Studientyp
701	NCT05845268	Beijing FH. 2023 Mai 8. WHO ICTRP: Total Neoadjuvant Therapy Combined With Tislelizumab for Local Advanced of Middle and Low Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05845268	Population
702	NCT06056804	Beijing FH. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With PD-1 Inhibitor and Thymalfasin for pMMR/MSS Locally Advanced Mid-low Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06056804	Population
703	NCT05245474	Beijing FH. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Neoadjuvant Long-course Chemoradiation Plus PD-1 Blockade for Mid-low Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05245474	Population
704	NCT06312982	Beijing FH. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Series of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With Immunotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: From a Multicenter Phase II Cohort to a Phase III Randomized Controlled Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06312982	Population
705	ChiCTR2300068589	Beijing H. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Prospective study of safety and efficacy of tislelizumab in adjuvant therapy for urothelial carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300068589	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
706	ChiCTR2200063055	Beijing JH. 2023 Apr 12. WHO ICTRP: Safety and efficacy of Tislelizumab in combination with doxorubicin in the first-line treatment of locally advanced or metastatic undifferentiated pleomorphic sarcoma: a prospective, single-arm, phase I study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063055	Population
707	ChiCTR2200065746	Beijing JH. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Clinical study of chidamide combined with tislelizumab in the treatment of advanced osteosarcoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065746	Population
708	ChiCTR2200066635	Beijing Tsinghua Chang Gung Hospital. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Neoadjuvant of Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Surgery in Unresectable Stage III NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200066635	Intervention
709	NCT05611879	Beijing Tsinghua Chang Gung Hospital. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant of Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Surgery in Unresectable Stage III NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05611879	Studientyp
710	DRKS00030733	Berufsgenossenschaft Nahrungsmittel und Gastgewerbe. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Cook - Allergy - Occupational Safety and Health - Allergic skin diseases caused by food in cooks with a focus on proteins of animal origin https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00030733	Population
711	NCT05798533	BGI C. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Neo-T in Treating Patients With Advanced Solid Tumors(GI-NeoT-03). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05798533	Studientyp
712	NCT05400902	Binkui L. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: HAIC Combined With Sintilimab and Bevacizumab for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05400902	Population
713	ChiCTR2100053182	Binzhou Medical University Hospital. 2022 Sep 20. WHO ICTRP: Phase II exploratory study of radiotherapy combined with tislelizumab in the treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053182	Studientyp
714	NCT05120375	Bio-Thera S. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Assessment of Safety and Preliminary Efficacy With BAT6021 in Solid Tumor Patients in China. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05120375	Studientyp
715	NCT06471673	BriaCell Therapeutics Corporation. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: A Study of BRIA-OTS Cellular Immunotherapy in Metastatic Recurrent Breast Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06471673	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
716	JPRN-jRCT2080224621	Bristol-Myers Squibb. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TISLELIZUMAB (BGB-A317) PLUS CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY TISLELIZUMAB MONOTHERAPY IN NEWLY DIAGNOSED, STAGE III SUBJECTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224621	Population
717	ChiCTR2100046039	Cancer Center SYU. 2021 Dez 13. WHO ICTRP: Efficacy and safety of Tislelizumab combined with platinum-based chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a single-arm, open-label, phase 2 study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046039	Population
718	ChiCTR2400081048	Cancer Hospital Affiliated to Chongqing University. 2024 Feb 26. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with capecitabine in adjuvant treatment of extrahepatic cholangiocarcinoma with high risk of recurrence: A prospective, single-arm, phase II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081048	Population
719	ChiCTR2100045651	Cancer Hospital CAoMS. 2021 Dez 6. WHO ICTRP: Adjuvant Immunotherapy for Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma with High Risk for Recurrence: a Open-Label, Randomized, Controlled Phase III Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045651	Population
720	ChiCTR2100046796	Cancer Hospital CAoMS. 2022 Jan 10. WHO ICTRP: Efficacy and safety of arterial infusion chemotherapy (TAI) combined with tislelizumab in the treatment of advanced pancreatic cancer: a prospective study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046796	Population
721	ChiCTR2100050076	Cancer Hospital CAoMSSC. 2022 Apr 25. WHO ICTRP: Phase II clinical study of sorafenib combined with tislelizumab in the treatment of first-line unresectable hepatocellular carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050076	Population
722	ChiCTR2200060094	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Science. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: A prospective clinical study evaluating the efficacy and safety of tislelizumab combined with nab-paclitaxel and cisplatin induction chemotherapy in the treatment of newly treated locally advanced hypopharyngeal carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200060094	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
723	ChiCTR2200058785	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: A phase II clinical trial of chemotherapy combined with Tislelizumab neoadjuvant therapy for resectable stage IIIA lung squamous cell carcinoma and exploration of related biomarkers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200058785	Population
724	ChiCTR2400088382	Cancer Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: A phase Ib/II study of the highly selective MET-TKI Vebreltinib plus Tislelizumab Injection with or without Platinum-based Doublet Chemotherapy in patients with MET-amplified and PD-L1-positive Locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400088382	Population
725	ChiCTR2000034748	Cancer Hospital FU. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with chemoradiotherapy in the treatment of recurrent/ metastasis cervical cancer: a single arm, single center, phase II and observational clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034748	Population
726	NCT05131698	Cancer Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Feb 6. WHO ICTRP: Clinical Study of the Efficacy and Safety of Transhepatic Arterial Chemoembolization Combined With Tislelizumab and Lenvatinib in Patients With Advanced Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05131698	Population
727	NCT04498793	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy as Perioperative Treatment in Participants With HER2 Negative Breast Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04498793	Population
728	NCT05448885	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Neoadjuvant and Adjuvant Tislelizumab for Nasopharyngeal Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05448885	Population
729	NCT06034964	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in First-line Treatment of AGC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06034964	Studententyp
730	NCT06233981	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: Phase II Study of Moderate-dose Hypofractionated RT Combined With Tislelizumab for HCC With Diffuse Tumor Thrombosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06233981	Population
731	NCT06430658	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Neoadjuvant Comprehensive Treatment for Unresectable Esophageal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06430658	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
732	NCT03745222	Celgene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Plus Chemoradiotherapy Followed by Tislelizumab Monotherapy in Newly Diagnosed, Stage III Subjects With Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03745222	Population
733	NCT05189457	Center and Research Institute. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: First Strike, Second Strike Therapies for High Risk Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05189457	Population
734	NCT04902261	Changhai H. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Nab-paclitaxel and Gemcitabine for Recurrent Pancreatic Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902261	Population
735	ChiCTR2300068570	Changhai Hospital Affiliated to Naval Military Medical University. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Study on the correlation between the efficacy of tislelizumab in the treatment of advanced urothelial carcinoma and intestinal flora. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300068570	Population
736	ChiCTR2000035025	Changzhou N. 2020 Aug 3. WHO ICTRP: A single-center exploratory randomized controlled study of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with PD1 inhibitor in advanced gastric cancer with malignant ascites. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035025	Intervention
737	ChiCTR2100046698	Changzhou Second PH. 2022 Jan 4. WHO ICTRP: Low-dose nab-paclitaxel plus tislelizumab in elderly patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046698	Studientyp
738	NCT06311916	Chen X. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Neoadjuvant Therapy in Patients With Resectable HCC Screened by a Multimodal Deep Learning Model. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06311916	Population
739	NCT06420440	Chen X. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Neoadjuvant Therapy in Patients With Resectable HCC Screened by a Multimodal Deep Learning Model. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06420440	Population
740	NCT06463444	Chen X. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: Precision Treatment of Unresectable HCC Guided by Multi-omics Deep Learning Models. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06463444	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
741	NCT05346952	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: A Study of TQB2450 Injection Plus Chemotherapy Followed by TQB2450 Plus Anlotinib Versus Tislelizumab Plus Chemotherapy Followed by Tislelizumab in the Treatment of First-line Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05346952	Population
742	NCT05718167	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2023 Feb 20. WHO ICTRP: TQB2450 Injection Combined With Chemotherapy Followed by Sequential Combination With Anlotinib Hydrochloride Capsule for First-line Treatment of Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05718167	Population
743	NCT06563245	Children´s Cancer Group C. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Brentuximab Vedotin for Newly Diagnosed cHL in Chinese CAYA Based on PET/CT Assessment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06563245	Population
744	NCT05461235	China Medical University C. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Anti-PD-1 Antibody Combined With Autologous DC and NK Cells in the Treatment of Digestive Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05461235	Studientyp
745	NCT06118658	China Medical University C. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: Chemotherapy Sequential Tislelizumab After Radical Resection in Patients With dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06118658	Studientyp
746	NCT04620837	Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Anlotinib With ES-SCLC as Maintenance Therapy After First Line Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04620837	Studientyp
747	NCT04541277	Chinese PLA General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combined Inhibition of PD-1 and DNA Hypomethylating Agent +/- Chemotherapy in High-risk AML or Elderly Patients With AML Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04541277	Population
748	ChiCTR2100043195	Chinese PLA General Hospital. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Phase II Trial of Neoadjuvant Tislelizumab combined with chemotherapy in Muscle-Invasive Bladder Cancer (MIBC) Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043195	Population
749	NCT05299476	Chinese PLA General Hospital. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: CAPOX + Bevacizumab + Tirelizumab Treating PDL1 CPS < 5 GEA. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05299476	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
750	NCT05519865	Chipscreen Biosciences L. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: A Study of Tucidinostat Combined With Tislelizumab as First-line Treatment in Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05519865	Population
751	NCT05880082	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: PPIO-004 Clinical Application of Efficacy Prediction Model Based on Epigenomics Sequencing Technology in Neoadjuvant Immunotherapy for Esophageal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05880082	Studientyp
752	NCT06354140	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: PPIO-008 Tislelizumab Combined With S-1 in Patients With ypT+N0 ESCC After Radical Resection With Neoadjuvant STUDY. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06354140	Studientyp
753	NCT05515796	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: Multi-omics Sequencing in Neoadjuvant Immunotherapy of Gastrointestinal Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05515796	Studientyp
754	ChiCTR2100045296	Department of Hematology Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technol. 2021 Nov 16. WHO ICTRP: The clinical study of PD-1 inhibitor Tislelizumab combined with HMA and cytarabine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045296	Population
755	ChiCTR2100045297	Department of Hematology Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technol. 2021 Nov 16. WHO ICTRP: The clinical study of PD-1 inhibitor Tislelizumab combined with HMA+HA/HAG in the treatment of relapsed and refractory AML and elderly AML. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045297	Population
756	ChiCTR2200062758	Department of Oncology Jiangjin Hospital affiliated to Chongqing University. 2023 Apr 12. WHO ICTRP: A multicenter Phase II study of Tislelizumab in combination with bevacizumab and chemotherapy in second-line RAS mutated metastatic colorectal cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062758	Population
757	ChiCTR2400081177	Department of Oncology The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Single-Arm Study to evaluate the safety and efficacy of Standard Chemotherapy Combined With Tislelizumab as the First Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Invasive Thymic Epithelial Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081177	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
758	ChiCTR2300071208	Department of Thoracic Oncology, the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: A prospective, multicenter, one-arm phase II study of tislelizumab in combination with synchronous involvement wild (60Gy) chemotherapy for locally advanced unresectable esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071208	Studientyp
759	ChiCTR2300076010	Department of Thoracic Surgery, Henan Provincial People's Hospital. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: Adjuvant Tislelizumab and chemotherapy in resected stage II non-small-cell lung cancer: a single-arm, single-center Phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300076010	Studientyp
760	ChiCTR2300070660	Department of Urology, Sun Yat-sen University Cancer Center. 2023 Jun 4. WHO ICTRP: Clinical study on safety and efficacy of pazopanib plus tislelizumab as the first-line therapy for intermediate and poor risk advanced renal cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070660	Population
761	ChiCTR2300073467	Dongguan PH. 2023 Jul 16. WHO ICTRP: PD-1 inhibitor combined with nimotuzumab and gemcitabine plus cisplatin for the first-line treatment of newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma: a single arm, phase II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300073467	Population
762	ChiCTR2400088474	Eastern hepatobiliary sh. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Adjuvant tislelizumab combined with capecitabine compared with adjuvant capecitabine for resected biliary tract carcinoma: A Randomized Controlled Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400088474	Population
763	NCT05581719	Enliven Therapeutics RDO Ltd.. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: A Phase 1/2a Study Evaluating Allocetra-OTS as Monotherapy or in Combination With Anti-PD-1 Therapy for the Treatment of Advanced Solid Tumor Malignancy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05581719	Studientyp
764	NCT05092217	Eye & ENT Hospit ^{al} of Fudan University. 2021 Nov 1. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus Surgery vs Surgery Alone for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05092217	Population
765	NCT06573424	fan l. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Tirellizumab+Anlotinib VS Anlotinib for MSS-type CRC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06573424	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
766	NCT05343325	Fifth Affiliated Hospital SYU. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of Neoadjuvant Low-dose Radiotherapy Combined With Chemoimmunotherapy in Locally Advanced HNSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05343325	Studientyp
767	ChiCTR2200056506	Fifth Medical Center of Chinese People's Liberation Army General Hospital. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Canceled by the investigator. A single-arm, open-label, single-center clinical study of surufatinib combined with tislelizumab in first-line treatment of patients with small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056506	Intervention
768	NCT06499350	FindCure Biosciences (ZhongShan) Co. L. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A Study of FC084CSA in Combination of Tislelizumab in Patients With Advanced Malignant Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06499350	Population
769	NCT06253598	First Affiliated Hospital Bengbu Medical College. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Intratumoral Injection of Recombinant Human Adenovirus Type 5 Combined With Tislelizumab and Lenvatinib in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06253598	Population
770	NCT06003673	First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: A Clinical Study of Tislelizumab Combined With TACE and Lenvatinib in the Neoadjuvant Treatment of Resectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06003673	Population
771	NCT05511623	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Concurrent Chemoradiotherapy as First-line Treatment for Stage IIIC2 Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05511623	Population
772	NCT06124378	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab With Chemotherapy for the Treatment of MSS Colon Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06124378	Population
773	NCT06254521	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: The Effects of Neoadjuvant Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Locally Advanced MSS Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06254521	Population
774	NCT06238167	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Therapy in Elderly Patients With LA GC/GEJC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06238167	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
775	NCT05024266	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Stage IIIA-IIIB (N2) Lung Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024266	Studientyp
776	NCT05445648	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: Comprehensive Bladder Preservation Therapy on Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05445648	Population
777	NCT05681390	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2023 Jun 20. WHO ICTRP: Tislelizumab With Anlotinib and Chemotherapy for Second-line Treatment of Pancreatic Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05681390	Population
778	NCT05603065	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: Tislelizumab With Chemotherapy or Radiation for Neoadjuvant Therapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (TINES). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05603065	Population
779	NCT04906382	Floor B. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Tislelizumab for the Treatment of Recurrent Mismatch Repair Deficient Endometrial Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04906382	Population
780	NCT05977673	Fondazione IL. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Frontline Tislelizumab in Patients With de Novo Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Standard Frontline Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05977673	Population
781	CTIS2022-503090-11-00	Fondazione Italiana LO. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Phase II study: efficacy and safety of tislelizumab in patients with de novo Hodgkin lymphoma unsuitable for standard chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-503090-11-00	Population
782	NCT04443543	Fudan University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Adaptive-design Prospective Cohort Study of Watch and Wait Strategy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04443543	Population
783	NCT04913571	Fudan University. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Eribulin for Patients With Metastatic Previously heavily-treated Triple-negative Breast Cancer: A Prospective Multiple-center Phase II Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913571	Population
784	NCT04921995	Fudan University. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Immunotherapy and Chemotherapy in Unresectable Recurrent Loco-regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04921995	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
785	NCT04996446	Fudan University. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: ALPPS Combined With Tislelizumab in Liver Malignancy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04996446	Population
786	NCT04979663	Fudan University. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: GEMOX Combined With Donafenib and Tislelizumab in Biliary Tract Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04979663	Population
787	NCT04996459	Fudan University. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Tislelizumab in the Systematic Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04996459	Population
788	NCT05019677	Fudan University. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: GP Chemotherapy in Combination With Tislelizumab and Ociperlimab as First-line Treatment in Advanced BTC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05019677	Population
789	NCT04948034	Fudan University. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: The Combination of Fruquintinib, Tislelizumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer (RIFLE). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04948034	Population
790	NCT05254847	Fudan University. 2022 Feb 28. WHO ICTRP: Capecitabine Combined With Lenvatinib and Tislelizumab as Adjuvant Treatment After Resection in Patients With BTC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254847	Population
791	NCT05303038	Fudan University. 2022 Jun 20. WHO ICTRP: Cryoablation Combined With Tislelizumab and Bevacizumab in Liver Metastatic TNBC Patients Failed by Multiline Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05303038	Population
792	NCT04782804	Fudan University. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Adjuvant PD-1 Antibody in Combination With Capecitabine for Patients With ICC at High-Risk of Postoperative Recurrence. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04782804	Population
793	NCT05359393	Fudan University. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: A Combination Therapy Including Anti-PD-1 Immunotherapy in MSS Rectal Cancer With Resectable Distal Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05359393	Population
794	NCT05057845	Fudan University. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib as Second-line or Later Therapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05057845	Population
795	NCT05406466	Fudan University. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib in Patients With Melanoma Liver Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05406466	Population
796	NCT05675462	Fudan University. 2023 Mrz 13. WHO ICTRP: Oncolytic Virotherapy Plus PD-1 Inhibitor and Lenvatinib as Second-line or Later Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675462	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
797	NCT05303844	Fudan University. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: Oncolytic Virotherapy Plus PD-1 Inhibitor for Patients With Refractory Malignant Ascites. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05303844	Studientyp
798	NCT05863260	Fudan University. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Tislelizumab Combing Chemoradiotherapy in Recurrent Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05863260	Population
799	NCT05897268	Fudan University. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib in 1L Treatment of Advanced HCC (CASTLE-10). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05897268	Population
800	NCT05893056	Fudan University. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib In Previously Treated Gastric Cancer Liver Metastasis (CASTLE-09). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05893056	Studientyp
801	NCT05823987	Fudan University. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Oncolytic Virotherapy Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (OPTIONS-05). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05823987	Population
802	NCT05303090	Fudan University. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Oncolytic Virotherapy Plus PD-1 Inhibitor and Lenvatinib for Patients With Advanced Pancreatic Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05303090	Population
803	NCT05982834	Fudan University. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Disitamab Vedotin, Fruquintinib and Tislelizumab in Second-line Treatment for HER2-positive MGC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05982834	Studientyp
804	NCT06032845	Fudan University. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: Cryoablation Combined With Tislelizumab Plus Lenvatinib In Previously Treated Solid Tumors (CASTLE-11). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06032845	Studientyp
805	NCT04954781	Fudan University. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: TACE Combined With Tislelizumab in Patients With Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04954781	Population
806	NCT04734262	Fudan University. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: A Phase II Study to Explore the Safety, Tolerability, and Preliminary Antitumor Activity of Sitravatinib Plus Tislelizumab or Combination With Nab-paclitaxel in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04734262	Population
807	NCT05435313	Fudan University. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Fruquintinib Combined With Tislelizumab and HAIC in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastases Cancer Who Failed Standard Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05435313	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
808	NCT06211790	Fudan University. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Proteomic Guided First-line Precision Treatment of Renal Clear Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06211790	Population
809	NCT06177301	Fudan University. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus GX Versus Tislelizumab Plus GP in the Treatment of R/M NPC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06177301	Population
810	NCT05176925	Fudan University. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Consolidation Treatment Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Locally Advanced, Unresectable NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176925	Intervention
811	NCT06390982	Fudan University. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Organ Preservation With Tislelizumab and Total Neoadjuvant Therapy in Patients With Low Rectal Cancer: RELIEVE -01 Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06390982	Population
812	NCT05531123	Fudan University. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Risk-stratification Based Bladder-sparing Modalities for Muscle-invasive Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05531123	Population
813	NCT05668884	Fudan University. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: GEMOX Combined With Donafenib and Tislelizumab in Advanced Biliary Tract Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05668884	Population
814	ChiCTR2100054451	Fudan University Cancer Hospital. 2022 Nov 20. WHO ICTRP: Phase II clinical study of tislelizumab combined with R-CHOP in the first-line treatment of unspecified EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054451	Population
815	ChiCTR2200066251	Fudan University Shanghai Cancer Center. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined with Concurrent Chemoradiotherapy followed by PD-1 Inhibitor in Maintenance First-line Treatment of Locally Advanced Cervical Esophageal Cancer (Single-arm, Single-center Phase 2 Clinical Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200066251	Intervention
816	ChiCTR2400090639	Fudan University Shanghai Cancer Center. 2024 Okt 15. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with chemotherapy and all trans retinoic acid for locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a prospective, double-blind, multicenter, randomized controlled phase II trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400090639	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
817	NCT05192681	Fujian CH. 2022 Jan 24. WHO ICTRP: Tislelizumab as Cross-line Treatment for Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05192681	Studientyp
818	NCT05314101	Fujian CH. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: TAS-102 Combined With Bevacizumab and Tislelizumab Third-line or Above in the Treatment of Liver Metastasis in Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05314101	Population
819	NCT05223088	Fujian CH. 2023 Jan 30. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Apatinib and Oxaliplatin Plus S1 as Neoadjuvant Therapy for Borrmann IV Large Borrmann III Type and Bulky N Positive Advanced Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05223088	Studientyp
820	ChiCTR2200061304	Fujian CH. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Metronomic chemotherapy (NVB) combination with Tislelizumab in EGFR/ ALK-negative advanced NSCLC patients intolerant to first-line standard chemotherapy: a single-arm phase II clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061304	Studientyp
821	ChiCTR2200061305	Fujian CH. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Oncorine (H101) plus tislelizumab and platinum-based two-drug chemotherapy in previously untreated advanced non-small cell lung cancer, a phase II single-arm clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061305	Intervention
