

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 4 E

Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung

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	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	32
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	59
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	60
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	70
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	71
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	102
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS).....	102
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	110

4.3.1.3.3	Morbidität: Objektive Ansprechrate (ORR).....	114
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS	117
4.3.1.3.5	Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	125
4.3.1.3.6	Morbidität: EORTC QLQ-OES18	138
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)	152
4.3.1.3.8	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE).....	162
4.3.1.3.8.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	165
4.3.1.3.8.2	Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT.....	168
4.3.1.3.8.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT.....	174
4.3.1.3.8.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	177
4.3.1.3.8.5	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.....	180
4.3.1.3.8.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	181
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT.....	183
4.3.1.3.9.1	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).....	197
4.3.1.3.9.2	Geschlecht (Weiblich vs. männlich).....	198
4.3.1.3.9.3	ECOG-PS (0 vs. 1)	199
4.3.1.3.9.4	Raucherstatus (Ehemals oder derzeit vs. nie).....	200
4.3.1.3.9.5	Gepoolte geografische Region (Asien vs. Rest der Welt)	201
4.3.1.3.9.6	Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt)	202
4.3.1.3.9.7	Abstammung (Kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	203
4.3.1.3.9.8	Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. metastasiert)	204
4.3.1.3.9.9	Definitive Vortherapie (Ja vs. nein)	205
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	206
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	207
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	207
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	207
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	207
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	208
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	208
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	210
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	210
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	210
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	211
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	211
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	212
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	213
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	213

4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	213
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	214
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	214
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	215
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	216
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	216
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	218
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	227
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	228
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	228
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	228
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	228
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	228
4.6	Referenzliste.....	230
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		237
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		241
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		243
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		245
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		382
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		403
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie RATIONALE 306.....		422

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + CF – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306.....	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien für Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$	32
Tabelle 4-3: Primäre Zensierungsregeln für die Ableitung des progressionsfreien Überlebens (PFS)	44
Tabelle 4-4: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie RATIONALE 306	62
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Vorgaben zu Begleittherapien in der Studie RATIONALE 306	79
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	81
Tabelle 4-14: Folgetherapien (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	85
Tabelle 4-15: Level der Dosisreduktion der jeweiligen Chemotherapie.....	91
Tabelle 4-16: Patientendisposition sowie Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	96
Tabelle 4-17: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	97
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)	106

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	107
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS)	110
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	112
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrate (ORR)	114
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	115
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS.....	117
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	119
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	121
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	123
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	125
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-36: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	127
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	129
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	135
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-OES18.....	138
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	140
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	142
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	149
Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand).....	152
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	154
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	159
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse (UE)	162
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	165
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	168
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	174
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	177
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	180
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Infusionsbedingte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	181

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	182
Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalyse – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	186
Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie RATIONALE 306 – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	189
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 – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	199
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	208
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	208
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	208
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	209
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	209
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	211
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	211
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	212
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	212
Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	214
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	214
Tabelle 4-71: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + CF – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306.....	219
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	227
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BGB-A317-306	383
Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIONALE 306.....	404

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie RATIONALE 306	87
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	108
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – Patienten PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	113
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)	122
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	130
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	131
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	131
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	132
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	132
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	133
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	133
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	134

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Dysphagie) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	143
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Einschränkungen beim Essen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	144
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Reflux) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	144
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	145
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Speichelschlucken) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	145
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Würgereiz beim Schlucken) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	146
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Mundtrockenheit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	146
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Geschmacksstörungen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	147
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Husten) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	147
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Sprechen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	148
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) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	155

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	156
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	156
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	157
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	157
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	158
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu UE unabhängig vom Schweregrad – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	166
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	167
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu SUE – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	167
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu Therapieabbrüche aufgrund von UE – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023).....	168
Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie RATIONALE 306 (NCT03783442).....	402

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
µmol	Mikromol
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Abs.	Absatz
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem (vormals AMIS)
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophile Count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BIRC	Verblindetes unabhängiges Review-Komitee (Blinded Independent Review Committee)
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CF	Cisplatin + 5-Fluorouracil
CI	Confidence Interval
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)
CRF	Case Report Form
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
eCRF	Electronic Case Report Form
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EDC	Electronic Data Capture
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-Dimension Visual Analogue Scale
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level
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
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GEP	Genexpressionsprofil
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung

Abkürzung	Bedeutung
H ₀	Nullhypothese
H ₁ -Rezeptorantagonist	Arzneistoff, der eine Blockade von Histaminrezeptoren vom Typ 1 bewirkt
H ₂ -Rezeptorantagonist	Arzneistoff, der eine Blockade von Histaminrezeptoren vom Typ 2 bewirkt
H _a	Alternativhypothese
HBV	Hepatitis B-Virus
HBsAg	Hepatitis B Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
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
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee)
IL-2	Interleukin 2
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter

Abkürzung	Bedeutung
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
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-High)
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)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable) (im Kontext der bildgebenden Beurteilung)
NE	Nicht berechenbar (Not Estimable)
Non-CR	Kein vollständiges Ansprechen
Non-PD	Keine fortschreitende Erkrankung
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
NRI	Nutritional Risk Index
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abkürzung	Bedeutung
P + CF	Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death Ligand 2
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	PFS nach Folgelinientherapie
PK	Pharmakokinetik
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q3W	Einmal alle drei Wochen (Once Every 3 Weeks)
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease) (im Kontext der Krankheitsaktivität)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SmPC	Summary of Product Characteristics
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

Abkürzung	Bedeutung
T + CF	Tislelizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil
TAP	Tumor Area Positivity
TEAE	UE, die unter Behandlung auftreten (Treatment-Emergent Adverse Events)
TIL	Tumorerfiltrierende Lymphozyten
TMB	Tumormutationslast (Tumor Mutation Burden)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Obere Grenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
usw.	Und so weiter
UV	Ultraviolett
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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ist zugelassen zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression mit einem Tumor Area Positivity (TAP)-Score von $\geq 5\%$ aufweisen (1). In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 10\%$ (TAP-Score von $\geq 10\%$) der Teilpopulation A und mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (TAP-Score von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$) der Teilpopulation B zugeordnet. Ziel des vorliegenden Moduls 4 E ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (Tislelizumab + CF) gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (Placebo + CF) bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (TAP-Score $\geq 5\%$ bis $< 10\%$) (Teilpopulation B). Für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ (TAP-Score $\geq 10\%$) (Teilpopulation A) liegt keine direkte Evidenz vor.

Datenquellen

Für das vorliegende Dossier wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche entsprechend den Vorgaben des 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 E die Daten der RCT RATIONALE 306 präsentiert.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte der RATIONALE 306 dargestellt:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Objektive Ansprechrate (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 in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem TAP-Score ≥ 5 % in der Erstlinienbehandlung, 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, placebokontrollierte, doppelblinde, globale, multizentrische Phase-III-Studie RATIONALE 306, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie 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 306 entspricht gemäß dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) § 5 Absatz (Abs.) 6 der Evidenzstufe Ib (2).

Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung, wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 306 belegt (3). Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie führte zur anschließenden Zulassung (4).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU

Ziel des vorliegenden Moduls 4 E ist es, auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 306 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung und mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ zu bestimmen.