822	NCT05897138	Fujian CH. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Lenvatinib Plus Tislelizumab for Locally Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma With Hepatitis B Virus Infection and Biomarker Analyses. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05897138	Population
823	NCT05479240	Fujian CH. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With Tislelizumab in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05479240	Population
824	NCT05751265	Fujian CH. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in the Cross-line Treatment of First-line Resistant Advanced Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05751265	Studientyp
825	NCT05319639	Fujian CH. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: Phase I/II Study of the Combination of Irinotecan and POF (POFI) and Tislelizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05319639	Studientyp
826	NCT06136910	Fujian CH. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Oncorine (H101) Combined With Tislelizumab and Chemotherapy in Previously Untreated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06136910	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
827	NCT06197438	Fujian CH. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: Phase II Study of the Combination of Irinotecan and POF (POFI) and Tislelizumab in Advanced Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06197438	Studientyp
828	NCT06260553	Fujian CH. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Metronomic Oral Vinorelbine Combination With Tislelizumab in EGFR/ALK-negative Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06260553	Studientyp
829	NCT06331845	Fujian CH. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Stop and go Strategy as First-line Treatment for Widely Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06331845	Population
830	ChiCTR2200059948	Fujian CH. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: DEB-TACE + GP chemotherapy combined with Tislelizumab in the first-line treatment of advanced and or unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: A single arm, prospective, phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200059948	Population
831	NCT05699655	Fujian CH. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Apatinib and Oxaliplatin Plus S1 Vs Oxaliplatin Plus S1 as Neoadjuvant Therapy for Borrmann IV Large Borrmann III Type and Bulky N Positive Advanced Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05699655	Intervention
832	NCT06396585	Fujian CH. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Anlotinib and S1 Plus Oxaliplatin as Neoadjuvant Therapy for the Locally Advanced Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06396585	Population
833	ChiCTR2400084470	Fujian CH. 2024 Mai 21. WHO ICTRP: A Single-Arm, Multi-Center, Prospective Phase II Clinical Study on the neoadjuvant Tislelizumab-Nimotuzumab-GP followed by concurrent Tislelizumab-Nimotuzumab-IMRT and maintenance Tislelizumab for the Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma at High Risk. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400084470	Population
834	NCT06333769	Fujian CH. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A Phase II Multicenter Clinical Study of Improved Short-course Radiotherapy Combined With CAPOX and PD-1 Monoclonal Antibody for Locally Advanced Mid-low Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06333769	Population
835	NCT05628610	Fujian CH. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy or Radiotherapy in the Treatment of Advanced or Recurrent Metastatic Elderly Esophageal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05628610	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
836	NCT05176964	Fujian Medical University Union Hospital. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: Chemotherapy and Tislelizumab With Split-course HFRT for Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05176964	Population
837	NCT06441110	Fujian Medical University Union Hospital. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Multicenter Clinical Trial on the Effectiveness and Safety of Instillation of BCG and Alternative BCG Protocols for Intermediate and High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06441110	Population
838	NCT06630871	Fujian Medical University Union Hospital. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: A Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Disitamab Vedotin Plus Tislelizumab Combined with Re-TURBT in the Treatment of HER-2-high Expression (2+-3+) Non-muscle Invasive Bladder Cancer At High-risk and Very High-risk. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06630871	Population
839	ChiCTR2300075056	Fujian PH. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: A prospective, open, multicenter, cohort study of neoadjuvant therapy with TACE, lenvatinib and tislelizumab versus surgical resection alone for stage A BCLC patients with single HCC larger than 5cm in diameter. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300075056	Population
840	ChiCTR2400082842	Fujian PH. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Analysis of the efficacy and safety of adjuvant immunotherapy in preventing recurrence after radical surgery for high-risk urothelial cancer with or without neoadjuvant therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082842	Population
841	ChiCTR2400085133	Fujian PH. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Versus Standard Three-Drug Chemotherapy As Neoadjuvant Therapy for Resectable Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Phase II Open-Label, Randomized Controlled Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400085133	Population
842	NCT06602011	Fujian PH. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Triple Therapy for Intermediate-advanced HCC With BDTT (TALENP002). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06602011	Population
843	ChiCTR2000033793	Fujian Province CH. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A single-arm exploratory clinical study of tirelizumab combined with anlotinib in the treatment of refractory small cell lung cancer after first-line platinum-based chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033793	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
844	NCT05515315	Fuzhou General Hospital. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: Induction Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy in the Treatment of Locally Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05515315	Studientyp
845	NCT05380271	Gang W. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of DEB-BACE With Sequential Arotinib and Tirelizumab in the Treatment of Advanced NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05380271	Population
846	ChiCTR2400087226	General Hospital of Ningxia Medical University. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: A clinical study of the use of Tislelizumab in combination with chemotherapy for neoadjuvant and postoperative adjuvant treatment in resectable stage II to IIIB NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400087226	Population
847	NCT05441046	GeneScience Pharmaceuticals Co. L. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Genakumab Alone and in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Malignant Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05441046	Studientyp
848	NCT04271956	German CLL Study Group. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tislelizumab Treatment With or Without Sonrotoclax for Patients With Richter Transformation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04271956	Population
849	NCT05542342	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: Sitravatinib and Tislelizumab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma With Liver Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05542342	Population
850	NCT05596890	Guangdong Provincial PH. 2022 Dez 5. WHO ICTRP: Patient-reported Outcomes in Preoperative Immunochemotherapy/Radiotherapy-treated Esophageal Cancer Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05596890	Intervention
851	NCT05954897	Guangdong Provincial PH. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Lenvatinib, Tislelizumab Combined With RALOX Regimen HAIC in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05954897	Population
852	NCT06547476	Guangdong Provincial PH. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Chidamide and PD-1 Inhibitor Plus Anlotinib for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06547476	Population
853	NCT05910970	Guangxi Medical University. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Adjuvant Tislelizumab Plus Lenvatinib for Patients at High-risk of HCC Recurrence After Curative Resection or Ablation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05910970	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
854	NCT05532319	Guangxi Medical University. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: HAIC Sequential TAE Combined With Lenvatinib and Tislelizumab in Unresectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05532319	Population
855	NCT06232759	Guangxi Medical University. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: TACE Combined With Tyrosine Kinase Inhibitors and Tislelizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06232759	Population
856	NCT06056336	Guo X. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: Perioperative Tislelizumab Plus Chemotherapy for Resectable Thoracic Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06056336	Population
857	NCT06332274	Gustave Roussy CCGP. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: tislelizUMaB in canceR Patients With molEcuLar residual Disease. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06332274	Population
858	CTIS2022-502225-17-00	Haemato Oncology Foundation For Adults Netherlands (HOVON). 2024 Aug 21. WHO ICTRP: HOVON 164 HL: Tislelizumab plus Gemcitabine and Cisplatin for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma followed by Tislelizumab Consolidation in Patients in Metabolic Complete Remission (TIGERR-HL). An open label phase II trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502225-17-00	Population
859	NCT05027100	Haibo Z. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Anlotinib and 2-cycles Irinotecan as Second Line Treatment of SCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05027100	Population
860	NCT05244837	Hao L. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: Predictive Biomarker for Efficacy and Safety of Combination of Chemotherapy and Tislelizumab in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05244837	Studientyp
861	NCT06056115	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tislelizumab for Lung Adenocarcinoma With Asymptomatic Brain Metastatic. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06056115	Population
862	NCT05086627	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Short-course Radiotherapy Followed by Tislelizumab + CapeOX in the Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05086627	Population
863	NCT05545124	Henan CH. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Study of Donafenib Combined With Tislelizumab in the Adjuvant Treatment of Primary HCC With High Risk of Recurrence. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05545124	Population
864	NCT05466474	Henan CH. 2023 Nov 6. WHO ICTRP: PD-1 Antibody Tislelizumab Combined With Dacarbazine in the Treatment of Advanced Melanoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05466474	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
865	ChiCTR2400086933	Henan CH. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, phase III clinical study comparing the combination of radiotherapy with Tegafur, Gimeracil, and Oteracil Potassium (TS-1) and Tislelizumab to the combination of radiotherapy with TS-1 in elderly patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400086933	Population
866	NCT06554028	Henan CH. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Tislelizumab and Induction Chemotherapy for Larynx Preservation in Resectable Advanced Laryngeal/Hypopharyngeal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06554028	Population
867	NCT05518994	Henan Provincial PH. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNAlevel- Relapse and Clinical-relapse Astrocytoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05518994	Population
868	NCT05512351	Henan Provincial PH. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNAlevel- Relapse and Clinical-relapse Oligodendroglioma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05512351	Population
869	NCT05502991	Henan Provincial PH. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNA-level-relapse and Clinical-relapse Glioblastoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502991	Population
870	NCT05540275	Henan Provincial PH. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Tislelizumab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for Bevacizumab Refractory Recurrent Glioblastoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05540275	Population
871	CTIS2022-502891-22-00	Hifibio Inc.. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A study of HFB200603 as a single agent and in combination with Tislelizumab in patients with advanced solid tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502891-22-00	Population
872	CTIS2024-511286-11-00	Hifibio Inc.. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A Study of HFB200301 as a Single Agent and in Combination With Tislelizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511286-11-00	Studententyp
873	NCT05789069	HiFiBio T. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: A Study of HFB200603 as a Single Agent and in Combination With Tislelizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05789069	Studententyp
874	NCT05238883	HiFiBio T. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: A Study of HFB200301 as a Single Agent and in Combination With Tislelizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238883	Studententyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
875	NCT06617936	Hua Z. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Recombinant Human Endostatin Combined With Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06617936	Population
876	ChiCTR2400082675	Huashan Hospital Affiliated to Fudan University. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Tumor-Treating Fields in Combination with Temozolomide and Tislelizumab in The Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma: A Safety and Efficacy Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082675	Population
877	NCT04924179	Huazhong University of Science and Technology. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Fruquintinib and SBRT as Athird-line and Posterior Line Treatment in Patients With Advanced CRC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924179	Population
878	NCT05746728	Huihua X. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Surufatinib Combined With Tislelizumab in the Second-line and Further Treatment of Triple-negative Breast Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05746728	Population
879	NCT06125080	Huihua X. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of Utidelone Plus Tirelizumab and Bevacizumab for Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (UTILIZABLE) :Single-arm, Prospective, Open Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06125080	Population
880	NCT04796857	Huiqiang H. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Lenalidomide in Refractory and Relapsed Elderly Patients With Non-GCB DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04796857	Population
881	NCT04577963	Hutchison Medipharma Limited. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: A Study of Fruquintinib in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04577963	Studientyp
882	EUCTR2020-004163-12-FR	Hutchison Medipharma Limited. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Surufatinib in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004163-12-FR	Studientyp
883	NCT04579757	Hutchmed. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Surufatinib in Combination With Tislelizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04579757	Studientyp
884	NCT05840835	Immix Biopharma I. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Study of IMX-110 in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05840835	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
885	NCT05508100	Immune-Onc T. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: Dose Confirmation and Dose Expansion Phase 1 Study of IO-108 and IO-108 + Anti-PD-1 in Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05508100	Studientyp
886	NCT05833984	ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc.. 2023 Mai 1. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of IMM01 Plus Tislelizumab in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05833984	Studientyp
887	NCT06465446	ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc.. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A Study of IMM01 Plus Tislelizumab Versus Physician's Choice Chemotherapy in PD(L)1-refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06465446	Population
888	CTIS2023-503316-33-00	Institut GR. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: tislelizUMaB in canceR patients with molEcuLar residuaL disease (UMBRELLA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-503316-33-00	Population
889	NCT06586099	Institute of Hematology;Blood Diseases Hospital C. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Tislelizumab with Azacitidine in the Treatment of R/R AML. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06586099	Population
890	ChiCTR2000041490	Institute of Hematology;Hospital of Blood Diseases CAoMS;Peking Union MC. 2021 Mrz 15. WHO ICTRP: A single-arm, open-label, phase 2 clinical trial of Tislelizumab combined with Lucitanib for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041490	Population
891	NCT05982522	InxMed (Shanghai) Co. L. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: IN10018 Combination Therapy in Previously-treated Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05982522	Population
892	NCT06030258	InxMed (Shanghai) Co. L. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: IN10018 Combination Therapy in Treatment-naïve ES-SCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06030258	Population
893	JPRN-jRCT2031230161	IQVIA Services. 2024 Apr 23. WHO ICTRP: BGB-A317-290-LTE1. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230161	Intervention
894	NCT06416410	Jacobio Pharmaceuticals Co. L. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: JAB-21822 Combined With JAB-3312 Compared SOC in the First Line for Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer With KRAS p.G12C Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06416410	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
895	NL-OMON54341	Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study of Zanidatamab in Combination with Chemotherapy with or without Tislelizumab in Subjects with HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma (GEA). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54341	Population
896	NCT06379087	Ji Y. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Radiation Therapy Followed by Tislelizumab and Anlotinib Aoadjuvant/Adjuvant Therapy for Stage II-III NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06379087	Studientyp
897	ChiCTR2200056941	Jiangmen CH. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Neoadjuvant treatment with Tislelizumab combined with GP regimen for high-risk (T4/N3) locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an open-label clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056941	Population
898	ChiCTR2400081548	Jiangmen CH. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Sequential Cisplatin/Paclitaxel and Tislelizumab as neoadjuvant therapy for locally advanced cervical cancer: an open-label, single-center, single-arm phase II trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081548	Population
899	NCT05394415	Jiangsu Cancer Institute;Hospital. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: Chemoradiation Plus Tislelizumab for Conversion Therapy of Locally Nonresectable ESCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05394415	Studientyp
900	NCT05941481	Jiangsu Cancer Institute;Hospital. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemo-hypoRT Plus PD-1 Antibody (Tislelizumab) in Resectable LA-G/GEJ. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05941481	Population
901	ChiCTR2400085138	Jiangsu CH. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: The efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy/TKI/immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a real-world study protocol. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400085138	Population
902	ChiCTR2400088576	Jiangsu CH. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Polymeric micellar paclitaxel plus cisplatin combined with tislelizumab as the first-line treatment of advanced unresectable esophageal squamous cell carcinoma: a phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400088576	Population
903	NCT06353360	Jiangsu Healthy Life Innovation Medical Technology Co. L. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: TTFeld in Combination With Temozolomide and Tislelizumab in The Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06353360	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
904	ChiCTR2100048494	Jiangsu PH. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: Clinical study of chidamide combined with tislelizumab in the treatment of senile extranodal NK/T cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100048494	Population
905	ChiCTR2100049944	Jiangsu Provincial PH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Tislelizumab plus Gemox in relapsed or refractory patients with ENKTCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049944	Population
906	NCT04813107	Jiangsu Yahong Meditech Co. LaA. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral APL-1202 in Combination With Tislelizumab Compared to Tislelizumab Alone as Neoadjuvant Therapy in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04813107	Population
907	ChiCTR2000032509	Jiansu CH. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: Efficacy and safety of Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment in elderly advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032509	Studientyp
908	NCT06356597	Jing-yuan Fang MP. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Tislelizumab With Fruquintinib, Metronidazole, in Mismatch Repair-proficient or Microsatellite Stability, Advanced Colorectal Cancer: a Multicenter, Single Arm, Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06356597	Population
909	NCT05527808	Jun L. 2023 Jun 20. WHO ICTRP: A Single-arm Exploratory Study of Neoadjuvant Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05527808	Studientyp
910	NCT06258811	Lai-ping Z. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Neoadjuvant Immunochemotherapy for LAOSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258811	Population
911	ChiCTR2200062945	Lanzhou University Second Hospital. 2023 Apr 12. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab plus chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancer: an single-center, single-arm, phase 2 trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062945	Studientyp
912	NCT04363801	Leap Therapeutics I. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: A Study of DKN-01 in Combination With Tislelizumab ± Chemotherapy in Patients With Gastric or Gastroesophageal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04363801	Intervention
913	CTIS2023-504940-32-00	Leap Therapeutics Inc.. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of DKN-01 in Combination with Tislelizumab ± Chemotherapy as First Line or. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-504940-32-00	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
914	NCT05310383	Lei L. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Tislelizumab and Radiotherapy for Recurrent Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05310383	Population
915	NCT05359406	LI XIN. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: A Combination Therapy Including Anti-PD-1 Immunotherapy in Rectal Cancer With Refractory Distal Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05359406	Population
916	NCT06210334	Li XW. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: HAIC Combine Tislelizumab and Lenvatinib in the Treatment of HCC With Type IV (Vp4) Portal Vein Tumor Thrombus (HAI-TL). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06210334	Population
917	ChiCTR2100050763	Liaoning Cancer Hospital and Institute. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: A single-center, single-arm clinical study of gemcitabine combined with cisplatin or carboplatin followed by tislelizumab for neoadjuvant treatment of selective myometrial invasive bladder urothelial carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100050763	Studientyp
918	ChiCTR2300067495	Liaoning CH;Institute. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Chemotherapy combined with Tislelizumab in fertility-preserving treatment of cervical cancer—a Phase II prospective, single arm clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300067495	Population
919	ChiCTR2000035262	Liaoning Province CH. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Neoadjuvant Phase II Study of Tislelizumab combined with chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035262	Population
920	CTRI/2024/03/063500	LIMITED BHTP. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy in First-line Treatment of Unresectable/Metastatic Non-small Cell Lung Cancer or Recurrent/Metastatic Squamous Cell Head and Neck Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2024/03/063500	Population
921	NCT06284746	Lin C. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Tirelizumab Combined With Chemotherapy in the Treatment of HER-2 Negative Locally Advanced Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06284746	Population
922	NCT06529523	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: Tislelizumab in People With Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06529523	Population
923	NCT04663035	Ming Z. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Ablation Plus Tislelizumab Versus Ablation Alone for Intrahepatic Recurrent Early Stage HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04663035	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
924	ACTRN12622000547741	Monash University. 2023 Mrz 13. WHO ICTRP: BICICL: BTK and Immune Checkpoint Inhibitor in Central Nervous System (CNS) Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000547741	Population
925	NCT06157996	Nanfeng Hospital SMU. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Lenvatinib Plus Tislelizumab and CapeOX as First-Line Treatment for Advanced GC/GEJC With Positive PD-L1 and Low TMEScore. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06157996	Intervention
926	ChiCTR2100054954	Nanjing Drum TH. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with recombinant human adenovirus type 5 injection in patients with advanced NSCLC who failed prior immunotherapy: an exploratory single-arm study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054954	Intervention
927	ChiCTR2300075853	Nanjing Drum TH. 2023 Sep 26. WHO ICTRP: A single-arm, single-center clinical study of tislelizumab combined with bevacizumab and TAS-102 and SBRT (BETTER) in the treatment of MSS metastatic Colorectal cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300075853	Studientyp
928	ChiCTR2400083999	Nanjing Drum TH. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Immunomodulatory Low-dose Radiotherapy Combined With Chemoimmunotherapy For Conversion Therapy of Locally Advanced potentially/borderline resectable ESCC: A single arm, single center, prospective trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400083999	Population
929	NCT05516914	Nanjing Leads Biolabs Co. L. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: A Phase Ib/II Clinical Trial of LBL-007 Combined With Tislelizumab in the Treatment of Malignant Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05516914	Studientyp
930	NCT06414915	National Cancer Center. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: Surufatinib Combined With Tislelizumab in Advanced Lung Cancer With Neuroendocrine Differentiation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06414915	Population
931	ChiCTR2400081493	National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital;Shenzhen Hospital Chinese Academy of Medical Sciences and PeKing Union Medical College. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Efficacy and safety of tislelizumab in combination with chemotherapeutic conversion therapy for stage III-N3 non-small cell lung cancer: a multi-center, single-arm, phase 2 trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081493	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
932	NCT06093061	National Cancer Centre. 2024 Jul 15. WHO ICTRP: Tislelizumab and Metronomic Capecitabine as Maintenance in High-risk Locoregionally-advanced Nasopharyngeal Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06093061	Population
933	NCT04183088	National Taiwan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Regorafenib Plus Tislelizumab as First-line Systemic Therapy for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04183088	Population
934	NCT05659628	Ningbo N. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: CD19 CAR-T Expressing IL-7 and CCL19 Combined With Anti-PD1 in RR-DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05659628	Population
935	NL-OMON52799	Novartis. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A Phase Ib, multicenter, open-label dose escalation and expansion platform study of select drug combinations in adult patients with advanced or metastatic BRAF V600 colorectal cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52799	Population
936	NCT05809895	Novartis P. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab in Combination With Tislelizumab and Chemotherapy as First-line Treatment for Participants With Advanced Triple Negative Breast Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05809895	Population
937	NCT05791097	Novartis P. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: Study of Efficacy and Safety of Ociperlimab in Combination With Tislelizumab and Platinum-based Doublet Chemotherapy as First-line Treatment for Participants With Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05791097	Population
938	NCT04261439	Novartis P. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Phase I/Ib Study of NIZ985 Alone and in Combination With Spartalizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04261439	Studientyp
939	NCT05142696	Novartis P. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Study of [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed ES-SCLC Patients in Combination With Carboplatin, Etoposide and Atezolizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05142696	Population
940	NCT05544929	Novartis P. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Study of Safety and Efficacy of KFA115 Alone and in Combo With Pembrolizumab in Patients With Select Advanced Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05544929	Population
941	NCT04294160	Novartis P. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A Study of Select Drug Combinations in Adult Patients With Advanced/Metastatic BRAF V600 Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294160	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
942	NCT05838768	Novartis P. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Study of HRO761 Alone or in Combination in Cancer Patients With Specific DNA Alterations Called Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05838768	Studientyp
943	NCT04699188	Novartis P. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Study of JDQ443 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04699188	Studientyp
944	NCT04952753	Novartis P. 2024 Okt 14. WHO ICTRP: Study of NIS793 and Other Novel Investigational Combinations With SOC Anti-cancer Therapy for the 2L Treatment of mCRC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04952753	Population
945	NCT05984602	NYU LH. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A Phase IB Study to Determine the Safety and Tolerability of Canakinumab and Tislelizumab in Combination With Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in the Neo-adjuvant Treatment of Patients With Pancreatic Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05984602	Population
946	ChiCTR2300071824	Oncology Department CHoTCM. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: Fruquintinib combined with decitabine and tislelizumab in metastatic colorectal cancer Phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071824	Population
947	NCT04771715	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Regorafenib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Patients With Advanced Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771715	Population
948	NCT04899427	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Phase II Study of Orelabrutinib Combined With PD-1 Inhibitor in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04899427	Population
949	ChiCTR2100044773	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Okt 26. WHO ICTRP: A phase II clinical study of tislelizumab combined with anlotinib in the treatment of non-squamous NSCLC with EGFR sensitive mutation and failure of previous EGFR TKI therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100044773	Intervention
950	NCT05822453	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: Gemcitabine Plus S1 and Tislelizumab in the First Line Therapy of Advanced Biliary Tract Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05822453	Population
951	NCT06039891	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Nimotuzumab Plus Tislelizumab for Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06039891	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
952	NCT06063018	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Okt 9. WHO ICTRP: RC48 Combined With Tislelizumab for Second-line Treatment of HER2 Expression in Recurrent Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06063018	Population
953	NCT05842317	Peking Union Medical College Hospital. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: Lenvatinib Plus Tislelizumab With or Without TACE in First-line Treatment of Unresectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05842317	Population
954	ChiCTR2100043772	Peking Union Medical College Hospital; Baiji Shenzhou (Shanghai) Biomedical Technology Co. L. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Clinical study of Tislelizumab combined with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043772	Population
955	NCT04777162	Peking University. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus Anlotinib for Immunotherapy Resistant Gastrointestinal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04777162	Studientyp
956	NCT04899414	Peking University. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Dexamethasone, Azacytidine, Pegaspargase and Tislelizumab for NK/T Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04899414	Population
957	NCT06199232	Peking University. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: Targeted Treatment Plus Tislelizumab and HAIC for Advanced CRCLM Failed From Standard Systemic Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06199232	Population
958	NCT06541639	Peking University. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: EVM16 Injection as a Single and Combination With Tislelizumab in Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06541639	Population
959	ChiCTR2200063476	Peking University Cancer Hospital. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: A prospective, open-label, single-arm, phase II trial investigating the efficacy and safety of Tislelizumab consolidation therapy after radiotherapy or sequential chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer patients who are intolerable of concurrent concurrent chemoradiotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063476	Intervention
960	ChiCTR2200056071	Peking University Cancer Hospital. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: An exploratory single-arm phase II clinical study of chemotherapy combined with tislelizumab in neoadjuvant therapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056071	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
961	NCT05758116	Peking University Cancer Hospital;Institute. 2023 Mrz 13. WHO ICTRP: Tislelizumab Consolidation Therapy After Radiotherapy or Sequential Chemoradiation in Locally Advanced NSCLC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05758116	Studientyp
962	NCT05877001	Peking University Cancer Hospital;Institute. 2023 Jun 5. WHO ICTRP: The Safety and Efficacy of HAIC+Tislelizumab+Regorafenib in Patients With Colorectal Liver Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877001	Population
963	NCT05917431	Peking University Cancer Hospital;Institute. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: Phase 2 Study of SBRT Plus Tislelizumab and Regorafenib in Unresectable or Oligometastatic HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05917431	Population
964	NCT06443671	Peking University Cancer Hospital;Institute. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Neoadjuvant Fruquintinib Plus Tislelizumab Combined With mCapeOX Versus CapeOX for Mid-high pMMR/MSS Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06443671	Population
965	NCT06009861	Peking University Hospital of Stomatology. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab Plus Chemotherapy for Locally Advanced Oral/Oropharyngeal Cancer (NeoSPOT). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06009861	Population
966	ChiCTR2300075679	Peking University Hospital of Stomatology. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tislelizumab With Cetuximab as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Locally Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300075679	Population
967	ChiCTR2200056354	Peking University Hospital of Stomatology. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab, followed by surgery and adjuvant chemoradiotherapy in locally advanced oral cavity or oropharynx squamous cell carcinoma: An open-label clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056354	Population
968	ChiCTR2400079379	Peking University School of Stomatology. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant chemoimmunotherapy followed by Tongue-conserving Surgery in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Tongue. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400079379	Population
969	ChiCTR2300070989	Peking University Shenzhen Hospital. 2023 Jun 4. WHO ICTRP: Clinical trial of tirelizumab in neoadjuvant immunotherapy for resectable locally advanced oral squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070989	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
970	ChiCTR2100054296	Peking University Stomatological Hospital. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: Clinical study of preoperative and postoperative adjuvant tislelizumab in the treatment of recurrent operable head and neck squamous cell carcinoma after radiotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054296	Population
971	NCT06022692	Pengyuan L. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Hyperthermia Combined With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Gastrointestinal Tumours. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06022692	Population
972	NCT03287427	Peter MacCallum Cancer Centre. 2023 Feb 27. WHO ICTRP: MYPHISMO: MYB and PD-1 Immunotherapies Against Multiple Oncologies Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03287427	Studientyp
973	NCT04985721	Peter MacCallum Cancer Centre. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: A Trial of Pamiparib With Tislelizumab in Patients With Advanced Tumours With Homologous Recombination Repair Defects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04985721	Studientyp
974	NCT05431270	Phanes T. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: Dose Escalation/Expansion Study of PT199 (an Anti-CD73 mAb) Administered Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor (the MORNINGSTAR Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05431270	Studientyp
975	ChiCTR2300074960	Pingxiang PH. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: High-dose irradiation plus low-dose radiation combined with tislelizumab and lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300074960	Population
976	NCT04666688	PureTech. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: LYT-200 Alone and in Combination With Chemotherapy or Tislelizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04666688	Studientyp
977	NCT05586061	Qilu Hospital of Shandong University. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: First-line Treatment With RC48 Plus Tislelizumab and S-1(RCTS) in Advanced Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05586061	Studientyp
978	NCT06239532	Qilu Hospital of Shandong University. 2024 Feb 5. WHO ICTRP: HAIC Sequential TAE Combined With Tislelizumab and Surufatinib in Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06239532	Population
979	ChiCTR2200059190	Qilu Hospital of Shandong University. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: A multicenter, prospective, one-arm, real-world study of Tirelizumab combined with chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200059190	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
980	ChiCTR2400087343	Qilu Hospital of Shandong University. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: Induction Therapy With Docetaxel, Cisplatin and Tislelizumab in Initially Unresectable Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, A Prospective, Single-arm, Single-center Phase II Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400087343	Population
981	NCT06303583	Qiu G. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Sequential Immunotherapy for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06303583	Studientyp
982	NCT05878028	Quanli G. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: L-TIL Plus Tislelizumab for PD1 Antibody Resistant aNSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05878028	Studientyp
983	NCT04924413	Quanli G. 2024 Jul 15. WHO ICTRP: L-TIL Plus Tislelizumab as First-line Treatment in Advanced Malignant Melanoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924413	Population
984	NCT04922047	RenJi H. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of Tislelizumab in Combination With BCG in HR-NMIBC Patients (TACBIN-01). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04922047	Population
985	NCT05339581	RenJi H. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: IMRT Plus PD-1 Blockade and Lenvatinib for HCC With PVTT (Vp3) Before Liver Transplantation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05339581	Population
986	NCT05401279	RenJi H. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Bladder Sparing Treatment of Tislelizumab, Gemcitabine and Cisplatin for Patients With PD-L1 Positive Muscle Invasive Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05401279	Population
987	NCT05912816	RenJi H. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Combination of RC48 and Tislelizumab for Renal Preservation in High-risk UTUC Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05912816	Population
988	NCT05877820	RenJi H. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib Combined With Tislelizumab in Patients With FHRCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05877820	Population
989	NCT05957757	RenJi H. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: RC48 Combined With Tislelizumab for Bladder Sparing Treatment in NMIBC With BCG Treatment Failure and HER2 Expression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05957757	Population
990	NCT04672330	RenJi H. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: Neoadjuvant PD-1 Monoclonal Antibody in Cisplatin-ineligible High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04672330	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
991	ChiCTR2200065916	Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Safety and efficacy of chemotherapy combined with tislelizumab plus anlotinib in patients with advanced biliary tract cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065916	Population
992	NCT05919030	Renmin Hospital of Wuhan University. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: A Study of Chemoradiation in Combination With Tislelizumab as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05919030	Population
993	NCT06238752	Renmin Hospital of Wuhan University. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: First-line Apatinib Combined With Tislelizumab and Chemotherapy for Advanced GC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06238752	Studientyp
994	NCT04799314	Ruijin H. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: PD-1 Inhibitor Tislelizumab Maintenance Therapy in R/R DLBCL Patients After ASCT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04799314	Population
995	NCT04705129	Ruijin H. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Zanubrutinib Combined With Tislelizumab in the Treatment of r/r PMBCL and EBV+ DLBCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04705129	Population
996	NCT04909775	Ruijin H. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Chemotherapy Combined With Tislelizumab as Bladder Sparing Option for Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04909775	Population
997	NCT05013268	Ruijin H. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus TP as Neoadjuvant Therapy for Local Advanced Cervical Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05013268	Population
998	NCT04789434	Ruijin H. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: PD-1 Inhibitor Tislelizumab Maintenance Therapy in Newly Diagnosed DLBCL Patients After ASCT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04789434	Population
999	NCT05580354	Ruijin H. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of BCG Combined With Tislelizumab for BCG-untreated Patients With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05580354	Population
1000	NCT06122493	Ruijin H. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: Optimization of Treatment Strategy for Unresectable cN3 Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06122493	Studientyp
1001	NCT05675813	Ruijin H. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: Genotype-guided Treatment in Newly Diagnosed PTCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675813	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1002	NCT06573398	Ruijin H. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Radiotherapy With Sequential Chemotherapy Combined With PD-1 Inhibitor and Thymalfasin for BRPC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06573398	Population
1003	NCT05366829	Rutgers TSUoNJ. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Tislelizumab Consolidation After Liver-Directed Therapy for Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05366829	Population
1004	JPRN-jRCT2061230026	Sakanishi R. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Study of Zanidatamab in Combination With Chemotherapy Plus or Minus Tislelizumab in Patients With HER2-positive Advanced or Metastatic Gastric and Esophageal Cancers (HERIZON-GEA-01). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061230026	Population
1005	NCT04599777	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: TACE Combined With Sorafenib and Tislelizumab for Advanced HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04599777	Population
1006	NCT05965102	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: Tirellizumab Combined With Chemotherapy Monotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05965102	Studententyp
1007	NCT05375734	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: Phase II, Single-arm Exploratory Clinical Study of Tislelizumab Combined With Anlotinib in the Treatment of Advanced Pulmonary Pleomorphic Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05375734	Population
1008	NCT05811793	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of SCAI of Bevacizumab Combined With IC of Tislelizumab in the Treatment of Recurrent Glioblastoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05811793	Population
1009	NCT04815408	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: PD-1 Antibody Combined Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04815408	Population
1010	NCT03732664	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732664	Studententyp
1011	NCT05823311	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Lenvatinib, Tislelizumab Combined With Gemcitabine and Cisplatin (GPLET) in the Treatment of Advanced Cholangiocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05823311	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1012	NCT05532059	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Lenvatinib, Tislelizumab Plus Gemcitabine and Cisplatin (GPLET) in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05532059	Population
1013	NCT06536868	Second Hospital of Shanxi Medical University. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy and Thoracic Radiotherapy in ES-SCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06536868	Population
1014	ChiCTR2000040487	Second Hospital of Tianjin Medical University. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Observational study of the efficacy and safety of tislelizumab combined with albumin paclitaxel in neoadjuvant MIBC therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040487	Population
1015	ChiCTR2300079192	Second Hospital of Tianjin Medical University. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: An Open-Label, Multicenter, Single-Arm Study Assessing the Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination with Disitamab Vedotin in Subjects with Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive Bladder Carcinoma In Situ. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300079192	Population
1016	KCT0005512	Seoul National University Hospital. 2020 Nov 3. WHO ICTRP: Phase II Study of Sitravatinib in Combination with Tislelizumab in Patients with Advanced Biliary Tract Cancer Who Have Failed to At Least 1 Prior Systemic Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0005512	Population
1017	NCT04727996	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Phase II Study of Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04727996	Population
1018	NCT05253118	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Relapsed or Refractory Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) of the Central Nervous System (CNS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05253118	Population
1019	KCT0007048	Seoul National University Hospital. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Phase II study of tislelizumab plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory primary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the central nervous system (CNS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007048	Population
1020	NCT05323890	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2023 Mrz 20. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05323890	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1021	NCT05185531	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: A Study of Neoadjuvant Tislelizumab With SBRT in Patients With Resectable Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05185531	Population
1022	ChiCTR2200061631	Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: First-line tislelizumab plus gemcitabine in cisplatin-ineligible patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer: a single arm, phase II, exploratory clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061631	Population
1023	ChiCTR2200063345	Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: Tislelizumab for consolidation therapy in patients with pathologically residual esophageal squamous cell carcinoma after concurrent chemoradiotherapy: a multicenter, randomized phase 2 clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063345	Intervention
1024	ChiCTR2100047763	Shandong CH. 2022 Feb 28. WHO ICTRP: Radiofrequency ablation combined with Tislelizumab Injection in the treatment of hepatocellular carcinoma: a randomized, controlled, open clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047763	Population
1025	ChiCTR2200055460	Shandong CH. 2023 Feb 6. WHO ICTRP: Clinical study of drug-loaded microspheres transhepatic arterial chemoembolization combined with PD-1 in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200055460	Population
1026	ChiCTR2300073320	Shanghai Cancer Hospital Affiliated to Fudan University. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: Safety and efficacy of Tirelizumab combined with chemotherapy in neoadjuvant treatment of locally advanced intrathoracic esophageal squamous carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300073320	Studientyp
1027	NCT04405674	Shanghai CH. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy With or Without Bevacizumab in TKI-Resistant EGFR-Mutated Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04405674	Studientyp
1028	NCT06456138	Shanghai CH. 2024 Jun 24. WHO ICTRP: Trametinib Plus Anlotinib Combined With Tislelizumab in KRAS-mutant NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06456138	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1029	NCT06469060	Shanghai CH. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant Immunotherapy for Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06469060	Population
1030	ChiCTR2000035684	Shanghai Chest Hospital SJTU. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: An exploratory study on the efficacy, predictive markers and resistance mechanisms of Tislelizumab (anti-PD-1 antibody) combined with chemotherapy in the treatment of non-squamous non-small cell lung cancer patients with EGFR-sensitive mutations and previous EGFR-TKI treatment failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035684	Studientyp
1031	ChiCTR2100052539	Shanghai General Hospital. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: TACE combined with tislelizumab for potentially resectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052539	Population
1032	NCT05536102	Shanghai General Hospital SJTUSoM. 2023 Mrz 20. WHO ICTRP: The Effectiveness and Safety of XELOX and Tislelizumab + PLD for Resectable Gastric Cancer (LidingStudy). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536102	Population
1033	NCT05505877	Shanghai Gopherwood Biotech Co. L. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: Phase I/IIa Study of BR790 in Combination With Tislelizumab in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05505877	Studientyp
1034	ChiCTR2100049773	Shanghai Jiaotong University School of Medicine Ruijin Hospital. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Evaluation of Tislelizumab combined with chemotherapy on efficacy and safety in patients with no previously treated immunotherapy and BRAF mutation positive NSCLC: A prospective, open-label, one-arm phase II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049773	Studientyp
1035	NCT05906524	Shanghai Kanda Biotechnology Co. L. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: KD6001 in Combination With Anti-PD-1 Antibody±Bevacizumab in Patients With Advanced HCC and Other Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05906524	Population
1036	NCT04814069	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Multicenter Phase II Trial of Post-operative Concurrent Chemoradiotherapy Using Weekly Cisplatin With Tislelizumab for Patients With High-risk Head and Neck Squamous Cell Carcinoma:The POTENTIAL Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04814069	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1037	ChiCTR2300068722	shanghai ph. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Efficacy and safety of Tislelizumab combined with Bronchial arterial infusion chemotherapy in patients with stage IIIB non-small cell lung cancer: a prospective, single-arm Phase II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300068722	Intervention
1038	ChiCTR2300077938	shanghai ph. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Disitamab Vedotin in combination with tislelizumab and bevacizumab in a phase II clinical study of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with HER2 mutation/amplification/expression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300077938	Studientyp
1039	NCT04542369	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Pilot Study of PD-1inhibitor (Tislelizumab) Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04542369	Population
1040	ChiCTR2200063254	Shanghai Xuhui CH. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: A single arm, multi-center, open lable, exploratory study of Tirelizumab combined with Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in the treatment of patients with advanced biliary tract cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063254	Population
1041	NCT04850157	Shanghai ZH. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With IMRT Neoadjuvant Treatment for Resectable Hepatocellular Carcinoma With PVTT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04850157	Population
1042	NCT05316246	Shanghai ZH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of BV With Tislelizumab for the Treatment of CD30+ Relapsed/Refractory NK/T-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05316246	Population
1043	NCT04973306	Shanghai ZH. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Neoadjuvant Immunotherapy Plus CRT Versus Neoadjuvant CRT for Locally Advanced Resectable ESCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04973306	Population
1044	NCT05143099	Shanghai ZH. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Phase II Study of Tislelizumab Combined With Cetuximab and Irinotecan in the Treatment of Recurrent, Refractory mCRC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05143099	Population
1045	NCT05278351	Shanghai ZH. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus Cetuximab and Irinotecan vs Third-line Standard-of-care in Refractory mCRC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05278351	Population
1046	NCT05023109	Shanghai ZH. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: GP Chemotherapy in Combination With Anti-PD-1 and Anti-TIGIT in Unresectable Advanced BTC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05023109	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1047	NCT05156788	Shanghai ZH. 2023 Aug 28. WHO ICTRP: Tislelizumab(Anti PD-1), Lenvatinib and GEMOX Transformation in the Treatment of Potentially Resectable, Locally Advanced Biliary Tract Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05156788	Population
1048	NCT05807542	Shanghai ZH. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy in Patients With Locally Advanced ESCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05807542	Studientyp
1049	NCT04799548	Shanghai ZH. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: A Phase II Study of TACE Plus PD-1 Antibody in the Locally Advanced Stomach Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04799548	Intervention
1050	ChiCTR2300072094	Shanxi Provincial CH. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with recombinant human adenovirus type 5 injection in PD-(L) 1-resistant patients with advanced non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300072094	Intervention
1051	ChiCTR2300071346	Shengli Oilfield CH. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: A prospective, single-arm, multicenter clinical study of the chemotherapy regimen (tislelizumab, zebutinib and methotrexate) in treating primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071346	Population
1052	ChiCTR2400082375	Sichuan Academy of Medical Sciences SPPH. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Phase Ib Study on the Safety and Feasibility of Combined Therapy with Sildenafil, Tislelizumab, and Platinum-Containing Double Drugs as First-Line Treatment for Advanced Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082375	Population
1053	NCT05394233	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2022 Jun 6. WHO ICTRP: Tislelizumab +Bevacizumab+pc for Untreated EGFR+ and High PD-L1 Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05394233	Population
1054	ChiCTR2100043615	Sichuan CH. 2021 Jun 22. WHO ICTRP: Efficacy and safety of tislelizumab combined with albumin paclitaxel in the treatment of relapsed and refractory extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a multi-center, prospective, single-arm, phase II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043615	Population
1055	ChiCTR2300070503	Sichuan CH. 2023 Jun 4. WHO ICTRP: A Phase II Clinical Study of Preoperative Tislelizumab Combined with Radiochemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070503	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1056	ChiCTR2300077971	Sichuan CH. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: A Phase II trial of Tislelizumab in combination with docetaxel and S-1 for locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma with TRG=3 after neoadjuvant chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300077971	Studientyp
1057	NCT04914390	Sichuan Provincial PH. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: A Phase II Study of Anlotinib Combined With Tislelizumab and AT in the Neoadjuvant Treatment of Triple-negative Breast Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04914390	Population
1058	NCT05900921	Sichuan University. 2023 Jun 20. WHO ICTRP: Trilaciclib Prior to Chemotherapy Plus Tislelizumab as 1L Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05900921	Intervention
1059	NCT06446726	Sichuan University. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Low-dose Radiation Combined With Neoadjuvant Immunochemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06446726	Population
1060	NCT06349837	Sichuan University. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Safety and Tolerability of LDRT Plus Concurrent Partial SBRT and Tislelizumab in Patients With Bulky Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06349837	Population
1061	NCT05604560	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: A Neoadjuvant Study of Tislelizumab and SX-682 for Resectable Pancreas Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05604560	Population
1062	ChiCTR2100045124	Sir Run Run Shaw Hospital. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: A Single Arm, Prospective, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Lenvatinib Plus PD-1 Inhibitors (Tislelizumab) as First-line Treatment in Patients with Unresectable Biliary Tract Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045124	Population
1063	NCT05972655	Sir Run Run Shaw Hospital. 2024 Mai 20. WHO ICTRP: Nodes-sparing Short-course Radiation Combined With CAPOX and Tislelizumab for MSS Middle and Low Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05972655	Population
1064	NCT06507371	Sir Run Run Shaw Hospital. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: Node-sparing Short-Course Radiation Combined With CAPOX and Tislelizumab for MSS Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06507371	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1065	ChiCTR2400079592	Sir Run Run Shaw Hospital ZUSoM. 2024 Jan 14. WHO ICTRP: A single-arm, multicenter study evaluating the efficacy of tislelizumab (anti-PD-1 antibody) in combination with chemotherapy in patients with unresectable cancer of unknown primary. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400079592	Studientyp