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zum Datenschnitt vom 24.11.2023, welcher für den Zulassungsprozess bei der EMA eingereicht wurde, für die Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ aus der RATIONALE 306 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 + CF – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
Mortalität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$						
OS	7/13 (53,8)	26,5 [16,4; NE]	12/17 (70,6)	11,8 [7,0; NE]	HR: 0,611 [0,189; 1,975] 0,4086	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Morbidität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$						
PFS	9/13 (69,2)	6,9 [2,8; NE]	15/17 (88,2)	4,4 [1,3; 8,5]	HR: 0,580 [0,216; 1,557] 0,2759	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
ORR	11/13 (84,6)	-	8/17 (47,1)	-	RR: 1,477 [0,952; 2,292] 0,1117	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
	11/13	-	17/17	-	MWD: -12,78 [-20,99; -4,57] 0,0038 Hedges' g: -1,35 [-2,29; -0,41]	
	<i>Diarrhö</i>					
11/13	-	17/17	-	MWD: -8,96 [-15,84; -2,08] 0,0125 Hedges' g: -1,22 [-2,19; -0,25]		
EORTC QLQ-OES18	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Reflux</i>					
	11/13	-	17/17	-	MWD: -8,58 [-14,10; -3,06] 0,0036 Hedges' g: -1,52 [-2,56; -0,48]	
	<i>Würgereiz beim Schlucken</i>					
11/13	-	17/17	-	MWD: -18,61 [-31,24; -5,97] 0,0060 Hedges' g: -1,30 [-2,25; -0,35]		

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %						
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	<i>Rollenfunktion</i>					
	2/13 (15,4)	NR [2,3; NE]	9/17 (52,9)	1,4 [0,7; NE]	HR: 0,177 [0,036; 0,879] 0,0198	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Sicherheit (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %						
<i>Gesamtraten</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	13/13 (100,00)	0,1 [0,1; 0,1]	17/17 (100,00)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 0,420 [0,145; 1,218] 0,1047	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	10/13 (76,9)	0,9 [0,2; 7,1]	14/17 (82,4)	1,0 [0,2; 2,1]	HR: 0,936 [0,313; 2,795] 0,9373	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
SUE	4/13 (30,8)	NR [5,0; NE]	6/17 (35,3)	20,5 [0,3; NE]	HR: 1,033 [0,245; 4,359] 0,9650	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Therapie- abbruch aufgrund von UE	2/13 (15,4)	NR [NE; NE]	6/17 (35,3)	NR [3,9; NE]	HR: 1,071 [0,177; 6,472] 0,9406	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
<i>SOC und PT</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<i>UE von besonderem Interesse</i>						
<i>Infusionsbedingte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
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	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
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					
<p>Datenschnitt: 24.11.2023</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 sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Tislelizumab + CF-Studienarm und dem Risiko im Placebo + CF-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie. 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 und nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie stratifiziert. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test berechnet, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie. f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab + CF- und Placebo + CF-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde berechnet als geschätzte Differenz der Mittelwerte, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab + CF, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit Tislelizumab + CF sprechen. g: Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund des Bruchs der Randomisierung und der kleinen Patientenzahl, die dieser Bewertung zugrunde liegt, nicht quantifizierbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24.11.2023 waren sieben Patienten (53,8 %) im Tislelizumab + CF-Studienarm und zwölf Patienten (70,6 %) im Placebo + CF-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, 26,5 Monate [95 %-Konfidenzintervall (KI): 16,4; nicht berechenbar (Not Estimable, NE)] im Vergleich zu 11,8 Monaten [95 %-KI: 7,0; NE] bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,611 [0,189; 1,975]; $p = 0,4086$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Fazit

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurde in allen Nutzendimensionen als Anhaltspunkt eingestuft (Abschnitt 4.4.1). Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der **Zusatznutzen nicht quantifizierbar**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Tislelizumab + CF-Studienarm erlitten neun Patienten (69,2 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im Placebo + CF-Studienarm 15 Patienten (88,2 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben (HR [95 %-KI]: 0,580 [0,216; 1,557]; $p = 0,2759$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Objektive Ansprechrate

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24.11.2023 zeigten elf Patienten (84,6 %) im Tislelizumab + CF-Studienarm ein objektives Tumorausprechen, wohingegen der Anteil im Placebo + CF-Studienarm bei acht Patienten (47,1 %) lag (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,477 [0,952; 2,292]; $p = 0,1117$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte und für die Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zur Baseline (Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures, MMRM)-Analyse) keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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 jedoch nicht klinisch relevanter Vorteil für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (HR [95 %-KI]: 0,135 [0,016; 1,117]; $p = 0,0310$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die MMRM-Analysen zeigen statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen Schmerzen (Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI]: -18,29 [-33,68; -2,89]; $p = 0,0226$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,99 [-1,87; -0,12]), Schlaflosigkeit (MWD [95 %-KI]: -12,35 [-22,58; -2,13]; $p = 0,0199$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,11 [-2,06; -0,16]) und Appetitverlust (MWD [95 %-KI]: -16,10 [-30,61; -1,59]; $p = 0,0311$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,97 [-1,88; -0,07]), die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind. Für die MMRM-Analyse zu den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (MWD [95 %-KI]: -12,78 [-20,99; -4,57]; $p = 0,0038$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,35 [-2,29; -0,41]) und Diarrhö (MWD [95 %-KI]: -8,96 [-15,84; -2,08]; $p = 0,0125$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,22 [-2,19; -0,25]) liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vor.

EORTC QLQ-OES18

Für den EORTC QLQ-OES18 ergeben sich anhand der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die MMRM-Analyse zeigt für die Symptomskala Geschmacksstörungen, dass ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vorliegt (MWD [95 %-KI]: -21,84 [-38,98; -4,70]; $p = 0,0149$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,08 [-1,97; -0,19]), welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist. Darüber hinaus liegen für die MMRM-Analysen zu den Symptomskalen Reflux (MWD [95 %-KI]: -8,58 [-14,10; -3,06]; $p = 0,0036$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,52 [-2,56; -0,48]) und Würgereiz beim Schlucken (MWD [95 %-KI]: -18,61 [-31,24; -5,97]; $p = 0,0060$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,30 [-2,25; -0,35]) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vor.

Fazit

Für die Endpunkte der Morbidität ist der **Zusatznutzen nicht quantifizierbar**.

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 Rollenfunktion zeigt die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von beträchtlichem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,177 [0,036; 0,879]; $p = 0,0198$). Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse für die Funktionsskala physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 8,86 [2,53; 15,19]; $p = 0,0081$; Hedges' g [95 %-KI]: 1,22 [0,30; 2,14]) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist.

Fazit

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist der **Zusatznutzen nicht quantifizierbar**.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

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. Durch die Behandlung mit Tislelizumab zusätzlich zur Chemotherapie sind die Patienten einem potenziell höheren Risiko für Nebenwirkungen ausgesetzt. Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der UE zeigen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen für UE keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 306 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht. Bei infusionsbedingten UE und immunvermittelten UE konnten in der RATIONALE 306 keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Fazit

Für die Endpunkte der Sicherheit ist der **Zusatznutzen nicht quantifizierbar**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aus den Ergebnissen der Studie RATIONALE 306 zum Datenschnitt des 3-Jahre Follow-Up ergeben sich signifikante Vorteile für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ in der Erstlinienbehandlung. Unter Betrachtung aller Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306 zeigen sich für das Gesamtüberleben klinisch relevante Vorteile für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (HR [95 % KI]: 0,50 [0,33; 0,75]). Ein klinisch relevanter Vorteil zeigt sich auch für das progressionsfreie Überleben bei einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (HR [95 % KI]: 0,52 [0,34; 0,79]) (5). Somit trägt die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in dieser palliativen Behandlungssituation zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei.