1066	ChiCTR2000033416	Sixth Medical Center of PLA General Hospital. 2020 Jun 1. WHO ICTRP: A prospective, single-arm clinical study on the safety and efficacy of tislelizumab in combination with liposome paclitaxel + cisplatin in the neoadjuvant therapy of potentially resectable local advanced esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033416	Population
1067	NCT05207709	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2023 Jul 3. WHO ICTRP: Ribociclib vs. Palbociclib in Patients With Advanced Breast Cancer Within the HER2-Enriched Intrinsic Subtype. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05207709	Population
1068	NCT04802876	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2023 Jul 18. WHO ICTRP: Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04802876	Studientyp
1069	CTIS2023-508828-35-01	Solti Group. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Advanced hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-Enriched breast cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508828-35-01	Population
1070	NCT05277675	Southwest Hospital C. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: Radiofrequency Ablation Plus Systematic Neoadjuvant Therapy for Recurrent Hepatocellular Carcinoma (RANT Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05277675	Population
1071	NCT05502250	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Tislelizumab, Gemcitabine and Cisplatin for R/R Hodgkin Lymphoma Followed by Tislelizumab Consolidation in Patients in Metabolic Complete Remission. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05502250	Population
1072	NCT05546619	Sulai L. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Research on Effectiveness and Safety of the Treatment, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Combined With Tislelizumab and Targeted Therapy, That is Used for High-risk Hepatocellular Carcinoma After R0 Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05546619	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1073	NCT04501523	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023 Feb 27. WHO ICTRP: A Prospective, Phase II Trial Using ctDNA to Initiate Post-operation Boost Therapy After NAC in TNBC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04501523	Population
1074	NCT05941338	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Carboplatin and Albumin-binding Paclitaxel for Neoadjuvant Therapy in HNSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05941338	Population
1075	ChiCTR2000037670	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Multicenter Study of Neoadjuvant Tislelizumab (BGB-A317, anti-PD-1 antibody) combined with Cisplatin and Gemcitabine for cT2-T4aN0M0 Bladder Urothelial Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037670	Population
1076	NCT06364904	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: An Phase III Study, Multicenter, Randomized Controlled Trial to Determine the Safety and Efficacy of the Combination of Tislelizumab With Cisplatin and Gemcitabine, With or Without Trilaciclib for Patients With Untreated Unresectable and Metastatic Urothelial Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06364904	Population
1077	NCT06364956	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Phase Ib/II Trial of Neoadjuvant of Tislelizumab Combined With Palbociclib in Patients With Platinum-refractory Bladder Urothelial Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06364956	Population
1078	NCT06366945	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Carboplatin and Polymeric Micellar Paclitaxel for Neoadjuvant Therapy in cN+ HNSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06366945	Population
1079	NCT06323369	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Surgery Versus Up-front Surgery in Resectable Clinically Node-negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06323369	Population
1080	NCT05582265	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Surgery Versus Up-front Surgery in Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (REDUCTION-I). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582265	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1081	NCT05724329	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab in Combination With Dasatinib and Quercetin in Resectable HNSCC (COIS-01). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05724329	Population
1082	ChiCTR2400086194	Sun Yat-sen Memorial Hospital SYU. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A phase Ib/II prospective clinical study evaluating the safety and efficacy of neoadjuvant Palbociclib combined with Tislelizumab Injection in cisplatin intolerant cT2-4aN0M0 bladder urothelial carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400086194	Population
1083	NCT04562311	Sun Yat-sen University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Chidamide With Immunotherapy for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04562311	Population
1084	NCT04843267	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A Multi-center, Non-randomized, Open-label Phase II Clinical Study on the Treatment of Newly Diagnosed Advanced Hodgkin's Lymphoma With PD-1 Antibody (Tislelizumab) Combined With AVD Regimen (Doxorubicin, Vindesine, Dacarbazine) Under the Guidance of PET/CT. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04843267	Population
1085	NCT04833257	Sun Yat-sen University. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Neoadjuvant Therapy of GP Chemotherapy Combined With Tislelizumab in Locoregionally Advanced NPC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04833257	Population
1086	NCT04989855	Sun Yat-sen University. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Fruquintinib Plus PD-1 Antibody in pMMR / MSS Locally Advanced Rectal Cancer (LARC) With High Immune Score. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04989855	Population
1087	NCT04615143	Sun Yat-sen University. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Tislelizumab or Tislelizumab Combined With Lenvatinib Neo-adjuvant Treatment for Resectable RHCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04615143	Population
1088	NCT05464433	Sun Yat-sen University. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Mitoxantrone Hydrochloride Liposome in Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05464433	Population
1089	NCT05847764	Sun Yat-sen University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Disitamab Vedotin Combined Therapy for Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients With HER2 Alterations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05847764	Studientyp
1090	NCT04507217	Sun Yat-sen University. 2023 Jun 5. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Pemetrexed/ Carboplatin in Patients With Brain Metastases of Non-squamous NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04507217	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1091	NCT05520619	Sun Yat-sen University. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Combination of Tislelizumab and Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer (EC-CRT-002). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05520619	Intervention
1092	NCT05578287	Sun Yat-sen University. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: RC48 Plus Tislelizumab, Low-dose Capecitabine and Celecoxib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05578287	Population
1093	NCT05468242	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy Plus Tislelizumab ± Bevacizumab and Definitive Concurrent Chemoradiation Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05468242	Intervention
1094	NCT05319574	Sun Yat-sen University. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: SBRT Followed by Neoadjuvant Immunochemotherapy in Resectable Stage II to III Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05319574	Population
1095	NCT06262581	Sun Yat-sen University. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab(BGB-A317) for dMMR/MSI-H Non-late Stage CRC Patients Before Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06262581	Population
1096	NCT04627012	Sun Yat-sen University. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Lenvatinib Combined Anti-PD1 Antibody for the Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04627012	Population
1097	NCT06323382	Sun Yat-sen University. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: Locoregional Therapy Combined With Bevacizumab and PD1/L1 Inhibitor in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06323382	Population
1098	NCT06333561	Sun Yat-sen University. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: HAIC Combined With Lenvatinib and PD-1 Inhibitor in Infiltrative Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06333561	Population
1099	NCT05211232	Sun Yat-sen University. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Neoadjuvant and Adjuvant Tislelizumab for Nasopharyngeal Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05211232	Population
1100	NCT06451211	Sun Yat-sen University. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Neoadjuvant Immunotherapy Plus Chemotherapy in Borrmann Type 4 and Large Type 3 Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06451211	Population
1101	NCT06467799	Sun Yat-sen University. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant HAIC and PD-1 Plus Adjuvant PD-1 for High-risk Recurrent HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06467799	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1102	NCT05690035	Sun Yat-sen University. 2024 Jul 15. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Fruquintinib for Metastatic pMMR/MSS Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05690035	Population
1103	NCT06520683	Sun Yat-sen University. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Adjuvant PD-1 Blockade for High-risk Stage-II dMMR/MSI-H Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06520683	Population
1104	NCT06614231	Sun Yat-sen University. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab Combined with Chemotherapy for Initially Unresectable Stage IIIA/N2 Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06614231	Population
1105	ChiCTR2000035275	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2020 Aug 10. WHO ICTRP: Phase II clinical study of Tislelizumab combined with radiotherapy in the treatment of non muscle invasive bladder cancer after BCG treatment failure. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035275	Population
1106	ChiCTR2100042125	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: ACC006 combined with Tislelizumab Injection in the treatment of non-small cell lung cancer phase Ib clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100042125	Intervention
1107	ChiCTR2200064609	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined with TP in Patients with Locally Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma: a Single-arm, Phase II Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200064609	Population
1108	ChiCTR2200061906	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Perioperative chemotherapy plus PD-1 antibody in locally advanced Siewert II/III type of gastro-esophageal junction adenocarcinoma: an open-label, phase 2 trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061906	Studientyp
1109	ChiCTR2200056784	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus Chemotherapy for Neoadjuvant Treatment of Resectable Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056784	Population
1110	ChiCTR2400080185	Sun Yat-Sen University Cancer Center. 2024 Jan 28. WHO ICTRP: A single-arm, phase II trial evaluating the efficiency and safety of neoadjuvant immunochemotherapy and radical surgery with reduced surgical margin in treating patients with locally advanced (T3-4a) tongue squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400080185	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1111	ChiCTR2100041675	Sun Yat-Set Memorial Hospital SYU. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Multicenter Clinical Study of Tislelizumab Combined with Nab-Paclitaxel and Carboplatin in Neoadjuvant Therapy Followed by Adjuvant Therapy with Tislelizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100041675	Population
1112	ChiCTR2000032856	Suzhou MH. 2020 Jun 1. WHO ICTRP: Efficacy and safety of tislelizumab combined with concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032856	Population
1113	ChiCTR2100047048	Taizhou CH. 2022 Jan 18. WHO ICTRP: Phase II single-arm clinical study of SBRT in combination with tirelizumab and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047048	Intervention
1114	ChiCTR2100051514	Taizhou h. 2022 Jun 20. WHO ICTRP: Single-Arm, multicenter, phase II clinical study of neoadjuvant tirelizumab combined with albumin paclitaxel cisplatin in patients with borderline resectable esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051514	Population
1115	ChiCTR2200056693	Taizhou h. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Bevacizumab for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer:a single-arm, phase 2 study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056693	Intervention
1116	NCT06475755	Tang-Du H. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant/Adjuvant Tislelizumab Combined With Anlotinib and Platinum Doublet Chemotherapy With Resectable NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06475755	Population
1117	ChiCTR2000037488	Tangdu Hospital FMMU. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Chemotherapy combined with Tislelizumab as neoadjuvant therapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma: a single-arm pilot study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037488	Population
1118	ChiCTR2400083868	Tangshan ch. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined with Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC): a Single Arm, Prospective Clinical Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400083868	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1119	NCT06497010	The Affiliated Hospital Of Guizhou Medical University. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: An Exploratory Study of Individualized Neo-antigen mRNA Cancer Vaccine InnoPCV in Advanced Solid Tumor Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06497010	Population
1120	NCT06357598	The Affiliated Hospital of Qingdao University. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Preoperative Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy for Stage III Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06357598	Intervention
1121	NCT05634564	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2022 Dez 12. WHO ICTRP: Concurrent Chemoradiotherapy Combined With Immunotherapy in Patients With Potentially Resectable Pancreatic Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05634564	Population
1122	NCT05687357	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2023 Mai 1. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Pre-operative CRT Versus SOC for Locally Advanced G/GEJ Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687357	Intervention
1123	NCT05758389	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined APF Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05758389	Population
1124	ChiCTR2200056067	The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: HAIC Combined with Tislelizumab and Regorafenib for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056067	Population
1125	NCT06356675	The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A Single-arm Pilot Study of Tislelizumab Combined With Anlotinib in Patients With Advanced NSCLC With Driver-negative After Progression to Immunotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06356675	Intervention
1126	ChiCTR2400082611	The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University. 2024 Apr 8. WHO ICTRP: Using Single-Cell Detection Technology to Explore Biomarkers of the Efficacy of TACE combined with Tislelizumab in the Treatment of Hepatocellular carcinoma:A Prospective Clinical Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082611	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1127	ChiCTR2100047036	The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. 2022 Jan 18. WHO ICTRP: A single-arm, single-center, prospective real-world study of Tislelizumab in the treatment of patients with advanced metastatic or unresectable renal clear cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047036	Population
1128	ChiCTR2300076888	The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus Platinum-based Chemotherapy as First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with KRAS Mutation: Efficacy and Safety. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300076888	Population
1129	ChiCTR2200063134	The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2023 Apr 12. WHO ICTRP: A prospective exploratory study on the efficacy and safety of cryoablation combined with regofinib and tirelizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063134	Population
1130	ChiCTR2000039372	The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Canceled by the investigator. A prospective, single-arm clinical trial of tislelizumab combined gemcitabine and oxaliplatin in the first-line treatment of patients with peripheral T cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039372	Population
1131	ChiCTR2200062052	The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: Canceled by the investigator. Observational study of tislelizumab combined with zanubrutinib, lenalidomide, obinutuzumab, methotrexate, and temozolomide in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062052	Population
1132	ChiCTR2100043836	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Anlotinib hydrochloride combined with tirelizumab, paclitaxel liposome and nedaplatin in a single-arm, single-center, phase II exploratory clinical study of preoperative neoadjuvant therapy for esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043836	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1133	ChiCTR2100049693	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Anlotinib hydrochloride combined with trelizumab, paclitaxel liposome and nedaplatin in a single-arm, single-center, phase II exploratory clinical study of preoperative neoadjuvant therapy for esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049693	Studientyp
1134	ChiCTR2300078068	The First Affiliated Hospital of Military Medical University. 2023 Dez 3. WHO ICTRP: Clinical study of capecitabine combined with tislelizumab and lenvatinib in neoadjuvant treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma with high risk of recurrence. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300078068	Population
1135	ChiCTR2400080293	The First Affiliated Hospital of Military Medical University. 2024 Jan 28. WHO ICTRP: Exploratory clinical study of molecular targeted drug and immunotherapy combination regimen for neoadjuvant or adjuvant therapy in patients with hepatocellular carcinoma complicated by portal vein non-main thrombus carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400080293	Population
1136	ChiCTR2200067043	The First Affiliated Hospital of Naval Medical University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Multi-center clinical study of trelizumab and axitinib combined with stereotactic radiotherapy SBRT in the treatment of oligometastatic advanced renal carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200067043	Population
1137	ChiCTR2300076513	the First Affiliated Hospital of Ningbo University. 2024 Jan 28. WHO ICTRP: Canceled by the investigator. A phase II trial of PD-1 inhibitor in combination with GemOx in patients with relapsed/refractory EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300076513	Population
1138	ChiCTR2100054256	The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Qianfoshan Hospital). 2022 Nov 14. WHO ICTRP: Clinical study of tislelizumab combined with gemcitabine and siggio in the first-line treatment of advanced pancreatic cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054256	Population
1139	NCT04539444	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: A Study of CD19/22 CART Cells Combined With PD-1 Inhibitor in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539444	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1140	ChiCTR2100049343	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Chemotherapy combined with tislelizumab combined with regorafenib combined with granulocyt-macrophage colony stimulating factor in a one-arm, exploratory clinical study for neoadjuvant therapy for resectable or borderline resectable pancreatic cancer: a single-arm, exploratory clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049343	Population
1141	ChiCTR2300076125	The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: A single arm study of Tislelizumab intrapleural therapy for the management of malignant pleural effusion. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300076125	Population
1142	ChiCTR2000040760	The First Affiliated Hospital of Suzhou University. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Neoadjuvant chemotherapy combined with tislelizumab in the treatment of newly diagnosed ovarian cancer: a single arm, single center, phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040760	Population
1143	NCT06387056	The First Affiliated Hospital of Xiamen University. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Genomic Biomarker-guided Neoadjuvant Therapy for Prostate Cancer (SEGNO). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06387056	Population
1144	ChiCTR2400082912	The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A prospective real-world study of conversion therapy alone for gastric cancer patients with liver metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082912	Studientyp
1145	ChiCTR2300072770	The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. 2023 Jun 26. WHO ICTRP: Research on the use of targeted combined immunization before surgery for high-risk renal cancer to reduce the stage reduction of kidney tumors and improve the resectability rate of surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300072770	Population
1146	NCT05547828	The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tislelizumab and Nab-paclitaxel Combined With Low-dose Radiotherapy in Patients With Stage IVb Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05547828	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1147	ChiCTR2200062653	The First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2023 Apr 12. WHO ICTRP: Clinical study of transformation treatment of tislelizumab combined with albumin paclitaxel and S-1 in patients with unresectable locally advanced and metastatic gastric cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062653	Intervention
1148	NCT05231850	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A Phase II Study of Tislelizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Stage II and Stage III Colon Cancer and dMMR/MSI. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05231850	Population
1149	NCT05350917	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab Combined With Disitamab Vedotin and Pyrotinib Maleate in HER2-positive or Mutated Advanced Colorectal Cancer Who Failed Standard Therapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05350917	Population
1150	NCT05058560	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: Tislelizumab in Addition to BACE in Patients With NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05058560	Intervention
1151	NCT05286957	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: MRD-guided Adjuvant Tislelizumab and Chemotherapy in Resected Stage IIA-IIIB NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05286957	Population
1152	NCT04819971	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2023 Mai 1. WHO ICTRP: Study of Perioperative Chemotherapy Combined With Tislelizumab and Trastuzumab in the Treatment of GC/EGC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04819971	Intervention
1153	NCT05841134	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy (CAPOX) in the Perioperative Treatment of MSI-H/dMMR Stage II or III Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05841134	Population
1154	ChiCTR2200058068	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2023 Dez 3. WHO ICTRP: A clinical study of tislelizumab combined with rigofenib and arterial perfusion chemotherapy in the first line of treatment of advanced cholangiocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200058068	Population
1155	ChiCTR2200067146	The First Affiliated Hospital SYU. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Maximal TURBT followed by tislelizumab combined with gemcitabine/cisplatin as bladder preservation therapy for MIBC patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200067146	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1156	ChiCTR2400080073	The First Affiliated Hospital SYU. 2024 Jan 22. WHO ICTRP: The efficacy of RC48 combined with tislelizumab after Maximum TURBT for bladder-preserving treatment of muscular invasive bladder cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400080073	Population
1157	NCT04866836	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab Combined With Radiotherapy as the Second-line Treatment of Advanced Biliary Malignant Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04866836	Population
1158	NCT04963088	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: TISLELIZUMAB Combined With Anlotinib and Chemotherapy(XELOX) in the Treatment of Advanced Gastric Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04963088	Intervention
1159	NCT05291052	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Lenvatinib and XELOX Regimen (Oxaliplatin Combined With Capecitabine) in the First-line Treatment of Advanced and Unresectable Biliary Tract Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05291052	Population
1160	NCT05469061	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy for Conversion Therapy of Locally Nonresectable ESCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05469061	Studientyp
1161	NCT05493683	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Disitamab Vedotin Combined With Tislelizumab in Advanced HER2 Positive Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05493683	Population
1162	NCT04570410	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: Primary Excision Combined With Preoperative Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Oligometastasis of Urothelial Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570410	Population
1163	NCT06394791	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Mai 13. WHO ICTRP: Evaluation of The Efficacy And Safety of PD-1 + IL-2 Combined With Capox Treatment After Loop Colostomy Surgery in Left-sided Colorectal Cancer Patients Complicating Acute Obstruction. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06394791	Population
1164	NCT06504875	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Application of PD-1 Monoclonal Antibody in Combination With IL-2 and CapeOX in Organ Preservation Therapy for Ultra-Low Localized Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06504875	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1165	NCT06504901	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Evaluation of Efficacy and Safety of PD-1 Monoclonal Antibody in Combination With rhG-CSF, IL-2, and CapeOX in Initially Resectable Synchronous Colorectal Liver Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06504901	Population
1166	ChiCTR2100046185	The First Hospital of China Medical University. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: A single-center, open-label, single-arm phase II clinical study in evaluating the efficacy and safety of Tislelizumab combined with chemotherapy and autologous NK cells in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046185	Population
1167	NCT04906044	The First Hospital of Jilin University. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Total Neoadjuvant Treatment Plus PD-1 in Mid-Low Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04906044	Population
1168	NCT05420584	The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Neoadjuvant Arterial Embolization Chemotherapy Combined PD-1 Inhibitor for Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05420584	Population
1169	ChiCTR2300075638	The Fourth Hospital of Hebei Medical University. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: The clinical study of Tislelizumab combined with Oxaliplatin and S-1 in the treatment of locally advanced Siewert type II esophagogastric junction adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300075638	Studientyp
1170	ChiCTR2000041541	The General Hospital of the People's Liberation Army (PLAGH). 2021 Mrz 15. WHO ICTRP: Phase II study of Chidamide and Tislelizumab in advanced Urothelial carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041541	Population
1171	ChiCTR2000041542	The General Hospital of the People's Liberation Army (PLAGH). 2023 Apr 12. WHO ICTRP: Phase II study of Chidamide and Tislelizumab in advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000041542	Intervention
1172	ChiCTR2300072053	The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with TPF regimen induction therapy and sequential concurrent chemoradiotherapy and adjuvant therapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a single-arm, prospective study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300072053	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1173	ChiCTR2200061448	The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Real world clinical investigation-a single-arm study of efficacy and safety of trelizumab in combination with anrotinib and a 2-cycle chemotherapy regimen in stage IIIB, IIIC, or IV non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061448	Intervention
1174	ChiCTR2200064384	The Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy (HAIC) combined with Lenvatinib and Tislelizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200064384	Population
1175	ChiCTR2200056473	The Second Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University. 2024 Okt 15. WHO ICTRP: The efficacy and safety of levatinib, folfox4-haic combined with tislelizumab in the treatment of intermediate advanced hepatocellular carcinoma: A single-center, single-arm, prospective real-world study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056473	Population
1176	ChiCTR2200063680	The Second Affiliated Hospital of the Army Medical University. 2023 Apr 17. WHO ICTRP: An exploratory clinical study on the efficacy and safety of trelizumab combined with gemcitabine and albumin paclitaxel in the treatment of borderline resectable pancreatic cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063680	Population
1177	ChiCTR2200055516	The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University. 2023 Feb 6. WHO ICTRP: A phase II clinical study of tislelizumab combined with neoadjuvant chemoradiotherapy for treatment locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200055516	Intervention
1178	ChiCTR2300078941	The Second People's Hospital of Neijiang. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Trelizumab combined with GP induction chemotherapy, sequential concurrent radiotherapy and chemotherapy, followed by trelizumab maintenance therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a single-arm, open, single center, phase II trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300078941	Population
1179	ChiCTR2300067362	The Second People's Hospital of Yibin. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Prospective study of TACE-HAIC combined with lenvatinib and Tislelizumab in the treatment of unresectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300067362	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1180	ChiCTR2200064425	The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: FLOT Plus Tislelizumab in the Advanced Gastric Adenocarcinoma with Oligometastasis: a single-center, open-label, non-randomized, single-arm phase II clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200064425	Studientyp
1181	ChiCTR2400090395	The Tenth Affiliated Hospital SMUDPH. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of Neoadjuvant SBRT Combined With Chemoimmunotherapy in Resectable Locally Advanced HNSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400090395	Population
1182	ChiCTR2200057978	The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: Hepatic Artery Infusion Chemotherapy (HAIC) Plus Tislelizumab for Neoadjuvant Treatment of Patients with HCC With Portal Vein Carcinoma Thrombosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200057978	Population
1183	ChiCTR2300068266	The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital). 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Tislelizumab plus Lenvatinib and capecitabine for first-line treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma unsuitable for GP chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300068266	Population
1184	ACTRN12621000273886	The University of Sydney. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Adjuvant tislelizumab plus chemotherapy after post-operative pelvic chemoradiation in high risk endometrial cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12621000273886	Population
1185	ChiCTR2300073728	Third Affiliated Hospital of Naval Medical University. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Efficacy and safety of perioperative treatment of donafenib combined with tislelizumab in resectable hepatocellular carcinoma (HCC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300073728	Population
1186	ChiCTR2300068140	Tianjin CH. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: A prospective, open, single-arm phase II clinical study to evaluate the efficacy and safety of Tislelizumab plus chemotherapy in resectable NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300068140	Studientyp
1187	NCT04834986	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Lenvatinib for Perioperative Treatment of Resectable Primary Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04834986	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1188	NCT04969029	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Immunotherapy Versus Chemotherapy as Adjuvant Therapy for Colon Cancer With MSI-H or POLE/ POLD1 Mutations. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04969029	Population
1189	NCT05449483	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Conversion of Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05449483	Studientyp
1190	NCT05273814	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Study of Chemotherapy and PD-1 Inhibitor Combination With Anti-angiogenesis to Treat Elderly Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05273814	Studientyp
1191	NCT05036798	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Sep 12. WHO ICTRP: Tislelizumab+Lenvatinib+Gemox Regimen for Potentially Resectable Locally Advanced Malignant Tumors of Biliary System. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05036798	Population
1192	NCT05595590	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Nov 7. WHO ICTRP: Radiotherapy With Tislelizumab in Patients With Recurrent Head & Neck Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05595590	Population
1193	NCT05620498	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Lenvatinib and GEMOX Versus Tislelizumab Combined With GEMOX in Conversion Therapy of ICC and GBC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05620498	Population
1194	NCT06061146	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus Concurrent Chemoradiation in Older With ESCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06061146	Intervention
1195	NCT06560528	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2024 Aug 26. WHO ICTRP: Disitamab Vedotin Combined With Tislelizumab and Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer With HER2 Overexpression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06560528	Population
1196	ChiCTR2200065392	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: A prospective single-arm phase II clinical study of tislelizumab combined with platinum-based chemotherapy in neoadjuvant therapy for locally advanced cervical cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065392	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1197	ChiCTR2200062002	Tianjin Medical University General Hospital. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: A Multicenter Clinical Trial of Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer Based on Genotyping. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062002	Population
1198	NCT04730232	Tianjin Medical University Second Hospital. 2021 Nov 1. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel for High-Risk Non-Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma Which is Not Completely Resectable. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04730232	Population
1199	NCT05328336	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Jun 20. WHO ICTRP: Perioperative Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel for Muscle-invasive Urothelial Bladder Cancer: A Multicenter Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05328336	Population
1200	NCT05418309	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Jun 20. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel for High-Risk Non-Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma Which is Not Completely Resectable: a Multi-center Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05418309	Population
1201	NCT05485883	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Tislelizumab Plus Lenvatinib in Stage III-IV RCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05485883	Population
1202	NCT05495724	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Aug 22. WHO ICTRP: Disitamab Vedotin Combined With Tislelizumab for Her2 Overexpressing High-Risk Non-Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma Which is Not Completely Resectable. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05495724	Population
1203	NCT04730219	Tianjin Medical University Second Hospital. 2022 Dez 5. WHO ICTRP: Perioperative Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04730219	Population
1204	NCT05837806	Tianjin Medical University Second Hospital. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Disitamab-vedotin as Neoadjuvant Therapy for HER2-positive High-risk Upper Tract Urothelial Carcinoma (UTUC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05837806	Population
1205	NCT05044871	Tongji H. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Biomarker-driven Targeted Therapy in Patients With Recurrent Platinum-resistant Epithelial Ovarian Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05044871	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1206	ChiCTR2200065840	Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Efficacy and safety of mitoxantrone hydrochloride liposome injection combined with azacitidine and tislelizumab in the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065840	Population
1207	ChiCTR2000040139	Tongji Hospital TMCHUoSaT. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: A prospective study of the efficacy and safety of tislelizumab combined with regorafenib in patients with unresectable or recurring cholangiocarcinoma after resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040139	Population
1208	NCT05582031	Translational Research iO. 2023 Jun 20. WHO ICTRP: Regorafenib With Tislelizumab in Patients With Selected Mismatch Repair-Proficient/Microsatellite Stable Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582031	Population
1209	CTIS2024-516443-57-00	UNICANCER. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Testing immunotherapy for patients with liver cancer and moderatelyaltered liver functions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516443-57-00	Population
1210	NCT05622071	UNICANCER. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Testing Immunotherapy for Patients With Liver Cancer and Moderately Altered Liver Functions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05622071	Population
1211	ChiCTR2200067166	Union Hospital of Tongji Medical College HUoSaT. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: A phase II, randomized controlled clinical study based on single-cell sequencing to explore the clinical predictive value of immune cell subsets in the treatment of locally advanced cervical cancer patients with or without tislelizumab combined with concurrent chemoradiotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200067166	Population
1212	EUCTR2018-002492-17-DE	Universit zu Köln. 2024 Feb 26. WHO ICTRP: Evaluation of a Treatment with tislelizumab and zanubrutinib in patients with a Richter Transformation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002492-17-DE	Population
1213	NCT05627115	University College L. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: Response Adapted Incorporation of Tislelizumab Into the Front-line Treatment of Older Patients With Hodgkin Iymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05627115	Population
1214	NCT06167785	University Health Network T. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Zanubrutinib and Tislelizumab in Progressive Lymphoma Post CAR-T. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06167785	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1215	NCT05526924	University of Chicago. 2023 Okt 16. WHO ICTRP: Dosing Study of Radiation Combined With Tislelizumab and Pamiparib in Patients With Previously Treated Head and Neck Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05526924	Population
1216	NCT04837859	University of Cologne. 2024 Aug 5. WHO ICTRP: Phase II Trial of Individualized Immunotherapy in Early-Stage Unfavorable Classical Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04837859	Population
1217	NCT05533892	Wan-Guang Z. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Nocardia Rubra Cell Wall Skeleton (N-CWS) Plus HAIC, Lenvatinib and Tislelizumab in Treating Patients With Advanced HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05533892	Population
1218	NCT05241132	Wei X. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in the Treatment of Bone Metastases of Unknown Primary. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05241132	Population
1219	NCT05862168	Weijia Fang MD. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Neoadjuvant Treatment of Tislelizumab Combined Chemotherapy for Locally Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma :A Single-arm, Prospective, Phase II Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05862168	Population
1220	NCT05582278	Wen L. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: HAIC+Lenvatinib+Tislelizumab vs D-TACE+Lenvatinib+Tislelizumab for Unresectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05582278	Population
1221	NCT04865705	West CH. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemotherapy and Tislelizumab in Stage III(cTNM-III A.IIIB)Non-small-cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04865705	Studientyp
1222	NCT05659186	West CH. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: PD-1 Inhibitor and Anlotinib Combined With Multimodal Radiotherapy in Recurrent or Metastatic Anaplastic Thyroid Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05659186	Population
1223	NCT06132698	West CH. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Immune Checkpoint Inhibitors Intrathecal Injection in Patients With Leptomeningeal Metastases in NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06132698	Population
1224	NCT05516589	West CH. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemotherapy, Tislelizumab With Afatinib for HNSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05516589	Population
1225	NCT05517330	West CH. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab With Afatinib for Resectable Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05517330	Population
1226	NCT06266871	West CH. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: SOX Combined With Tislelizumab and LDRT for Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06266871	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1227	NCT06494189	West CH. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Low-dose Radiotherapy Plus Tislelizumab in Combination With Afatinib for Neoadjuvant Treatment of Surgically Resectable Head and Neck Squamous Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06494189	Population
1228	ChiCTR2100053577	West China Hospital of Sichuan University. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: A randomized controlled trial of transarterial chemoembolization combined with tislelizumab in neoadjuvant therapy for advanced resectable hepatocellular carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053577	Population
1229	ChiCTR2200063003	West China Hospital of Sichuan University. 2023 Apr 12. WHO ICTRP: Efficacy and safety of donafenib combined with tislelizumab and TACE for adjuvant therapy in patients with hepatocellular carcinoma after surgery: a single-arm, prospective, exploratory study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063003	Population
1230	ChiCTR2200065547	West China Hospital of Sichuan University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: A phase II, open-label, single-arm, multi-center, prospective clinical study to investigate the efficacy and safety of tislelizumab combined with sitravatinib and docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer that progressed on or after chemotherapy and anti-PD-(L)1 antibody. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065547	Intervention
1231	ChiCTR2300067836	West China Hospital of Sichuan University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Phase II clinical study of tislelizumab combined with vedicetumab neoadjuvant sequential tislelizumab adjuvant therapy for locally advanced upper urinary tract urothelial carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300067836	Population
1232	ChiCTR2400082372	West China Hospital of Sichuan University. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: The efficacy and safety of GC in combination with tislelizumab and donafenib in the treatment of potentially resectable locally advanced biliary tract tumors: a single-arm, prospective, exploratory study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082372	Population
1233	ChiCTR2400083507	West China Hospital of Sichuan University. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Safety and Tolerability of Low Dose Radiotherapy Plus Concurrent Partial Stereotactic Ablative Radiotherapy (Eclipse-RT) and Tislelizumab in Patients With Bulky Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400083507	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1234	ChiCTR2400086532	West China Hospital of Sichuan University. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A prospective, single-arm, phase II study to evaluate the efficacy and safety of Tislelizumab plus chemotherapy induction, followed by surgery or radiotherapy, and Tislelizumab±chemotherapy as adjuvant/consolidation therapy for initial unresectable stage III non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400086532	Population
1235	ChiCTR2400085067	West China Hospital SU. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: Perioperative Treatment of Transarterial Chemoembolization (TACE) Combined with Tislelizumab and Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma: A Single-Arm, Prospective, Exploratory Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400085067	Population
1236	ChiCTR2400085267	West China Hospital SU. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Tislelizumab for mCRPC patients containing intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P) component: an exploratory study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400085267	Population
1237	ChiCTR2400090013	West China Hospital SU. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: FOLFOX chemotherapy combined with tislelizumab and bevacizumab in previously treated hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastasis: an exploratory study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400090013	Population
1238	NCT05477264	Won SK. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: Concurrent Tislelizumab and Radiotherapy in Newly Diagnosed Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05477264	Population
1239	NCT04890392	Wuhan Union Hospital C. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With S-1 Plus Oxaliplatin as a Neoadjuvant Treatment in Patients With GC/GEJC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04890392	Studientyp
1240	NCT05861635	Wuhan Union Hospital C. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: The Study of Vidicizumab Combined With Tirelizumab in the Treatment of Breast Cancer With Low HER2 Expression. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05861635	Population
1241	NCT06134193	Wuhan Union Hospital C. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: Combination Therapy of HAIC, Surufatinib and Tislelizumab for Unresectable or Metastatic Biliary Tract Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06134193	Population
1242	NCT04776590	Wuhan Union Hospital C. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Chemoradiotherapy Plus Immunotherapy Followed by Surgery for Esophageal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776590	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1243	ChiCTR2200058342	Xiamen HH. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: A prospective phase II single-arm clinical study on the efficacy and safety of tislelizumab combined with induction chemotherapy + concurrent chemoradiotherapy + maintenance therapy in patients with stage III unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200058342	Intervention
1244	NCT06235918	Xiang L. 2024 Feb 12. WHO ICTRP: Neoadjuvant Tislelizumab Plus Chemotherapy for Resectable Locally-advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06235918	Population
1245	NCT06383780	XIANG YANQ. 2024 Jul 22. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With GP or TPC Regimen for the Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma With Bone Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06383780	Population
1246	NCT06374901	Xiangdong C. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Neoadjuvant Chemotherapy Used in the Perioperative Treatment. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06374901	Population
1247	ChiCTR2400084683	Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture People's Hospital. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Clinical study on efficacy and safety of Tirelizumab combined with chemoradiotherapy in high-risk locally advanced nasopharyngeal carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400084683	Population
1248	NCT05508399	Xijing H. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Biomarker Analysis of Tislelizumab Combined With Chemotherapy for Perioperative Treatment of G/GEJ Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05508399	Studientyp
1249	NCT05507658	Xijing H. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With XELOX as Neoadjuvant Therapy for G/GEJ Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05507658	Studientyp
1250	NCT05058755	Xinhua Hospital SJTUSoM. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined Treatment in Refractory Extranodal NK/T-cell Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05058755	Population
1251	ChiCTR2000032825	Xinjiang Medical University Affiliated Oncology Hospital. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: Clinical trial of Ondo combined with DP combined with tirelizumab in the treatment of stage IIIB-IV lung squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032825	Studientyp
1252	NCT06607926	Xuanwu Hospital B. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Neoadjuvant With Ta1 Plus Immuno-chemotherapy for Resectable NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06607926	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1253	ChiCTR2200062038	XuanWu Hospital cmu. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: A real-world observational cohort study of Tislelizumab in combination with pemetrexed + carboplatin + bevacizumab for EGFR-sensitive mutant non-squamous non-small cell lung cancer patients who have failed EGFR-TKI therapy with negative T790M mutation. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200062038	Studientyp
1254	NCT06130007	Xuekui L. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: A Prospective, Single-arm Phase II Clinical Trial of Tislelizumab Combined With Platinum Doublet Neoadjuvant Therapy to Improve Mandibular Preservation in Resectable Locally Advanced Oral Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06130007	Population
1255	ChiCTR2100045112	Yanbian University Hospital. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: Tirelizumab combined with amlotinib for second-line treatment of advanced urothelial carcinoma II Phase II clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045112	Population
1256	NCT06598527	Yang H. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Tislelizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Versus Tislelizumav Plus Platinum-based Chemotherapy As Neoadjuvant Therapy in Patients with Resectable Stage II-III Non-small Cell Lung Cancer: a Phase III, Randomized, Multicenter, Prospective Study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06598527	Population
1257	NCT05360277	Yanhong D. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Maintenance Tislelizumab + Capecitabine to Treat Metastatic Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05360277	Population
1258	NCT05844371	Yixing PH. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tirelizumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Patients With Lymph Node Positive Gastric Cancer After Surgery. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05844371	Population
1259	ChiCTR2200066771	Yiyang Center. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Efficacy and adverse reactions of radiotherapy combined with immunotherapy and chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a prospective, non-randomized, concurrent, controlled clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200066771	Studientyp
1260	NCT06017583	Yong Zhang MD. 2023 Okt 23. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemotherapy With PD-1 Inhibitors Combined With SIB-IMRT in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06017583	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1261	NCT05588219	Yong Zhang MD. 2023 Dez 4. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05588219	Population
1262	KCT0007067	Yonsei University Health System SH. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: An Open Label, Single-Arm, Multi-center Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tislelizumab in Combination with Zanidatamab as a 2nd line in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer in K-Umbrella Trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0007067	Intervention
1263	NCT05290116	Yunfei Y. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: HAIC Combined With Tislelizumab and Apatinib for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05290116	Population
1264	NCT05160727	Zhejiang CH. 2021 Dez 27. WHO ICTRP: Radiotherapy Combined With Tislelizumab and Irinotecan in MSS/pMMR Recurrence and Metastatic Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05160727	Population
1265	NCT05247619	Zhejiang CH. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Clinical Study to Explore the Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05247619	Population
1266	NCT05528367	Zhejiang CH. 2022 Sep 12. WHO ICTRP: Tirelizumab in Combination With Chemoradiation in Patients With Unresectable Gastric Cancer or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05528367	Studientyp
1267	NCT05652192	Zhejiang CH. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: SBRT Combined With Chemotherapy and Tislelizumab in Metastatic NPC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05652192	Population
1268	ChiCTR2300070273	Zhejiang CH. 2023 Jun 4. WHO ICTRP: A Single Arm, Single Center Phase II Clinical Study of Whole Brain Radiotherapy Combined with Tislelizumab and Chemotherapy in the Treatment of Small Cell Lung Cancer with Brain Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070273	Intervention
1269	NCT05896059	Zhejiang CH. 2023 Jun 20. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Anlotinib as Maintenance Therapy for ES-SCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05896059	Population
1270	NCT05963087	Zhejiang CH. 2023 Aug 2. WHO ICTRP: Cetuximab in Combination With Dabrafenib and Tislelizumab in BRAF Mutated Treatment of Advanced Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05963087	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1271	NCT05920863	Zhejiang CH. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Lenvatinib Combined With Tislelizumab and TACE Applied as Neoadjuvant Regimen for the Patients of CNLC Stage IB and IIA Hepatocellular Carcinoma With High-risk Recurrence Factors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05920863	Population
1272	NCT05228496	Zhejiang CH. 2023 Okt 3. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Maintenance Therapy for ES-SCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05228496	Population
1273	NCT05557578	Zhejiang CH. 2023 Nov 13. WHO ICTRP: GOT Applied as Neoadjuvant Regimen for Patients of Resectable ICC With High-risk Factors of Recurrence. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05557578	Population
1274	NCT06538896	Zhejiang CH. 2024 Aug 19. WHO ICTRP: Phase II Study of Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel as First Line Treatment for Patients of Triple-negative Breast Cancer(TNBC) With Bone Metastasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06538896	Population
1275	ChiCTR2000033239	Zhejiang Jinhua Guangfu Tumor Hospital. 2020 Mai 25. WHO ICTRP: Study for the Efficacy and Safety of Tislelizumab (Anti-PD1 Antibody) Combined With chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033239	Population
1276	NCT04981665	Zhejiang University. 2022 Jan 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate TACE Sequential Tislelizumab as Adjuvant Therapy in Participants With HCC at High Risk of Recurrence After Curative Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04981665	Population
1277	NCT05325528	Zhejiang University. 2023 Feb 13. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab in Combination With SOX for the Treatment of Gastric Cancer With Liver Metastases. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05325528	Population
1278	NCT04652492	Zhongda H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With TACE in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04652492	Population
1279	ChiCTR2300071481	Zhongda Hospital Southeast University. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: The efficacy and safety of recombinant human adenovirus type 5 injection combined with tirelizumab and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) in the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma: a multicenter, prospective, one-arm study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071481	Population
1280	NCT05245760	Zhonglin H. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: ChemoRadiation And Tislelizumab for Esophageal/EGJ Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05245760	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1281	NCT06363708	Zhongnan H. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy as a Neoadjuvant Treatment for Advanced Endometrial Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06363708	Population
1282	ChiCTR2400083699	Zhongnan Hospital Affiliated to Wuhan University. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of Utidelone combined with Tislelizumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M-HNSCC):A single-arm, phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400083699	Population
1283	ChiCTR2200061365	Zhongshan H. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: Phase II Multicenter, Randomised, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab in combination with Cetuximab and Irinotecan versus Investigator's Choice in patients with previously treated RAS wild-type advanced colorectal cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200061365	Population
1284	ChiCTR2000035642	Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University. 2023 Feb 26. WHO ICTRP: Phase II Study of Tislelizumab Combined With Cetuximab and Irinotecan in the Treatment of Recurrent, Refractory Metastatic Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035642	Population
1285	ChiCTR2000035665	Zhongshan Hospital FU. 2020 Aug 17. WHO ICTRP: A Phase III, Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial of Neoadjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) plus PD-1 Antibody (Tislelizumab) in the Locally Advanced Stomach Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000035665	Population
1286	ChiCTR2000037759	Zhongshan Hospital FU. 2020 Nov 2. WHO ICTRP: A Phase II study of Neoadjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) plus PD-1 Antibody (Tislelizumab) in the Locally Advanced Stomach Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037759	Intervention
1287	ChiCTR2200066728	Zhongshan Hospital FU. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: The efficacy and safety of tislelizumab combined with bevacizumab and second-line chemotherapy in the treatment of RAS-mutant metastatic colorectal cancer: a single arm, phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200066728	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1288	ChiCTR2300071221	Zhongshan Hospital FU. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: Efficacy of Tislelizumab administered in combination with eribulin and anlotinib for patients (pts) with advanced adult soft tissue sarcoma (TEASTS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071221	Population
1289	ChiCTR2200056181	Zhongshan Hospital Xiamen University. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: Single-arm and exploratory clinical study of lenvatinib, tirelizumab and radiotherapy combined with HAIC in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056181	Studententyp
1290	NCT05981157	Zhongshan People's Hospital GC. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Anrotinib and Tirelizumab in First-line Treatment of RM-NPC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05981157	Population
1291	ChiCTR2200058323	Zhongshan Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine. 2023 Dez 19. WHO ICTRP: Microwave ablation combined with tirelizumab and fuquinitinib in the treatment of third-line and posterior advanced colorectal cancer patients: a single-arm, open, single-center clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200058323	Population
1292	NCT04310943	Zhou C. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Bevacizumab and Albumin Paclitaxel in Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04310943	Studententyp
1293	CTRI/2022/05/042831	Zymeworks Inc. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: A Study of Zanidatamab in Combination With Chemotherapy Plus or Minus Tislelizumab in Patients With HER2-positive Advanced or Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/05/042831	Population
1294	EUCTR2021-000296-36-ES	Zymeworks Inc.. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: A Study of Zanidatamab in Combination With Chemotherapy Plus or Minus Tislelizumab in Patients With HER2-positive Advanced or Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000296-36-ES	Population
1295	EUCTR2021-000296-36-FR	Zymeworks Inc.. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: A Study of Zanidatamab in Combination With Chemotherapy Plus or Minus Tislelizumab in Patients With HER2-positive Advanced or Metastatic Gastric and Esophageal Cancers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000296-36-FR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 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 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BGB-A317-302