Der Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Setzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA und der daraus resultierenden geringen Patientenzahl beeinträchtigen die Aussagesicherheit sowie die Bewertung für das Ausmaß des Zusatznutzen für die vom G-BA festgelegte Teilpopulation B (Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$). Dementsprechend wird für die Teilpopulation B des vorliegenden Dossiers ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

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[®]) wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen, angewendet (1).

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (TAP-Score von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$). Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur zVT (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung (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 in Kombination mit einer Chemotherapie. Tislelizumab wird an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten verabreicht (1).

Die Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und 5-FU wurde in der Studie RATIONALE 306 in 3-Wochen-Zyklen an Tag 1 jedes Zyklus gegeben. Dabei betrug die Dosierung für Cisplatin 60 bis 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Für 5-FU betrug die Dosierung 750 bis 800 mg/m² KOF und wurde an Tag 1 bis 5 eines jeden 3-Wochen-Zyklus verabreicht.

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 ist in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert. Bezugnehmend auf das geplante Anwendungsgebiet benannte der G-BA in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (2022-B-332) zwei Teilpopulationen (6):

Teilpopulation A

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 ; Erstlinientherapie:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10)

Teilpopulation B

Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-FU

Die Diskussion während des Beratungsgesprächs ergab, dass die Fragestellung des G-BA einschließlich der zVT-Setzung und der oben benannten Teilpopulationen maßgeblich für die Nutzenbewertung von Tislelizumab ist, auch wenn Tislelizumab ohne Einschränkungen bezüglich der PD-L1-Expression oder mit einem anders definierten Schwellenwert zugelassen wird (6). Das zugelassene Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst Patienten mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$. In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 10\%$ (TAP-Score von $\geq 10\%$) der Teilpopulation A und mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (TAP-Score von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$) der Teilpopulation B zugeordnet. Somit liegt für Patienten, der Teilpopulation B mit der RCT RATIONALE 306 direkt vergleichende Evidenz von Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie vor. In der Studie RATIONALE 306 konnte der Prüfarzt zwischen einer der drei folgenden Chemotherapie-Dubletten auswählen:

- Chemotherapie-Dublette A: Cisplatin oder Oxaliplatin + 5-FU
- Chemotherapie-Dublette B: Cisplatin oder Oxaliplatin + Capecitabin
- Chemotherapie-Dublette C: Cisplatin oder Oxaliplatin + Paclitaxel

Die Wahl der Chemotherapie erfolgte vor Randomisierung und wurde als Stratifizierungsfaktor verwendet.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erfolgt gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU für die Teilpopulation B mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$.

Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wurde in der Studie RATIONALE 306 gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie verglichen. Demnach liegt keine direkte Evidenz gegenüber Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie für die Teilpopulation A mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ vor.

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 in Kombination mit Cisplatin und 5-FU für die Teilpopulation B mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ erfolgt auf Basis der RCT RATIONALE 306. In der RATIONALE 306 sind Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie nicht als Komparatoren enthalten. Somit liegt für die Teilpopulation A mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ keine Evidenz vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

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 B werden in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien für Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1 Patientenpopulation	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2 Intervention	Tislelizumab (200 mg alle 3 Wochen, i. v.) in Kombination mit Cisplatin und 5-FU	Intervention abweichend

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
3	Vergleichstherapie	<u>Teilpopulation A:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab + Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab + fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie (CPS ≥ 10) <u>Teilpopulation B:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + 5-FU 	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
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 (7, 8). 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/anzneimittel-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 Dossievorlage 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.

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

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.

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 des G-BA 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 306 auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F) (9-11). 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, 12).

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 (9-11, 13).

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.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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 mit Tislelizumab behandelten Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (Teilpopulation B), erfolgt anhand von Daten der Studie RATIONALE 306.

Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und klinischen Patientencharakteristika werden dargestellt (10, 11):

Demografie

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Body-Mass-Index (BMI)
- Geografische Region
- Gepoolte geografische Region gemäß Interactive Response Technology (IRT)

- Raucherstatus
- Alkoholkonsum
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Definitive Vortherapie gemäß IRT

Krankheitscharakteristika

- Zeit von der Diagnose bis zum Studienbeginn
- Zeit von der metastasierten Erkrankung bis zum Studienbeginn
- Primäre Lokalisation des Ösophaguskarzinoms
- Histologischer Grad
- Histologischer Typ
- Krankheitsstadium bei Diagnosestellung
- Zustand der Erkrankung bei Studienbeginn
- Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn
- Anzahl der Metastasen bei Studienbeginn
- Summe der Durchmesser der Zielläsionen gemäß Prüfarzt
- PD-L1-Expression
- Vorherige Strahlentherapie
- Vorherige Operation
- Patienten mit mindestens einer definitiven Vortherapie
 - Definitive Strahlentherapie mit/ohne Chemotherapie
 - Definitive Operation mit/ohne adjuvanter/neoadjuvanter Behandlung
- Zeit vom Ende der letzten vorherigen Krebstherapie bis zum Studienbeginn
- Vorherige systemische Krebstherapie
 - Platinbasierte vorherige systemische Krebstherapie
 - Vorangegangene systemische Krebstherapien (neoadjuvante Behandlung, adjuvante Behandlung, in Kombination mit definitiver Strahlentherapie)
 - Dauer der letzten vorangegangenen systemischen Krebsvortherapie

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU 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 306.

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.)
- Schwerwiegendes UE (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 306 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für Patienten, die am Datum des klinischen Datenschnitts am Leben waren, wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten bekannten Datums, an dem der Patient am Leben war, zensiert. Dieses Datum ist entweder das Datum des klinischen Datenschnitts (für Patienten, die noch in Behandlung sind) oder das letzte Datum an dem der Patient am Leben war oder das Datum des Datenschnitts, je nachdem was für Patienten, die am Leben sind als erstes eintraf (10). 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. alle drei Monate (± 14 Tage) erfasst (9).

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 (14), da die Verlängerung des Überlebens für den Patienten von direktem Nutzen ist (14). Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist somit ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt in onkologischen Indikationen ein essenzielles Therapieziel dar (15, 16).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Studie RATIONALE 306 ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiv dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes, 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 Tumoransprechens in den ersten 48 Wochen alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage) (9, 10). 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 (17) basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache bewertet. Bei Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund anderer Gründe als eine dokumentierte radiografische Krankheitsprogression (z. B. Toxizität) abbrachen, wurden die Tumoruntersuchungen weiterhin planmäßig bis zur Krankheitsprogression, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up oder dem Tod oder dem Beenden der Studie, je nachdem was zuerst eintraf, durchgeführt (10).

Die Ereignis- und Zensierungsregeln für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden auf Grundlage eines Leitfadens der Food and Drug Administration (FDA) wie folgt definiert (9, 10):

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

Situation	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Primäranalyse
Keine Tumorbeurteilung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn und kein Tod innerhalb von 13 Wochen nach Randomisierung	Datum der Randomisierung	Zensierung
Krankheitsprogression zwischen geplanten Besuchen dokumentiert	Datum der ersten radiologischen Beurteilung der Krankheitsprogression	Progressionsereignis
Keine Krankheitsprogression 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 Krankheitsprogressionsbewertung	Datum des Todes	Progressionsereignis
Tod zwischen zwei Visiten mit valider Beurteilung ^a	Datum des Todes	Progressionsereignis
Tod oder Krankheitsprogression nach mehr als einer verpassten Krankheitsbewertung ^b	Datum der letzten validen radiologischen Beurteilung vor verpassten Tumorbeurteilung	Zensierung
Keine Tumorbeurteilung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn und innerhalb von 13 Wochen nach Randomisierung	Datum des Todes	Progressionsereignis
<p>a: Eine valide Tumorbeurteilung ist eine radiologische Beurteilung des CR, des PR, des SD, der non-CR/non-PD 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 Krankheitsprogression 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 48 Wochen alle 6 Wochen und danach alle 9 Wochen mit einem einwöchigen Zeitfenster vorgesehen ist, beträgt D2 12 Wochen + 1 Woche in den ersten 48 Wochen und 18 Wochen + 1 Woche danach.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (10)</p>		

Validität

Die Krankheitsprogression wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien festgestellt (9).