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie BGB-A317-302 (RATIONALE 302) war eine randomisierte, kontrollierte, Open-Label, globale Phase-III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab gegenüber ICC (Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan) als Zweitlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.</p> <p>Hypothesen:</p> <p>Der primäre Endpunkt OS wurde anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests zwischen dem Tislelizumab-Studienarm und dem ICC-Studienarm verglichen. Hierzu wurde die folgende Null- bzw. Alternativhypothese festgelegt:</p> <p>H₀: OS Tislelizumab-Studienarm = OS ICC-Studienarm H_a: OS Tislelizumab-Studienarm ≠ OS ICC-Studienarm</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) nach folgenden Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika) • ECOG-PS (0 vs. 1) • ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan). <p>Verblindung: Open-Label, keine Verblindung</p> <p>Design: zweiarmig, parallel, aktiv kontrolliert</p> <p>Studienablauf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Screening:</u> bis zu 28 Tage vor Randomisierung • <u>Behandlung:</u> 3-Wochen-Zyklen bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität, dem Widerruf der Einverständniserklärung, jeder medizinische Zustand, der bei weiterer Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, eine Entscheidung zum Abbruch der Studienteilnahme durch den Prüfarzt oder Sponsor, wenn dies ihrer Meinung nach das Beste für den Patienten war, und fehlende Compliance des Patienten. Patienten, die auf den Tislelizumab-Studienarm randomisiert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes unter den im Prüfplan festgelegten Bedingungen über die Krankheitsprogression hinaus behandelt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Safety Follow-Up: Visite 30 Tage (\pm 7 Tage) nach Absetzen der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Visite zum Ende der Behandlung konnte mit der Safety Follow-Up-Visite kombiniert werden, sofern das Ende der Behandlung 30 Tage (\pm 7 Tage) nach der letzten Studienbehandlung erfolgte. Darüber hinaus wurden die Patienten 60 Tage (\pm 14 Tage) und 90 Tage (\pm 14 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments telefonisch zur Beurteilung immunvermittelter UE und zu Begleitmedikationen, die im Zusammenhang mit UE stehen oder zu neuen Krebstherapien befragt. Die telefonische Kontaktaufnahme erfolgte auch, wenn der Patient bereits eine neue Krebstherapie begonnen hatte. Bestand bei diesen telefonischen Nachsorgeterminen der Verdacht auf immunbedingte UE, wurde eine außerplanmäßige Visite durch den Prüfarzt zur weiteren Beurteilung veranlasst. Alle arzneimittelbedingten SUE wurden nach Absetzen der Studienmedikation bis zum Tod des Patienten, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-Up, je nachdem, was zuerst eintrat, durch den Prüfarzt erhoben. • Survival Follow-Up: Informationen zum Überleben und zur weiteren Krebstherapie wurden bei Patienten, die die Studienmedikation aus jeglichem Grund absetzten, über Telefonanrufe, E-Mail oder andere Kommunikation, anhand der Krankenakten der Patienten und/oder über Klinikbesuche erhoben. Klinikbesuche sollten ca. monatlich (4 Wochen \pm 7 Tage) nach der Visite zum Safety Follow-Up oder gemäß Anweisung des Sponsors bis zum Tod, zum Lost to Follow-Up, zum Widerruf der Einverständniserklärung oder zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erfolgen. Patienten, die das Studienmedikament aus anderen Gründen als der radiologisch bestätigten Krankheitsprogression (z. B. Toxizität) absetzen, werden weiterhin untersucht, bis zur radiologisch bestätigten Krankheitsprogression, Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up, Tod oder bis zur Beendigung der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt. <p>Studienorganisation: multizentrisch Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment v1.0: 07.11.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen vor Studienbeginn <p>Amendment v2.0: 06.12.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen vor Studienbeginn <p>Amendment v3.0: 08.11.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum-Kreatinkinase (Creatin Kinase, CK) und der Serum-Kreatinkinase vom Myokardtyp (Creatin Kinase-Cardiac Muscle Isoenzyme, CK-MB) Tests und Managementanleitung wurden zur engmaschigen Überwachung des Myokarditisrisikos ergänzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Maßnahmen zur Begrenzung viraler Reaktivierung wurden ergänzt: durchgehende Behandlung für 6 Monate nach Ende der Behandlung für Patienten mit nachweisbarem Hepatitis B Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen, HBsAg) oder HBV-DNA. Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen effektiven antiviralen Behandlung wurde für Patienten mit detektierbarem HCV und die eine Behandlung zum Screening-Zeitpunkt erhielten, ergänzt. • Das Ausschlusskriterium für Patienten mit vorheriger Organtransplantation, einschließlich Stammzellallotransplantation, wurde ergänzt. • Die Managementrichtlinien für immunvermittelte UE wurden aktualisiert: „Tislelizumab muss endgültig abgesetzt werden beim Auftreten eines immunvermittelten UE des Schweregrades 4 oder wiederauftretenden Ereignisses des Schweregrades 3.“ • Es wurde ein neuer Anhang „Determining Line of Therapy in ESCC“ ergänzt, um die Definition für systemische Erstlinienbehandlung in den Einschlusskriterien zu verdeutlichen und systemische Erstlinien- oder Front-Line-Behandlung wurde als „platinbasiertes Regime“ definiert. <p>Amendment 4.0: 20.03.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die statistische Schätzung der Fallzahl wurde aktualisiert: von 450 auf 500 Patienten und die Anzahl der Todesfälle von 336 auf 400 mit den folgenden Überlegungen: (1) das HR des Gesamtüberlebens wurde aufgrund neuer publizierter Ergebnisse zu anti-PD-1-Therapien in der Zweitlinienbehandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus von 0,73 auf 0,75 adjustiert und (2) einer Ausfallrate von 5 %. • Die vordefinierte Interimsanalyse wurde entfernt aufgrund des Mangels einer geografisch repräsentativen Population für die Analyse infolge des Missverhältnisses in den globalen Einschlussraten. • Das OS in Patienten mit TAP-Score ≥ 10 % wurde als wichtigster sekundärer Endpunkt der Studie ergänzt, um die klinische Relevanz und Bedeutung des PD-L1-Biomarkers für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus abzubilden, die in publizierten Daten von Mitbewerbern beobachtet wurde. (Hinweis: Die PD-L1-Erhebung wurde erst ab Ergänzung des wichtigsten sekundären Endpunkts begonnen und der PD-L1-Status der bis dahin eingeschlossenen Patienten war unbekannt).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie alle folgenden Kriterien erfüllen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich oder weiblich, Alter ≥ 18 Jahre an dem Tag, an dem der Patient freiwillig der Teilnahme an der Studie zugestimmt hat (oder das nach den örtlichen Vorschriften zulässige Alter erreicht hat, je nachdem, welches Alter höher war) 2. Der Patient war in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung zu erteilen und konnte die Anforderungen der Studie und den Zeitplan für die Untersuchungen verstehen und einhalten. 3. Histologisch gesicherte Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus 4. Tumorprogression während oder nach der systemischen Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren/metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach Einschätzung des Prüfarztes/radiologischer Bewertung <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Krankheitsprogression während oder innerhalb von höchstens 6 Monaten (180 Tagen) nach Ende der neoadjuvanten/adjuvanten Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie) waren teilnahmeberechtigt, vorausgesetzt, dass alle anderen Kriterien zutrafen. • Eine Therapielinie begann mit der Verabreichung des ersten Mittels in einem Regime und endete mit Krankheitsprogression. Die Therapielinie blieb bestehen, wenn die Chemotherapie aufgrund von Toxizität gewechselt wurde. 5. Mindestens eine messbare/bewertbare Läsion nach RECIST v1.1, die von einem lokalen Prüfarzt/radiologischer Auswertung bestätigt wurde innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung Anmerkung: Läsionen, die zuvor bestrahlt wurden, galten als auswertbar, vorausgesetzt, dass eine Krankheitsprogression nach Ende der Strahlentherapie nachgewiesen wurde. 6. ECOG-PS von 0 oder 1 vor der Randomisierung 7. Labordaten, die die unten aufgeführten Kriterien innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erfüllen. Labordaten waren nicht gültig, wenn ein Patient Wachstumsfaktor oder Bluttransfusionen zur Prophylaxe innerhalb von 7 Tagen vor der Labortestung erhalten hatte. <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophile Count, ANC) ≥ 1.500 Zellen/mm³ • Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/mm³ • Hämoglobin ≥ 9 g/dl oder $\geq 5,6$ mmol/l • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² nach der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration-Gleichung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtbilirubin im Serum $\leq 1,5$ x obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) (oder < 3 x ULN bei Patienten mit Gilbert-Syndrom) • Prothrombinzeit/International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$ x ULN es sei denn, der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie • Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5$ x ULN (oder $\leq 5,0$ x ULN bei Patienten mit Lebermetastasen) <p>8. HBV- oder HCV-Infektion, die je nach Art der Infektion die folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit inaktivem/asymptomatischem Träger, chronischem oder aktivem HBV: HBV-DNA < 500 IU/ml (oder 2500 Kopien/ml) beim Screening. Patienten mit nachweisbarem HBsAg oder nachweisbarer HBV-DNA sollten gemäß den Behandlungsrichtlinien behandelt werden. Patienten, die beim Screening antivirale Medikamente erhielten, sollten vor der Randomisierung seit > 2 Wochen und HBV < 500 IU/ml behandelt worden sein und sollten die Behandlung für mindestens 6 Monate nach Absetzen des Studienmedikaments fortsetzen. • Für Patienten mit HCV: Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA, die zum Zeitpunkt des Screenings in Behandlung waren, sollten während der Studie weiterhin eine kontinuierliche, wirksame antivirale Therapie erhalten. <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serumschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung vorlegen und bereit sein, während der Studie weitere Schwangerschaftstests durchzuführen. Frauen im gebärfähigen Alter mussten bereit sein, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer und für mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis von Tislelizumab und mindestens 180 Tage nach der letzten Dosis der ICC einzusetzen.</p> <p>10. Nicht sterile Männer, die weibliche Sexualpartner im gebärfähigen Alter haben, mussten hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung während der gesamten Dauer der Studie und mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis von Tislelizumab und mindestens 180 Tage nach der letzten der letzten Dosis der ICC durchführen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein unfruchtbarer Mann wurde als ein Mann definiert, bei dem zuvor eine bekannte Azoospermie in einer Samenprobenuntersuchung als definitiver Beweis für eingeschränkte Zeugungsfähigkeit nachgewiesen worden war. • Männer mit bekannter niedriger Spermienzahl (konsistent mit eingeschränkter Zeugungsfähigkeit) wurden im Rahmen dieser Studie nicht als unfruchtbar betrachtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Die Patienten waren von der Studie auszuschließen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ungeeignet für eine Behandlung mit einer der im Protokoll vorgesehenen Chemotherapien nach Maßgabe des Arztes 2. Zwei oder mehr vorherige systemische Behandlungen für das fortgeschrittene oder metastasierte, nicht resezierbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus 3. Palliative Strahlenbehandlung für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung 4. Gastrointestinale Perforation und/oder Fistel oder aorto-ösophageale Fistel in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung 5. Tumorinvasion in Organe, die sich in der Nähe des Ösophagus befinden (z. B. Aorta oder Atemwege), bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes ein erhöhtes Risiko für eine Fistelbildung im Rahmen der Studienbehandlung besteht 6. Unkontrollierbarer Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites, die eine häufige Drainage erfordern (Wiederauftreten innerhalb von 2 Wochen nach dem Eingriff) 7. Derzeitige oder frühere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere humanisierte monoklonale Antikörper 8. Vorangegangene Therapien, die auf PD-1 oder PD-L1 abzielen 9. Patienten mit Toxizitäten (als Folge einer früheren Krebstherapie), die sich nicht auf den Ausgangswert erholt oder stabilisiert hatten, mit Ausnahme von UE, die nicht als wahrscheinliches Sicherheitsrisiko angesehen wurden (z. B. Alopezie, Neuropathie und spezifische Laboranomalien). Ausnahmen wurden vom Prüfarzt in Absprache mit dem medizinischen Monitor bestimmt. 10. Frühere Krebserkrankungen, die innerhalb der letzten 2 Jahre vor der Randomisierung aktiv waren (Ausnahmen waren der in dieser Studie untersuchte Tumor und chirurgisch entfernter Nicht-Melanom-Hautkrebs, kurativ behandeltes Carcinoma <i>in situ</i> des Gebärmutterhalses, lokalisierter Prostatakrebs, der mit kurativer Absicht behandelt wurde, kurativ behandelter Blasenkrebs im unteren Stadium, duktales Carcinoma <i>in situ</i>, das chirurgisch in kurativer Absicht behandelt wurde, oder eine Krebserkrankung, die vor mehr als 2 Jahren diagnostiziert wurde, ohne aktuelle Anzeichen einer Erkrankung und ohne Therapie \leq 2 Jahre vor der Randomisierung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Aktive Hirn- oder Leptomeningealmetastasen. Patienten mit unklaren Befunden oder mit bestätigten Hirnmetastasen kamen für die Teilnahme in Betracht, vorausgesetzt, sie waren asymptomatisch und radiologisch stabil, ohne dass sie für mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung eine Kortikosteroidbehandlung benötigten. Ein CT/MRT des Kopfes bei Studienbeginn war erforderlich bei Patienten, bei denen der Verdacht bestand, dass sie Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) hatten.</p> <p>12. Aktive Autoimmunerkrankung oder Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen mit hohem Risiko für Rückfall</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit folgenden Erkrankungen konnten eingeschlossen werden, wenn sie alle anderen Kriterien erfüllten: kontrollierter Diabetes mellitus Typ 1, Hypothyreose, die nur mit Hormonersatztherapie behandelt wird, kontrollierte Zöliakie, Hautkrankheiten, die keine systemische Behandlung erfordern (wie Vitiligo, Psoriasis oder Alopezie), oder Krankheiten, die ohne äußere Faktoren voraussichtlich nicht wieder auftreten werden <p>13. Erkrankung, die innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg täglichem Prednison oder Äquivalenten) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erforderte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einer Organtransplantation in der Vorgeschichte, einschließlich allogene Stammzelltransplantation durften nicht eingeschlossen werden. • Nebennierenersatzsteroiddosen ≤ 10 mg Prednisonäquivalente täglich waren zulässig, wenn keine aktive Autoimmunerkrankung vorlag. • Die Patienten durften topische, okuläre, intraartikuläre, intranasale und inhalative Kortikosteroide (mit minimaler systemischer Absorption) nutzen. • Eine kurze Behandlung mit Kortikosteroiden zur Prophylaxe (z. B. bei Kontrastmittelallergie) oder zur Behandlung von Nicht-Autoimmunerkrankungen (z. B. verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion durch Kontaktallergene) waren zulässig. <p>14. Operation, die eine Vollnarkose oder Epiduralanästhesie erforderte, innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung</p> <p>15. Chirurgischer Eingriff mit lokaler Anästhesie innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung, Ausnahmen von diesem Ausschlusskriterium waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anlegen eines zentralen Venenzugangs, der einen bis zu 3-tägigen Überwachungszeitraum benötigte. • Ein Biopsieverfahren, das unter lokaler Anästhesie während des Screening-Zeitraums durchgeführt wurde und welches eine 7-tägige Überwachungszeit nach dem Eingriff erforderte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>16. Der Patient hat innerhalb der letzten 42 Tage vor der Randomisierung Radiopharmaka erhalten (außer zur Untersuchung oder Diagnostik).</p> <p>17. Der Patient hat eine der folgenden Therapien erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Chemotherapie, jegliche Immuntherapie (z. B. Interleukin, Interferon oder Thymoxin) oder andere Prüfpräparate innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer war, aber mindestens 14 Tage) vor der Verabreichung des Studienmedikaments • Alle chinesischen pflanzlichen Arzneimittel oder chinesischen Patentarzneimittel, die zur Krebsbekämpfung oder zur Stärkung der Immunität eingesetzt werden, innerhalb von 14 Tagen vor der ersten klinisch relevanten Verabreichung des Studienmedikaments <p>18. Alle schwerwiegenden oder instabilen Vorerkrankungen (abgesehen von oben genannten ausgenommenen bösartigen Erkrankungen), psychiatrische Störungen oder andere Zustände, die die Sicherheit des Patienten, die Einholung der Einverständniserklärung nach Aufklärung oder die Einhaltung der Studienverfahren beeinträchtigen könnten.</p> <p>19. Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor dem Zyklus 1 Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saisonale Influenzavakzine waren im allgemeinen inaktivierte Vakzine und waren erlaubt. Intranasale Vakzine waren lebendes Virus und nicht gestattet. <p>20. Bekannte Anamnese oder Anzeichen einer interstitiellen Lungenerkrankung, nicht-infektiöser Pneumonitis, Lungenfibrose, die anhand von bildgebenden Verfahren oder klinischen Befunden diagnostiziert wurde, oder unkontrollierte systemische Erkrankungen, einschließlich Diabetes, Bluthochdruck, akute Lungenerkrankungen, usw.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Strahlenpneumonitis konnten randomisiert werden, wenn die Strahlenpneumonitis als stabil bestätigt wurde (über die akute Phase hinaus) und es unwahrscheinlich war, dass sie wieder auftritt. Patienten mit schwerer, aber stabiler strahleninduzierter Pneumonitis konnten routinemäßigen Lungenfunktionsuntersuchungen unterzogen werden. <p>21. Schwere chronische oder aktive Infektion (einschließlich Tuberkuloseinfektion usw.), die eine systemische antibakterielle, antimykotische oder antivirale Therapie erforderte, innerhalb von 14 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgenommen waren Patienten, die eine systemische antivirale Therapie gegen HBV benötigten. <p>22. Bekannte Anamnese des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)</p> <p>23. Patienten, die einen der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren aufwiesen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende Herzschmerzen in der Brust, definiert als mäßige Schmerzen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken • Symptomatische Lungenembolie innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung • Akuter Myokardinfarkt in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung • Jegliche Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association Klassifikation III oder IV innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung • Jedes Ereignis einer ventrikulären Arrhythmie > Schweregrad 2 innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung • Ein zerebrovaskulärer Unfall oder eine transitorische ischämische Attacke in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung • Unkontrollierter Bluthochdruck: systolischer Druck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Druck ≥ 100 mmHg, der nicht durch Standardmedikation gegen Bluthochdruck innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung oder ersten Dosis des Studienmedikaments behandelt werden kann. • Jede Episode einer Synkope oder eines Krampfanfalls ≤ 28 Tage vor der Randomisierung <p>24. Schwere Unterernährung trotz enteraler oder parenteraler Nahrungsergänzung</p> <p>25. Bekannter, aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit</p> <p>26. Schwangere oder stillende Frauen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Orte der Studiendurchführung: Die Studie wurde an 132 Studienzentren in 11 Ländern/Regionen weltweit durchgeführt. Patienten aus Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Korea, Festlandchina, Spanien, Taiwan, China, dem Vereinigten Königreich (UK) und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) nahmen an der Studie teil.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Tislelizumab-Studienarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg Tislelizumab als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus verabreicht bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder der Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien. <p>ICC-Studienarm: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 135 – 175 mg/m² KOF Paclitaxel als i. v. Infusion an Tag 1 alle 3 Wochen verabreicht. Paclitaxel kann auch in Dosen von 80 – 100 mg/m² KOF i. v. nach einem wöchentlichen Zeitplan gemäß den lokalen und/oder länderspezifischen Richtlinien gegeben werden. Für Japan gilt 100 mg/m² KOF i. v. an Tag 1, 8, 15, 22, 29 und 36, gefolgt von einer Woche Pause. <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75 mg/m² KOF Docetaxel i. v. an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus verabreicht. Für Japan gilt 70 mg/m² KOF i. v. am Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus. <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • 125 mg/m² KOF Irinotecan i. v. an den Tagen 1 und 8 eines jeden 3-Wochen-Zyklus verabreicht. <p>Die Medikation wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder der Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien fortgesetzt. Patienten, die Tislelizumab erhielten, konnten auch nach Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 weiterhin Tislelizumab erhalten, wenn nach Einschätzung des Prüfarztes erwartet wurde, dass der Patient von einer Weiterbehandlung profitieren könnte und die folgenden Kriterien zutrafen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abwesenheit klinischer Symptome und Anzeichen einer Krankheitsprogression (inkl. klinisch signifikant verschlechterter Laborwerte) • ECOG-PS ≤ 1 • Keine rasche Krankheitsprogression oder Krankheitsprogression einer kritischen anatomischen Stelle (z. B. Progression einer Wirbelsäulenläsion mit drohender Kompression des Rückenmarks) oder die eine dringende alternative medizinische Intervention notwendig macht <p>Therapieabbruch</p> <p>Die Patienten hatten das Recht, jederzeit die Teilnahme an der Studie oder die Studienbehandlung abzubrechen. Des Weiteren hatte der Prüfarzt jederzeit das Recht bei einem Patienten die Studienbehandlung abzubrechen.</p> <p>Zudem war ein vorzeitiger Therapieabbruch aus folgenden Gründen (jedoch nicht darauf beschränkt) möglich/angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung • Jede Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors die Sicherheit des Patienten bei Fortsetzung der Studienbehandlung gefährden könnte • Entscheidung des Prüfarztes oder Sponsors, dass ein Therapieabbruch im besten Interesse des Patienten sei • Non-Compliance des Patienten • Verschlechterung der Symptome (z. B. unkontrollierbarer Schmerz oder nicht behandelbare Aszites) aufgrund einer Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Intolerable Toxizität im Zusammenhang mit Tislelizumab, Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan inkl. immunvermittelter UE oder durch Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan ausgelöste UE, die durch den Prüfarzt als nicht akzeptabel in Relation zum individuellen Ansprechen des Patienten eingestuft wurden. • Verwendung einer nicht im Protokoll festgelegten Krebstherapie • Schwangerschaft <p>Wenn nach Einschätzung des Prüfarztes zu erwarten war, dass der Patient von einer Fortsetzung der Behandlung profitieren würde, musste der Patient eine erneute Einverständniserklärung unterzeichnen und sich damit einverstanden erklären, die Behandlung über die radiologische Krankheitsprogression hinaus fortzusetzen. Spätestens 6 Wochen nach der ersten Untersuchung, bei der eine Krankheitsprogression festgestellt wurde, wurde eine radiologische Nachuntersuchung durchgeführt. Wenn nach dem Urteil des Prüfarztes eine rasche frühe Krankheitsprogression erkennbar war, wurde Tislelizumab abgesetzt.</p> <p>Es wurden alle Anstrengungen unternommen, um Informationen über Patienten zu erhalten, die die Studienbehandlung abbrachen. Der Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung wurde in der Krankenakte und auf dem entsprechenden Electronic Case Report Form (eCRF) dokumentiert. Patienten, die die Studienbehandlung vor Krankheitsprogression abbrachen, wurden nicht ersetzt.</p>
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	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Analyseset • Definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. <p>Wichtigster sekundärer Endpunkt</p> <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • TAP-Score $\geq 10\%$ Analyseset • Definiert als die Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definiert als der Anteil der Patienten, die ein CR oder PR gemäß RECIST v1.1 aufwiesen, bewertet durch den Prüfarzt. <p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dokumentation der Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 und beurteilt durch den Prüfarzt oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und EQ-5D-5L <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Safety-Analyseset • Häufigkeit und Schweregrad von UE gemäß NCI-CTCAE v4.03 <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCR - definiert als der Anteil der Patienten, die eine CR, eine PR oder einen SD aufwiesen, bewertet durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 • Pharmakokinetische Endpunkte: Zusammenfassung der Serumkonzentration von Tislelizumab, einschließlich aber nicht beschränkt auf den Talspiegel C_{trough} • Bewertung der Immunogenität von Tislelizumab zur Bestimmung des Auftretens von ADA • Prädiktive Biomarker (einschließlich, aber nicht beschränkt auf PD-L1-Expression, Genexpressionsprofil, Tumormutationslast, MSI und tumorinfiltrierende Immunzellen) und Resistenzmechanismen <p>Wenn nicht anders angegeben, basieren die in diesem Abschnitt beschriebenen Wirksamkeitsanalysen auf dem ITT-Analyseset bzw. dem TAP-Score $\geq 10\%$ Analyseset.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das Gesamtüberleben in Patienten mit TAP-Score $\geq 10\%$ wurde als wichtigster sekundärer Endpunkt ergänzt, um die klinische Relevanz und Bedeutung des PD-L1-Biomarkers für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus abzubilden, die in publizierten Daten von Mitbewerbern beobachtet wurde. (Hinweis: Die PD-L1-Erhebung wurde nicht vor Ergänzung dieses Endpunkts begonnen und der PD-L1-Status jedes Patienten war unbekannt).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf der notwendigen Anzahl Ereignisse, um Überlegenheit von Tislelizumab hinsichtlich des OS im ITT-Analyseset zu zeigen. Für die Berechnung des Stichprobenumfangs wurde angenommen, dass das HR (Tislelizumab-Studienarm/ICC-Studienarm) für das OS 0,75 beträgt, was einer medianen Verlängerung des OS von 6 auf 8 Monaten entspricht. Bei einer jährlichen Dropout-Rate von 5 % werden ca. 400 Ereignisse benötigt, daher wurden insgesamt 500 Patienten eingeschlossen und über einen Zeitraum von 26 Monaten im Verhältnis 1:1 in den Tislelizumab- bzw. ICC-Studienarm randomisiert, so dass sich etwa 400 Todesfälle ergeben. Auf Basis eines einseitigen $\alpha = 0,025$ ergibt sich eine Teststärke von 82 %.</p> <p>Die Fallzahl wurde mit Amendment v4.0 des Studienprotokolls angepasst (siehe Item 3b).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse:</p> <p>Die vordefinierte Interimsanalyse wurde mit Amendment v4.0 des Studienprotokolls aufgrund des Mangels einer geografisch repräsentativen Population für die Analyse infolge des Missverhältnisses in den globalen Einschussraten entfernt.</p> <p>Es war somit keine Zwischenanalyse geplant.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch enthielten, waren aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten oder Schweregrad eines UE aus dieser oder einer anderen Studien deutet auf ein mögliches Gesundheitsrisiko für Patienten hin • Einschuss von Patienten insgesamt nicht befriedigend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Generierung der Randomisierung erfolgte durch ein IRT-System.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • Permutierte Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 • Stratifizierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika) ○ ECOG-PS (0 vs. 1) ○ ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan) <p>Der ECOG-PS und die ICC wurden durch den Prüfarzt vor der Randomisierung bestimmt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	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 Generierung der Randomisierung erfolgte durch ein IRT-System. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war gewährleistet. Die Art der Behandlung war nicht verblindet.
10	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?	Nach Unterzeichnung des Formulars für die Einverständniserklärung (Informed Consent Form, ICF) verwendete das Studienpersonal des Studienzentrums das IRT-System, um dem Patienten eine einzigartige Patientennummer zuzuweisen.
11	Verblindung	
11a	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) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Nicht verblindet Bei dieser Studie handelt es sich um eine Open-Label Studie. Nur ausgewählte Mitarbeiter hatten unverblindeten Zugriff auf klinische Patientendaten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es handelt sich um eine Open-Label Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analysesets <ul style="list-style-type: none"> Das ITT-Analyseset beinhaltet alle randomisierten Patienten. Die Patienten wurden gemäß ihrer Randomisierung ausgewertet. Das ITT-Analyseset stellte das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsanalysen dar. Patienten, die vor der Randomisierung verstorben waren, aber versehentlich in die Studie randomisiert wurden, wurden aus der ITT-Analyse ausgeschlossen. Das PD-L1-positive Analyseset beinhaltet alle Patienten, deren TAP-Score bei Verwendung des VENTANA PD-L1 (SP263) CDx Assays $\geq 10\%$ ist. Der TAP-Score ist der Gesamtprozentsatz der Tumorfläche, die von Tumorzellen mit PD-L1-Membranfärbung und tumorassoziierten Immunzellen mit PD-L1-Färbung in beliebiger Intensität bedeckt ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das Per-Protokoll (PP)-Analyseset beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben und bei denen keine kritischen Protokollverletzungen aufgetreten sind, die sich signifikant auf die Wirksamkeits- oder Sicherheitsbewertung auswirken. Kritische Protokollverletzungen sind in der Spezifikation der Protokollverletzungen vordefiniert. Alle Fälle von prospektiv definierten Protokollverletzungen wurden vor der Sperrung der klinischen Datenbank identifiziert. • Das Safety-Analyseset setzt sich aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, zusammen, und zwar gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Medikation. Das Safety-Analyseset wird für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte herangezogen. • Das Pharmakokinetik (PK)-Analyseset beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tislelizumab protokollgemäß erhalten haben und für die PK-Daten nach Gabe von Tislelizumab verfügbar waren. • Das ADA-Analyseset umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tislelizumab erhalten haben und für die sowohl Baseline als auch mindestens ein post-Baseline-ADA-Ergebnis vorlag. <p>Primärer Endpunkt: OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das OS im ITT-Analyseset wurde bei einem einseitigen $\alpha = 0,025$ getestet. • Falls die Nullhypothese des OS zurückgewiesen wurde, wurde der wichtigste sekundäre Endpunkt (OS des PD-L1-Analysesets) sequenziell mit einem einseitigen $\alpha = 0,025$ getestet. • Patienten, die nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass sie lebten oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintrat. • Der p-Wert aus dem einseitigen Log-Rank-Test wurde stratifiziert nach den ausgewählten Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (ECOG-PS (0 vs. 1) und ICC-Option (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan)) berechnet. • Das mediane OS sowie das entsprechende 95 %-KI wurden, falls berechenbar, mit der Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. • Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach jeweils 6 Monaten und 12 Monaten wurden, sofern abschätzbar, berechnet und zusammen mit dem entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI nach der Greenwood's Formel dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Behandlungseffekt wurde durch Anpassung eines Cox-Regressionsmodells berechnet, mit dem Studienarm als Kovariate und mit der ICC-Option und dem ECOG-PS als Stratifizierungsfaktoren. Anhand dieses Modells wurde das HR des OS geschätzt und mit einem zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. • Eine entsprechende Kaplan-Meier-Kurve wurde für jeden Studienarm erstellt. • Es wurden folgende Sensitivitäts- und unterstützenden Analysen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse auf Basis des PP-Analysesets ○ Analyse basierend auf dem modifizierten ITT-Analyseset, welches die Patienten aus dem ITT-Analyseset enthält, allerdings ohne Patienten, die nach der Randomisierung keine Dosis der zugeordneten Behandlung erhielten ○ Nicht stratifizierte Analyse des OS basierend auf dem ITT-Analyseset mittels Anpassung eines Cox-Regressionsmodells des OS mit dem Studienarm als Kovariate ○ Der Behandlungseffekt wurde mittels eines angepassten Cox-Regressionsmodells des Gesamtüberlebens geschätzt mit dem Studienarm als Kovariate und den Stratifizierungsfaktoren (ICC-Option und dem ECOG-PS) basierend auf dem eCRF. ○ Restricted Mean Survival Time (RMST) und Max-combo Analysen wurden durchgeführt, um mögliche proportionale Hazards Effekte zu berücksichtigen. ○ Rank Preserving Structural Failure Time Überlebensanalysen wurden durchgeführt, um den Effekt einer nachfolgenden Antikrebs-Immuntherapie auf das OS zu berücksichtigen. ○ Wie Hauptanalyse nur unter Ausschluss von Patienten des ITT-Analysesets, mit fehlendem PD-L1-Status (post hoc). ○ Cox-Regressionsmodell mit der Behandlung als Kovariate und allen drei Stratifizierungsfaktoren, die für die Randomisierung genutzt wurden (post hoc). ○ Cox-Regressionsmodell mit dem Studienarm und PD-L1-Expressionsstatus als Kovariate und stratifiziert nach ICC-Option und ECOG-PS (post hoc). <p>Wichtigster sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben für das TAP-Score ≥ 10 % Analyseset</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Berechnung wurden die gleichen statistischen Methoden verwendet wie für den primären Endpunkt.

		<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Unterschied zwischen den Studienarmen wurde mit einem CMH-Test stratifiziert nach ECOG-PS und ICC-Option getestet. • Das OR für die ORR wurde stratifiziert zusammen mit dem entsprechenden zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Auch die ORR und die RD der ORR sowie das entsprechende Clopper-Pearson 95 %-KI wurden berechnet. • Die Tumorbeurteilung wurde während der Studie alle 6 Wochen (± 7 Tage) in den ersten 6 Monaten und danach alle 9 Wochen (± 7 Tage) durchgeführt. <p>PFS (beurteilt durch den Prüfarzt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Behandlungseffekt wurde mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells sowie auch eines nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodells bestimmt, die analog zu den Berechnungen für das OS durchgeführt wurden. • Die Tumorbeurteilung wurde während der Studie alle 6 Wochen (± 7 Tage) in den ersten 6 Monaten und danach alle 9 Wochen (± 7 Tage) durchgeführt. • Das HR des PFS wurde mit einem zweiseitigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. • Das mediane PFS mit einem 95 %-KI wurde, falls berechenbar, mit der Brookmeyer-Crowley-Methode bestimmt. • Die kumulative Wahrscheinlichkeit des PFS nach jeweils 3 Monaten und 6 Monaten wurden, sofern abschätzbar, für jeden Studienarm berechnet und mit zweiseitigem 95 %-KI nach der Greenwood's Formel dargestellt. • Eine entsprechende Kaplan-Meier-Kurve wurde erstellt. <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 • Die Fragebögen wurden zu Beginn jedes Zyklus durch den Patienten vor der Durchführung klinischer Aktivitäten ausgefüllt. • Das EORTC QLQ-C30 Scoring erfolgte gemäß dem Handbuch in der dritten Edition • EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ-OES18 wurden anhand von Funktionsskalen (nur für EORTC QLQ-C30), Symptomskalen sowie von Einzel-Items bewertet. Die Rohwerte wurden entsprechend dem Entwicklerhandbuch mittels linearer Transformation in eine Skala von 0 – 100 überführt. • Beobachtete Werte und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert für die funktionale Skala/Symptomskala/Einzel-Item wurden mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Für den EQ-5D-5L wurden die deskriptiven Komponenten in ordinalen Skalen bewertet. Die VAS wurde in einer kontinuierlichen Skala bewertet und beide mit Hilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. • Die Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen dauerhaften Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt an dem die Differenz zwischen abgeleitetem Score und Baseline eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte anzeigte. Eine Verschlechterung wurde nicht als Ereignis gewertet, wenn in der Folge eine Verbesserung auf eine Differenz von < 10 Punkte im Vergleich zur Baseline eintrat. • Der 10-Punkte-Schwellenwert wurde auf der Grundlage des ursprünglichen Tests der EORTC-Entwickler ausgewählt, der in den EORTC-Fragebögen anderer klinischer Studien mit PD-1-/PD-L1-Inhibitoren verwendet wurde. • Die Zeit bis zur bestätigten klinisch bedeutsamen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde für einige Domänen von besonderem Interesse (globale Skala, physische Funktionsskala und vier Symptomskalen (Dysphagie, Einschränkungen beim Essen, Reflux und Schmerzen) des EORTC QLQ-OES18) zwischen den Studienarmen getestet. Hierfür wurde ein Cox-Modell verwendet und ein HR mit 95 %-KI berechnet sowie ein Forest Plot erstellt und Kaplan-Meier Schätzer berechnet. • Patienten ohne eine klinisch bedeutsame dauerhafte Verschlechterung wurden zum letzten Zeitpunkt der Lebensqualitätserfassung zensiert. <p>Wenn nicht anders angegeben, basieren die in diesem Abschnitt beschriebenen Wirksamkeitsanalysen auf dem ITT-Analyseset bzw. dem PD-L1-positiven Analyseset. Die für die Endpunkte angewandten Zensurkriterien sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.</p> <p>Sicherheit</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden für jeden Studienarm auf der Grundlage des Safety-Analysesets durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Überwachung und Aufzeichnung aller UE erfolgte gemäß NCI-CTCAE v4.03. • UE sind Ereignisse, die ab nach Behandlungsbeginn auftreten. • Laborwerte (z. B. Hämatologie, klinische Chemie, Gerinnung und Urinanalyse), Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG) und ärztliche Untersuchungen wurden ebenfalls ausgewertet. • Zur Analyse aller Sicherheitsdaten in der Sicherheitsanalyse wurden deskriptive Statistiken verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden explorativen Subgruppenanalysen wurden für den primären Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben in dem ITT-Analyseset durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan) • Geografische Region <ul style="list-style-type: none"> ○ Asien vs. Europa/Nordamerika ○ Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Europa/Nordamerika • ECOG-PS (0 vs. 1) • Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (Weiblich vs. männlich) • Raucherstatus (Ehemals/derzeitig vs. nie) • Abstammung (Asiatisch und andere vs. kaukasisch) • Kategorie der PD-L1-Expression zu Beginn der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ○ TAP-Score ≥ 10 % vs. TAP-Score < 10 % vs. fehlend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	Tislelizumab-Studienarm: a) 256 b) 255 c) 256 ICC-Studienarm: a) 256 b) 240 c) 256
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 28.12.2022. Tislelizumab-Studienarm: <u>Behandlungsabbruch: n = 255</u> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische Krankheitsprogression: n = 185 • UE: n = 31 • Klinische Krankheitsprogression: n = 23 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 7 • Studienabbruch durch den Sponsor: n = 6 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 • Sonstiges: n = 2 <u>Vollständiger Studienabbruch n = 256</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tod jeglicher Ursache: n = 233 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod im Zusammenhang mit Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Studienabbruch durch den Sponsor: n = 17 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 5 • Lost to Follow-Up: n = 1 <p>ICC-Studienarm: <u>Behandlungsabbruch: n = 240</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische Krankheitsprogression: n = 134 • UE: n = 44 • Klinische Krankheitsprogression: n = 25 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 29 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 5 • Non-Compliance der Studienmedikation: n = 1 • Sonstiges: n = 2 <p><u>Vollständiger Studienabbruch n = 256</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod jeglicher Ursache: n = 233 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod im Zusammenhang mit COVID-19: n = 1 • Studienabbruch durch den Sponsor: n = 6 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 14 • Lost to Follow-Up: n = 3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des ersten Patienten: 26.01.2018</p> <p>Einschluss des letzten Patienten: Asien: 11.09.2019; Europa/Nordamerika: 04.03.2020</p> <p>Finaler Datenschnitt: 01.12.2020</p> <p>Studienende: 28.12.2022</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 28.12.2022 beendet. Zu diesem Zeitpunkt hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