Patientenrelevanz

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter kontroverser Diskussionen (16, 18-20). Dies gilt auch für das Plenum des G-BA, in dem unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunkts bestehen (19). 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 (16).

Neben dem klar als patientenrelevant definierten Ereignis Tod ist auch eine Krankheitsprogression von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten. Bei Patienten im palliativen Setting 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 Ansprechrate (ORR)

Operationalisierung

Der Endpunkt objektive Ansprechrate war in der Studie RATIONALE 306 definiert als der Anteil an Patienten, deren bestes Ansprechen (Best Overall Response, BOR) aus dem vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR) oder dem partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) besteht. Es wurde durch die Prüfarzte gemäß RECIST v1.1 bewertet (10). Zur Beurteilung der objektiven Ansprechrate 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 48 Wochen etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage). Bei Patienten, die die Studie vorzeitig aufgrund anderer Gründe als eine dokumentierte radiografische Krankheitsprogression (z. B. Toxizität) abbrachen, wurden die Tumoruntersuchungen weiterhin planmäßig bis zur Krankheitsprogression, Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up oder dem Tod oder dem Beenden der Studie, je nachdem was zuerst eintraf, durchgeführt (10).

Validität

Die Erhebung der objektiven Ansprechrate zur Beurteilung des Tumoransprechens ist ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen in der Onkologie (17, 21). Die objektive Ansprechrate wird von der FDA als valider Wirksamkeitsendpunkt zur Erteilung der Zulassung herangezogen (18, 22).

Die objektive Ansprechrate wurde anhand RECIST v1.1 bewertet (17). 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 (11).

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 (9):

- 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 (9).

Alle anderen Kläsionen (oder Krankheitsherde), einschließlich kleiner Kläsionen (längster Durchmesser ≥ 10 mm 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 Brustkrankungen, 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 (9).

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes. Für das im Dossier dargestellte bestätigte Ansprechen musste das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 unmittelbar vor Beginn der Behandlung, jedoch nie mehr als vier Wochen vor Behandlungsbeginn, bestätigt worden sein (9, 10).

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 (15, 23-25). 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 (23-25). Neben der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome nehmen viele Patienten ein Tumoransprechen psychisch als positiv wahr (26).

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 (27).

Der zweite Teil umfasst eine visuelle Analogskala (VAS) mithilfe derer der Patient selbständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 („schlechtestmöglicher Gesundheitszustand“) bis 100 („bestmöglicher Gesundheitszustand“) einordnet (10).

Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte innerhalb der Studie RATIONALE 306 zur Baseline, nach Randomisierung, vor der Verabreichung oder Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 und danach an Tag 1 bei jedem zweiten Zyklus sowie bei der Visite am Ende der Behandlung (9). Wenn mindestens die Hälfte der Items eines Scores beantwortet wurden, wurden die vollständigen Items zur Berechnung des Scores verwendet. Anderenfalls galt dieser Skala-Score als fehlend. Ein Fragemodul galt als vollständig, wenn mindestens eine Frage beantwortet wurde. Patienten, bei denen keine klinisch bedeutende Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (10).

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 (12). 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 (28, 29). 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) (30-33).

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 (14).

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 (34, 35). 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 globalen Gesundheitsstatus
- Fünf Funktionsskalen: kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion und 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 globalen Gesundheitsstatus 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 (36, 37). 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 (38).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte innerhalb der Studie RATIONALE 306 zur Baseline, nach Randomisierung, vor der Verabreichung oder Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 und danach an Tag 1 bei jedem zweiten Zyklus sowie bei der Visite am Ende der Behandlung (9). Wenn mindestens die Hälfte der Items eines Scores beantwortet wurden, wurden die vollständigen Items zur Berechnung des Scores verwendet. Anderenfalls galt dieser Skala-Score als fehlend. Ein Fragemodul galt als vollständig, wenn mindestens eine Frage beantwortet wurde. Patienten, bei denen keine klinisch bedeutende Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (10).

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 (39). 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 (34). Für Responderanalysen wird eine MID von ≥ 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (40-42). Dieser Schwellenwert wurde sowohl in vergangenen als auch in aktuellen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (43-48). Gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 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 (12). 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 (39, 49).

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 (14).

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 (9, 10, 50):

- 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 (38, 40).

Die Erhebung des EORTC QLQ-OES18 erfolgte innerhalb der Studie RATIONALE 306 zur Baseline, nach Randomisierung, vor der Verabreichung oder Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 und danach an Tag 1 bei jedem zweiten Zyklus sowie bei der Visite am Ende der Behandlung (9, 10). Wenn mindestens die Hälfte der Items eines Scores beantwortet wurden, wurden die vollständigen Items zur Berechnung des Scores verwendet. Andernfalls galt dieser Skala-Score als fehlend. Ein Fragemodul galt als vollständig, wenn mindestens eine Frage beantwortet wurde. Patienten, bei denen keine klinisch bedeutende Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (10).

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 (39). 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 (50). In der Indikation Ösophaguskarzinom wurde der EORTC QLQ-OES18 Fragebogen bereits validiert (51) und in der Nutzendimension Morbidität in einem vorherigen Verfahren eines Arzneimittels zur Behandlung von Ösophaguskarzinomen vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen (31). Analog zum EORTC QLQ-C30 wird bei Responderanalysen eine MID von ≥ 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (39).

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 (52). Entsprechend ist die Verbesserung der erkrankungsspezifischen Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-OES18, gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (14, 31).

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 (34, 35).

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 (38).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte innerhalb der Studie RATIONALE 306 zur Baseline, nach Randomisierung, vor der Verabreichung oder Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 und danach an Tag 1 bei jedem zweiten Zyklus sowie bei der Visite am Ende der Behandlung (9). Wenn mindestens die Hälfte der Items eines Scores beantwortet wurden, wurden die vollständigen Items zur Berechnung des Scores verwendet. Andernfalls galt dieser Skala-Score als fehlend. Ein Fragemodul galt als vollständig, wenn mindestens eine Frage beantwortet wurde. Patienten, bei denen keine klinisch bedeutende Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (10).

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 (39). 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 vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren zum Ösophaguskarzinom die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits bestätigt (31). Er wurde zudem in Studien in der Indikation Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (53-56) sowie in anderen onkologischen Indikationen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt und ist hierfür validiert (57-62).

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt das körperliche und psychische Wohlbefinden von Patienten im Krankheitskontext wider und stellt somit einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar (63). Gemäß IQWiG sowie der AM-NutzenV ist die Erhebung der Lebensqualität ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt einer klinischen Untersuchung (12).