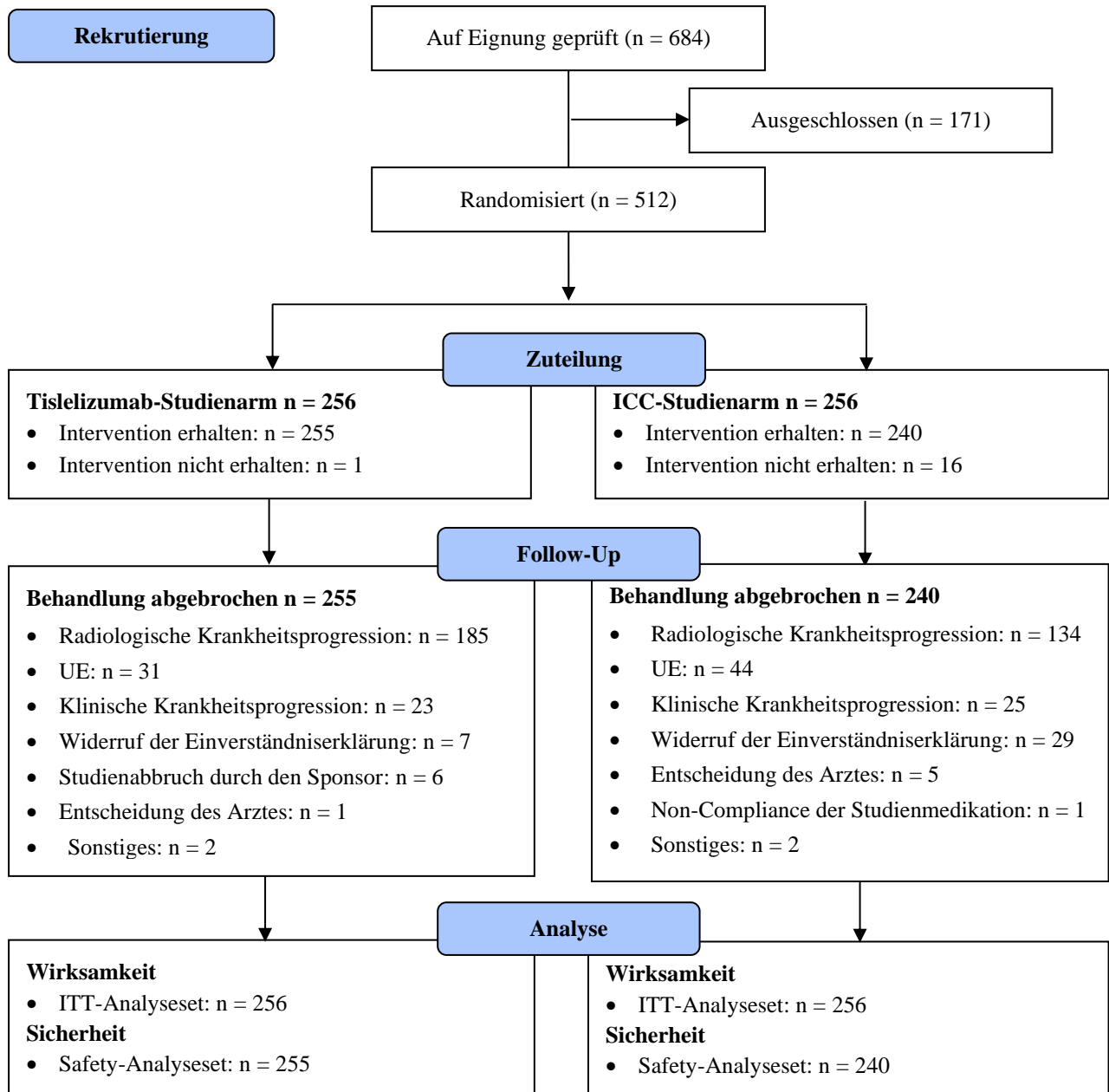


Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie RATIONALE 302 (NCT03430843)

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 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIONALE 302

Studie: RATIONALE 302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C
Die jeweils herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 4.3.1.4 referenziert.	

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:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, Open-Label Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Randomisierung wurde unter Verwendung einer IRT durchgeführt.

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:

Quellen: A, B, C

Die Randomisierung erfolgte mithilfe einer IRT und somit durch eine unabhängige Einheit und die Zuteilung zu einem der Studienarme erfolgte verdeckt.

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:

Quellen: A, B, C

Aufgrund von Unterschieden in den Dosierungsregimen, verschiedener ICC-Optionen im Kontrollarm und mit den Studienarmen verbundenen verschiedenen Toxizitäten wurde ein Open-Label Studiendesign gewählt, um die Patientensicherheit zu gewährleisten.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Nur vordefiniertes Studienpersonal hatte Zugriff auf klinische Daten des Elektronischen Datenerfassungssystems. Diese Personen durften das System nicht nutzen, um unnötige Einträge vorzunehmen und durften keine unverblindeten Daten mit Personen teilen, die selbst keinen Zugriff hatten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Aufgrund von Unterschieden in den Dosierungsregimen, verschiedener ICC-Optionen im Kontrollarm und mit den Studienarmen verbundenen verschiedenen Toxizitäten wurde ein Open-Label Studiendesign gewählt, um die Patientensicherheit zu gewährleisten.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Nur vordefiniertes Studienpersonal hatte Zugriff auf klinische Daten des Elektronischen Datenerfassungssystems. Diese Personen durften das System nicht nutzen, um unnötige Einträge vorzunehmen und durften keine unverblindeten Daten mit Personen teilen, die selbst keinen Zugriff hatten.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte und Open-Label Studie. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Zur Reduktion der Verzerrung hatte nur vordefiniertes Studienpersonal Zugriff auf klinische Daten des Elektronischen Datenerfassungssystems. Diese Personen konnten das System nicht nutzen, um unnötige Einträge vorzunehmen und durften keine unverblindeten Daten mit Personen teilen, die selbst keinen Zugriff hatten. Der Einfluss des Open-Label Designs wird auf Endpunktebene diskutiert. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine Open-Label Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Beim Gesamtüberleben handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Eine Verzerrung durch das Open-Label Studiendesign kann ausgeschlossen werden. Das Gesamtüberleben wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine Open-Label Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Der Tod ist objektiv feststellbar. Die Tumorprogression wurde anhand bildgebender Verfahren (CT, MRT) festgestellt und das Ansprechen anhand der RECIST v1.1 Kriterien beurteilt. Es handelt sich hierbei um objektiv messbare Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Das progressionsfreie Überleben ist ein objektiv bestimmbarer Endpunkt. Der Tod ist objektiv feststellbar. Die Tumorprogression wurde anhand bildgebender Verfahren festgestellt und das Ansprechen anhand der RECIST v1.1 Kriterien beurteilt. Es handelt sich hierbei um objektiv messbare Kriterien. Das progressionsfreie Überleben wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine Open-Label Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Der Tod ist objektiv feststellbar. Die Tumorprogression wurde anhand bildgebender Verfahren (CT, MRT) festgestellt und das Ansprechen anhand der RECIST v1.1 Kriterien beurteilt. Da es sich hierbei um objektiv messbare Kriterien handelt, ist eine Verzerrung durch das unverblindete Design daher unwahrscheinlich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Das Tumoransprechen wurde anhand bildgebender Verfahren (CT, MRT) festgestellt und das Ansprechen anhand der RECIST v1.1 Kriterien beurteilt. Es handelt sich hierbei um objektiv messbare Kriterien. Die objektive Ansprechrate wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt objektive Ansprechrate wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet, sodass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden kann. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte und Open-Label Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Die EQ-5D VAS wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund der Kenntnis der Endpunkterheber über Gruppenzugehörigkeit wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte und Open-Label Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Der EORTC QLQ-C30 wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund der Kenntnis der Endpunkterheber über Gruppenzugehörigkeit wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: EORTC QLQ-OES18**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte und Open-Label Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Der EORTC QLQ-OES18 wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten und der behandelnden Personen wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte und Open-Label Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Analyse der Daten zur Sicherheit basiert auf dem Safety-Analyseset, welches alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, einschließt. Die Patienten werden nach ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, auch wenn diese fälschlicherweise gegeben wurde. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Sicherheitsanalysen und wird daher als adäquat gewertet. Eine Auswertung der Sicherheitsendpunkte mittels ITT-Prinzip entspricht nicht dem Standardvorgehen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt, damit die unterschiedlichen Behandlungszeiträume der Studienarme berücksichtigt werden und das Verzerrungspotenzial reduziert wird.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	UE unabhängig vom Schweregrad
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	SUE
<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	Therapieabbruch aufgrund von UE
<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	UE von besonderem Interesse

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Durch das unverblindete Design ist das Verzerrungspotenzial möglicherweise erhöht. Die Analyse der Daten zur Sicherheit basiert auf dem Safety-Analyseset, welches alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, einschließt. Die Patienten werden nach ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, auch wenn diese fälschlicherweise gegeben wurde. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Sicherheitsanalysen und wird daher als adäquat gewertet. Eine Auswertung der Sicherheitsendpunkte mittels ITT-Prinzip entspricht nicht dem Standardvorgehen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten (Tabelle 4-16) kann es zu einer Verzerrung zuungunsten der länger verabreichten Therapie (Tislelizumab) kommen. Daher werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für UE unabhängig vom Schweregrad, Therapieabbruch aufgrund von UE sowie UE von besonderem Interesse daher als hoch eingestuft. Die Definition eines schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie die Definition eines SUE (Abschnitt 4.2.5.2) beruhen auf objektiven Kriterien und nicht auf subjektiven Faktoren wie dem Empfinden des individuellen Patienten oder des Endpunkterhebers. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst und daher als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.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:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost to Follow-Up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost to Follow-Up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost to Follow-Up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost to Follow-Up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie RATIONALE 302

Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Daten befinden sich in einem separaten Dokument (Modul 4 A Anhang 4-G).