Sicherheit

Operationalisierung

In der Studie RATIONALE 306 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). Die Krankheitsprogression einschließlich eines tödlichen Verlaufs, der in dieser Studienpopulation erwartet und als Wirksamkeitsendpunkt gemessen wurde, sollte nicht als UE berichtet werden (9). Bei Unklarheiten, ob ein nicht-SUE aufgrund einer Krankheitsprogression zurückzuführen war, wurde es als UE dokumentiert. Wenn als einzige Information Tod angegeben war und der Grund des Versterbens unbekannt war, dann wurde der Tod als UE dokumentiert. UE wurden für beide Studienarme gleichermaßen erhoben (9). Als TEAE waren in der Studie RATIONALE 306 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. Nur SUE sollten auch dann gemeldet werden, wenn sie bereits vor der Verabreichung der Studienmedikation, aber nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, auftraten (9). 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 zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, zur Einleitung einer neuen Krebstherapie, zum Tod des Patienten, dem Widerruf der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-Up, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben werden. 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 (9). Dabei erfolgte die Einstufung immunvermittelter UE gemäß des Studienberichts (11).

Die Kodierung der UE wurde entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 oder höher und Einteilung entsprechend National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03 durchgeführt (9, 10).

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 (9).

Toxizitäten, die nicht in den CTCAE-Kriterien aufgeführt sind, wurden wie folgt definiert (9):

- 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
- Therapieabbrüche 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 306 wurde ein SUE als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis auftritt, wie folgt definiert (9):

- 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 (9):

- Infusionsbedingte UE
- Immunvermittelte UE

Infusionsbedingte UE umfassten gemäß Studienprotokoll, waren aber nicht beschränkt auf, 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 (9). Im vorliegenden Dossier wird nur 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 Nierenfunktionsstörung, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen, Pankreatitis, Hypophysenfunktionsstörung, Pneumonitis, unerwünschte Hautreaktionen, Thrombozytopenie, Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1 sowie andere immunvermittelte Reaktionen (10). Im vorliegenden Dossier wird nur 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 (64). In der Studie RATIONALE 306 erfolgte die Erfassung und Kodierung gemäß internationalem Standard (MedDRA Version 24.0 oder höher, CTCAE Version 4.03) (10). 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 (14). Auch durch das IQWiG und die VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1 des 5. Kapitels) werden UE als patientenrelevant eingestuft (2, 12).

Analysepopulationen

Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Im vorliegenden Dossier erfolgte gemäß der im Beratungsgespräch durch den G-BA festgelegte zVT eine Aufteilung der Patientenpopulation anhand der PD-L1-Expression (6). Dafür wurden in der Studie RATIONALE 306 die Patienten identifiziert, bei denen eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ dokumentiert war. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$, welche in Anlehnung an die Aufteilung des G-BA der Teilpopulation B zugeordnet werden, liegt mit der Studie RATIONALE 306 direkte Evidenz gegenüber einer vom G-BA benannten zVT (Cisplatin in Kombination mit 5-FU) vor. Im Folgenden werden die Ergebnisse für Patienten der Studie RATIONALE 306 mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ dargestellt und zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ herangezogen.

Analysesets

ITT-Analyseset

Das Intention-to-Treat (ITT)-Analyseset umfasst alle randomisierten Patienten, die eine PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ aufwiesen und die vom G-BA benannte zVT (Cisplatin in Kombination mit 5-FU) zum Zeitpunkt der Randomisierung erhalten hätten (10). Entsprechend dem ITT-Prinzip wurden diese Patienten gemäß ihrer Randomisierung ausgewertet.

Safety-Analyseset

Das Safety-Analyseset umfasst alle Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (eingeschränkt auf die benannte zVT (Cisplatin in Kombination mit 5-FU)) erhalten haben (10). Die Zuordnung der Patienten in die jeweilige Behandlungsgruppe erfolgte anhand der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation. Das Safety-Analyseset wurde zur Auswertung der Sicherheitsendpunkte innerhalb der PD-L1-Subgruppe herangezogen.

Analysezeitpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen vier Datenschnitte vor:

- Der erste Datenschnitt erfolgte am 28.02.2022. Dabei handelt es sich um eine geplante Interimsanalyse bzw. finale Analyse, die für den Zeitpunkt geplant war, an dem 423 Todesfälle im ITT-Analyseset für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet wurden (11).
- Der zweite Datenschnitt erfolgte am 28.04.2023 und stellt das 120 Tage-Safety-Update dar, welches im Zuge des US-amerikanischen Zulassungsprozesses von der FDA regelhaft angefordert wurde.
- Der dritte Datenschnitt erfolgte am 24.11.2023 und ist das 3-Jahre Follow-Up, welches für den Zulassungsprozess bei der EMA eingereicht wurde (3) und wird als Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.
- Der finale Datenschnitt zum 22.08.2024 umfasst die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte. Der Datenschnitt war nicht präspezifiziert, wird aber der FDA vorgelegt.
- 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) wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Das HR als Maß für den Behandlungseffekt zwischen dem Tislelizumab + CF-Studienarm und dem Placebo + CF-Studienarm wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach gepoolter geografischer Region (Asien vs. Rest der Welt) und definitiver Vortherapie (Ja vs. nein) 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 nur Patienten mit mindestens einer vorhandenen Erhebung des Fragebogens von patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcome, PRO) 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.

Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE 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 mittels des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und den Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert und nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie stratifiziert. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels des CMH-Tests berechnet, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region (Asien vs. Rest der Welt) und definitiver Vortherapie (Ja vs. nein). 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, die gepoolte geografische Region (Asien vs. Rest der Welt) und definitive Vortherapie (Ja vs. nein) als Kovariaten. Es wurde eine Kovarianzmatrix mit autoregressiver Struktur erster Ordnung auf Patientenebene verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Um die Konvergenz des MMRM-Modells sicherzustellen, wurden Visiten in das Modell einbezogen, bei denen mindestens zehn Patienten in beiden Studienarmen vorhanden waren. Alle nachfolgenden Visiten nach der ersten Visite mit weniger als zehn Patienten in einem der beiden Studienarme wurden aus dem Modell ausgeschlossen. 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 des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand 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.

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.

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

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.

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 (12).

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 (12). Die übrigen Ergebnisse werden in Anhang 4-G abgelegt.

Der Interaktions-p-Wert für Endpunkte, deren Auswertung auf Ereigniszeitanalysen beruht, wurde für Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ 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 306 waren die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppen nur für das Gesamtüberleben präspezifiziert (9, 10). Im vorliegenden Dossier werden für alle patientenrelevanten Endpunkte die in Tabelle 4-4 dargestellten Subgruppen auf mögliche Effektmodifikationen hin untersucht. Die a priori geplante Subgruppenanalyse PD-L1-Status zur Baseline wurde nicht durchgeführt, da im Dossier nur die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ dargestellt wird. Darüber hinaus wurde die a priori geplante Subgruppenanalyse Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy, ICC)-Option nicht durchgeführt, zumal im vorliegenden Dossier nur Analysen der Patienten, welche eine Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben dargestellt werden. Aufgrund dessen sind die oben genannten Subgruppenanalysen nicht in Tabelle 4-4 aufgeführt.

Tabelle 4-4: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie RATIONALE 306

Subgruppe	Ausprägung
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Weiblich Männlich
ECOG-PS	0 1
Raucherstatus	Ehemals oder derzeitig Nie
Gepoolte geografische Region	Asien Rest der Welt
Geografische Region	Asien (ohne Japan) Japan Rest der Welt
Abstammung	Kaukasisch Asiatisch Andere
Krankheitsstadium	Lokal fortgeschritten Metastasiert
Definitive Vortherapie	Ja Nein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (9, 10)	

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).

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, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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}

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.

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.

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 306 BGB-A317-306 NCT03783442	Ja	Ja	Abgeschlossen	12/2018 – 08/2024 <u>1. Datenschnitt (Interimsanalyse bzw. finale Analyse)^a</u> : 28.02.2022 <u>2. Datenschnitt (120 Tage-Safety-Update)^b</u> : 28.04.2023 <u>3. Datenschnitt (3-Jahre Follow-Up)^c</u> : 24.11.2023 ^c <u>4. Datenschnitt (Studienabschluss)^d</u> : 22.08.2024	<u>Studienarm A:</u> Tislelizumab + Chemotherapie <u>Studienarm B:</u> Placebo + Chemotherapie
<p>a: Präspezifizierte Interimsanalyse, für die ca. 423 Todesfälle im ITT-Analyseset erforderlich waren, um für das Gesamtüberleben eine Überlegenheit von Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie zu zeigen. Nach Sichtung der Daten der geplanten Interimsanalyse durch das IDMC, wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben getroffen und die Studie wurde aufgrund der Empfehlung des IDMC entblindet und als finale Analyse ausgewertet. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts sind 422 Todesfälle im ITT-Analyseset eingetreten.</p> <p>b: Von der FDA geforderter Datenschnitt.</p> <p>c: Wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses bei der EMA eingereicht.</p> <p>d: Datenschnitt für die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie am 22.08.2024 abgeschlossen hat. Der Datenschnitt war nicht präspezifiziert, wird aber der FDA vorgelegt.</p> <p>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 Dossiers 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.

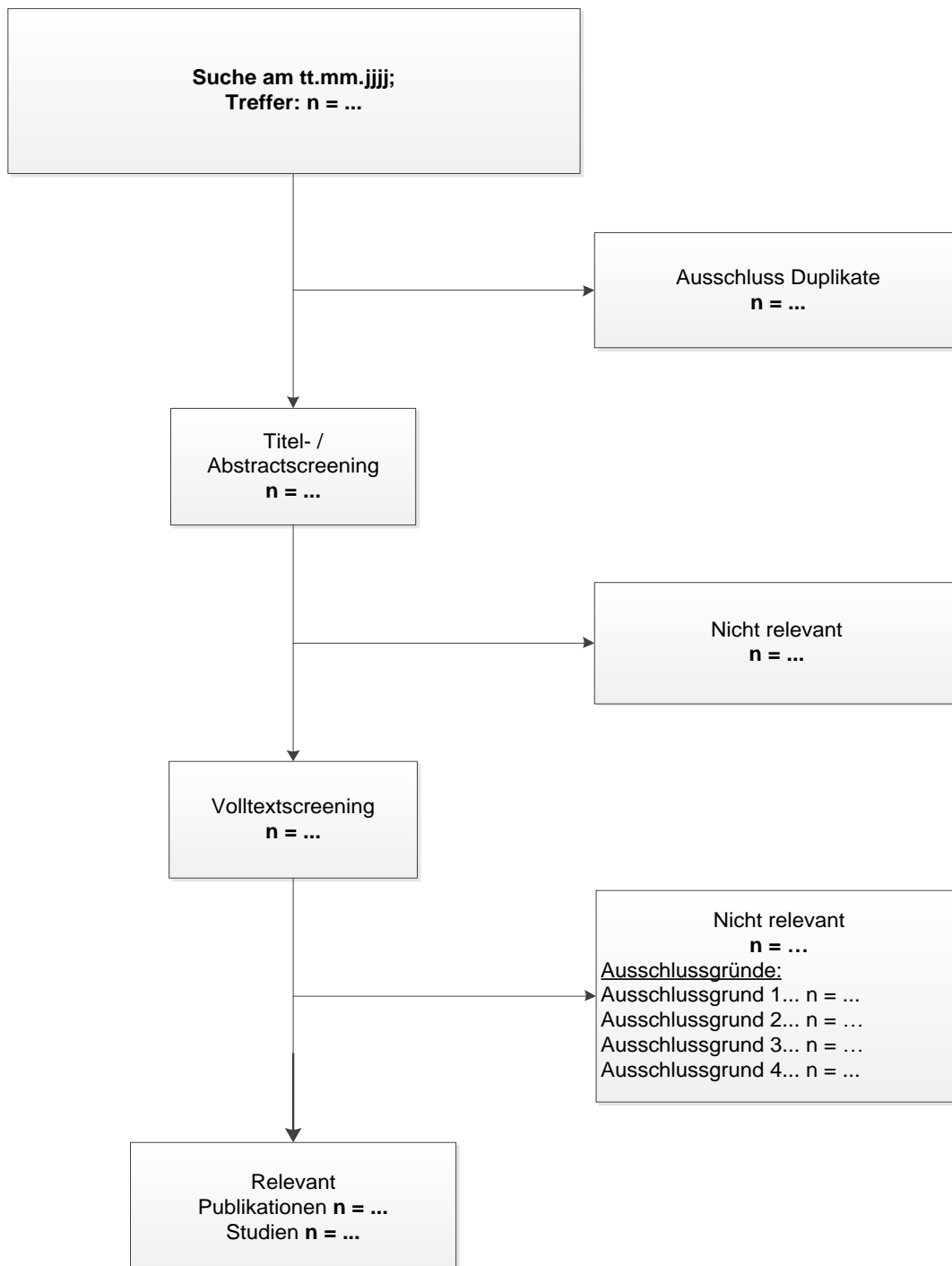


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

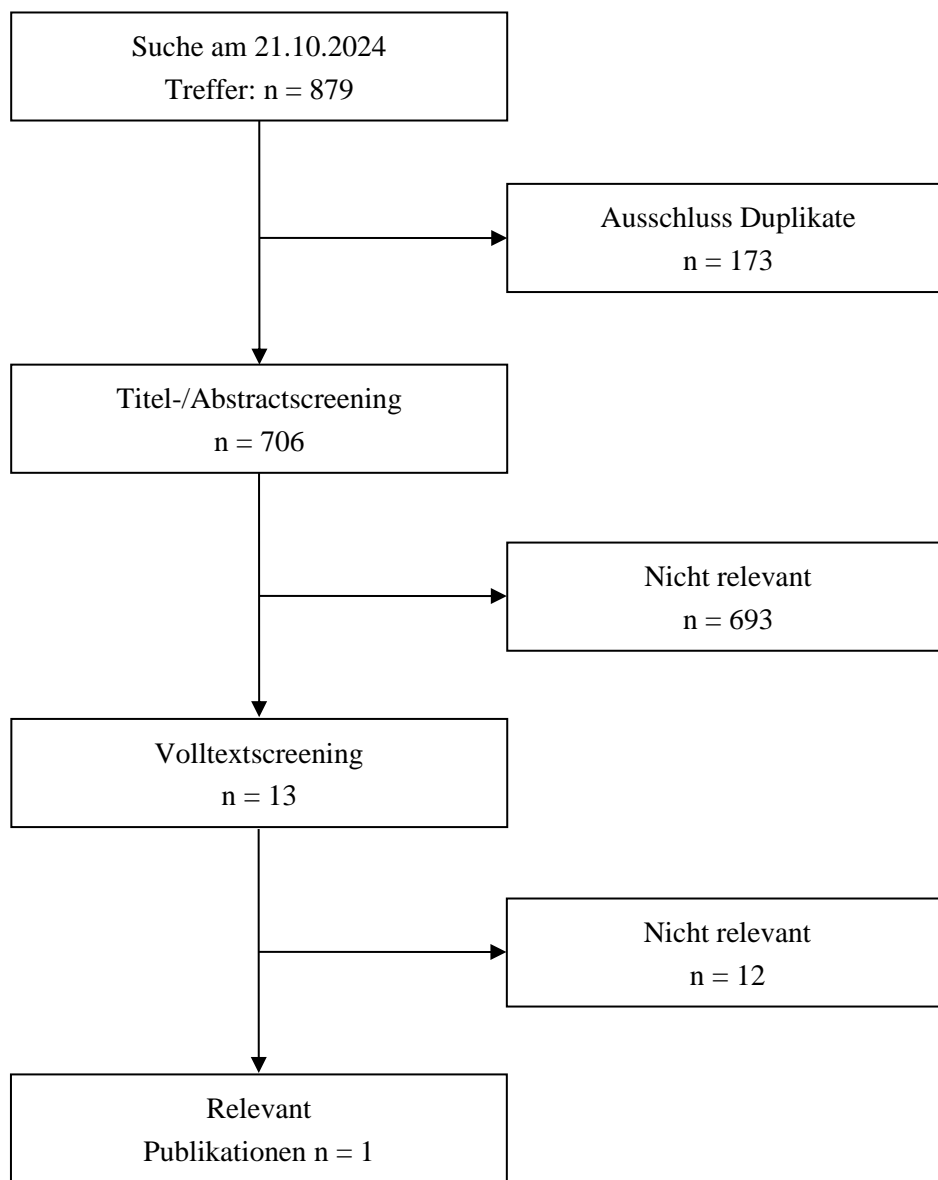


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 wurde ein relevanter Treffer identifiziert. Dabei handelt es sich um die Publikation Xu et al. 2023 (65) zur Studie RATIONALE 306.

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 306	Clinicaltrials.gov (NCT03783442) (66) EU-CTR (EudraCT 2018-000587-28) (67) ICTRP (NCT03783442) (68)	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. 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 Dossiers 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])
Placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
RATIONALE 306	Ja	Ja	Nein	Ja (11, 69)	Clinicaltrials.gov (NCT03783442) (66) EU-CTR (EudraCT 2018-000587-28) (67) ICTRP (NCT03783442) (68)	Ja (65)
<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 306	RCT, doppelblind, parallel, global, multizentrisch, placebokontrolliert Phase-III-Studie mit 1:1-Randomisierung in die Studienarme Tislelizumab + Chemotherapie oder Placebo + Chemotherapie	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (TAP- Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung	<u>Studienarm A:</u> Tislelizumab + Chemotherapie ^a (n = 326) <u>Studienarm B:</u> Placebo + Chemotherapie ^a (n = 323)	<u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Randomisierung <u>Behandlung:</u> 3-Wochen-Zyklen ^b bis zur Krankheits- progression ^c , dem Aufreten nicht tolerierbarer Toxizität oder dem Widerruf der Einverständnis- erklärung <u>Safety Follow-Up^d:</u> Visite 30 (± 7) Tage nach Absetzen der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen Krebs- therapie, je nachdem, was zuerst eintrat <u>Survival Follow-Up^e:</u> <ul style="list-style-type: none">• Überleben• Informationen zu weiterer Krebstherapie <u>1. Datenschnitt (finale Analyse)^f:</u> 28.02.2022	<u>Studienort:</u> 162 Studienzentren in 16 Ländern bzw. Regionen (Taiwan, Japan, Korea, China, Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, UK, USA, Australien) <u>Studienzeitraum:</u> 12/2018 bis 08/2024 Die Studie wurde beendet.	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none">• OS <u>Weitere patienten- relevante 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>2. Datenschnitt</u> (120 Tage-Safety-Update)^g: 28.04.2023</p> <p><u>3. Datenschnitt</u> (3-Jahre Follow-Up)^h: 24.11.2023</p> <p><u>4. Datenschnitt</u> (Studienabschluss)ⁱ: 22.08.2024</p>			
<p>a: Die Patienten erhielten entweder Platin (Cisplatin <u>oder</u> Oxaliplatin) + 5-FU, Platin (Cisplatin <u>oder</u> Oxaliplatin) + Capecitabin oder Platin (Cisplatin <u>oder</u> Oxaliplatin) + Paclitaxel nach Maßgabe des Arztes. Die Wahl der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes erfolgte vor der Randomisierung.</p> <p>b: Die Platinbehandlung konnte nach 6 Zyklen gemäß den Präferenzen des Studienortes oder des Prüfarztes oder gemäß dem Standardverfahren beendet werden. Nach Beenden der Platinbehandlung konnte weiterhin ein Nichtplatinmedikament (Fluoropyrimidin oder Paclitaxel) nach regulärem Schema verwendet werden.</p> <p>c: Patienten beider Studienarme konnten über die durch den Prüfarzt bewerteten und nach RECIST v1.1 definierten Erkrankungsprogression hinaus behandelt werden. Voraussetzung war, dass der Patient einen durch den Prüfarzt bewerteten Vorteil hatte und das Studienmedikament vertrug.</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. Wenn Routinelabortests innerhalb von 7 Tagen vor der Visite durchgeführt wurden, mussten die Tests nicht wiederholt werden. Eine Tumorbeurteilung war bei der Visite nicht erforderlich, wenn die letzte Beurteilung weniger als 6 Wochen zurück lag. Patientinnen, die Paclitaxel erhielten, wurden 180 Tagen nach Studienende auf Sicherheit und Schwangerschaft überwacht.</p> <p>e: Das Survival Follow-Up wurde alle 3 Monate (± 14 Tage) oder regelmäßiger erhoben, bis zum Tod, zum Lost to Follow-Up, Widerruf des Einverständnisses oder Studienabschluss. Alle Patienten wurden hinsichtlich des Überlebens und der anschließenden Krebstherapie beobachtet, außer ein Patient bat darum von der Nachbeobachtung zurückgezogen zu werden.</p> <p>f: Präspezifizierte Interimsanalyse, für die ca. 423 Todesfälle im ITT-Analyseset erforderlich waren, um für das Gesamtüberleben eine Überlegenheit von Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie zu zeigen. Nach Sichtung der Daten der geplanten Interimsanalyse durch das IDMC, wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben getroffen und die Studie wurde aufgrund der Empfehlung des IDMC entblindet und als finale Analyse ausgewertet. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts sind 422 Todesfälle im ITT-Analyseset eingetreten.</p>							

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>g: Von der FDA geforderter Datenschnitt. h: Bei der EMA eingereichter Datenschnitt. i: Datenschnitt für die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie am 22.08.2024 abgeschlossen hat. Der Datenschnitt war nicht präspezifiziert, wird aber der FDA vorgelegt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (9-11)</p>						

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

Studie	Tislelizumab + Chemotherapie (Studienarm A)	Placebo + Chemotherapie (Studienarm B)	ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
RATIONALE 306	<p><u>Tislelizumab:</u> 200 mg i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit einer der drei folgenden Chemotherapien nach Maßgabe des Arztes:</p> <p><u>Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + 5-FU^a</u></p> <p><u>Cisplatin:</u> 60 – 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus^b</p> <p><u>Oxaliplatin^c:</u> 130 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus</p> <p><u>5-FU:</u> 750 – 800 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 – 5 eines 3-Wochen-Zyklus</p> <p><u>Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Capecitabin^a</u></p> <p><u>Cisplatin:</u> 60 – 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus^b</p> <p><u>Oxaliplatin^c:</u> 130 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus</p> <p><u>Capecitabin:</u> 1000 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1 – 14 eines 3-Wochen-Zyklus^d</p> <p><u>Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Paclitaxel^a</u></p> <p><u>Cisplatin:</u> 60 – 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 oder 2^e eines 3-Wochen-Zyklus^b</p>	<p><u>Placebo:</u> i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit einer der drei folgenden Chemotherapien nach Maßgabe des Arztes:</p> <p><u>Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + 5-FU^a</u></p> <p><u>Cisplatin:</u> 60 – 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus^b</p> <p><u>Oxaliplatin^c:</u> 130 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus</p> <p><u>5-FU:</u> 750 – 800 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 – 5 eines 3-Wochen-Zyklus</p> <p><u>Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Capecitabin^a</u></p> <p><u>Cisplatin:</u> 60 – 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus^b</p> <p><u>Oxaliplatin^c:</u> 130 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus</p> <p><u>Capecitabin:</u> 1000 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1 – 14 eines 3-Wochen-Zyklus^d</p> <p><u>Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Paclitaxel^a</u></p> <p><u>Cisplatin:</u> 60 – 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 oder 2^e eines 3-Wochen-Zyklus^b</p> <p><u>Oxaliplatin^c:</u> 130 mg/m² KOF i. v. an</p>	<p><u>Vorbehandlung</u> <u>Tislelizumab:</u> Nicht zutreffend</p> <p><u>Vorbehandlung</u> <u>Chemotherapie:</u> <u>Cisplatin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hydrierung i. v.^f <p><u>Paclitaxel^g:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Orales Steroid Antihistaminikum Antiemetikum <p><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)^h. Eine Liste, der in der RATIONALE 306 verwendeten Begleittherapien und vorherigen Medikationen, kann den CSRs und für die Teilpopulation B Anhang 4-G entnommen werden.</p>

Studie	Tislelizumab + Chemotherapie (Studienarm A)	Placebo + Chemotherapie (Studienarm B)	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungs- charakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	<u>Oxaliplatin^c:</u> 130 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen- Zyklus <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen- Zyklus	Tag 1 eines 3-Wochen- Zyklus <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen- Zyklus	
	<p>a: Abweichende Dosierungen und Dosierungsschemata waren gemäß den örtlichen und institutionellen Richtlinien zulässig.</p> <p>b: Oder in Dosen, die mit den jeweiligen lokalen oder länderspezifischen Behandlungsrichtlinien übereinstimmen oder gemäß den Herstellerstandards den Richtlinien der behandelnden Einrichtung.</p> <p>c: Oxaliplatin konnte anstelle von Cisplatin verabreicht werden, je nach Präferenz des Prüfzentrums oder des Prüfarztes oder gemäß der vor der Randomisierung festgelegten gängigen Praxis (außer in China, Taiwan, Japan und Ländern, in denen die Substitution von Oxaliplatin nicht erlaubt war).</p> <p>d: Capecitabin wurde zweimal täglich (morgens von Tag 1 bis abends von Tag 14 oder abends von Tag 1 bis morgens von Tag 15 eines jeden 3-Wochen-Zyklus) selbst eingenommen.</p> <p>e: Cisplatin konnte an Tag 1 oder 2 oder in drei geteilten Dosen an Tag 1, 2 und 3, abhängig der lokalen Richtlinien, verabreicht werden. Die Gesamtdosis musste zwischen 60 – 80 mg/m² KOF pro Zyklus liegen.</p> <p>f: Das Vorbehandlungsschema sollte vom Prüfarzt festgelegt werden und unmittelbar vor der Behandlung verabreicht werden. Die Vorbehandlung konnte aus einer Flüssigkeitszufuhr von 1 bis 2 l bestehen, die 8 bis 12 Stunden vor der Verabreichung verabreicht wurde. Die Gabe eines Diuretikums war erlaubt.</p> <p>g: Das Vorbehandlungsschema sollte vom Prüfarzt festgelegt werden und unmittelbar vor der Behandlung verabreicht werden. Die Vorbehandlung konnte aus einem oralen Steroid (z. B. Dexamethason 8 bis 20 mg oder gleichwertig, 6 bis 12 Stunden oral oder 30 bis 60 Minuten i. v. vor der Gabe von Paclitaxel), einem Antihistaminikum (H₁-Rezeptorantagonist, z. B. Diphenhydraminhydrochlorid 50 mg i. v. oder gleichwertig, oder H₂-Rezeptorantagonist, z. B. Cimetidin 300 mg i. v. oder gleichwertig) oder einem Antiemetikum (z. B. Ondansetron 8 mg/kg i. v. 30 bis 120 Minuten vor der Gabe von Paclitaxel oder gleichwertig) bestehen. Die Vorbehandlung konnte gemäß den örtlichen Richtlinien erfolgen und alle Arzneimittel wurden im CRF dokumentiert.</p> <p>h: Alle früheren Krebsbehandlungen und Behandlungen von bestehenden Grunderkrankungen mussten im entsprechenden eCRF erfasst werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (9, 11, 69)</p>		

Tabelle 4-12: Vorgaben zu Begleittherapien in der Studie RATIONALE 306

Vorgabe	Begleittherapien
Erlaubte Begleittherapien	<ul style="list-style-type: none"> • Antiemetika, Antidiarrhoika • Opiate und andere Medikamente, die für die palliative Behandlung der Patienten erforderlich sind • Systemische Kortikosteroide zur Behandlung von immunvermittelten UEs mussten schrittweise abgesetzt werden und vor der nächsten Verabreichung von Tislelizumab eine nicht immunsuppressive Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder äquivalent) aufweisen. Die kurzzeitige Anwendung von Steroiden als prophylaktische Behandlung (z. B. bei Patienten mit Kontrastmittelallergien gegen Kontrastmittel in der diagnostischen Bildgebung) war zulässig. • Patienten mit aktiver Hepatitis B, definiert als HBV DNA ≥ 500 IU/ml beim Screening, mussten 2 Wochen vor der Randomisierung mit der Behandlung beginnen und diese bis 6 Monate nach der letzten Dosis oder gemäß den lokalen Richtlinien/klinischer Praxis fortsetzen. Die Patienten sollten während der Studie eine wirksame antivirale Behandlung fortsetzen, um das Risiko einer viralen Reaktivierung zu verringern. Tenofovir und Entecavir werden in der Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) empfohlen, da sie bei langfristiger Anwendung keine Resistenz aufweisen. Das Management der antiviralen Therapie liegt im Ermessen des Prüfarztes; es müssen jedoch Gründe im eCRF angegeben werden, wenn ein Patient mit aktiver Hepatitis B nicht mit einer antiviralen Prophylaxe behandelt wird. Es wurde nicht verlangt, dass Patienten mit aktiver Hepatitis C eine antivirale Therapie erhalten. Patienten mit nachweisbarer HCV RNA, die beim Screening behandelt wurden, sollten während der Studie weiterhin eine kontinuierliche, wirksame antivirale Therapie erhalten. Die Prüfarzte können eine Behandlung mit Sofosbuvir allein oder in Kombination mit anderen antiviralen Medikamenten gemäß der AASLD-Leitlinie oder den lokalen Leitlinien in Betracht ziehen. Eine auf Interferon basierende Therapie gegen HBV oder HCV war im Rahmen der Studie nicht zulässig. Patienten, die eine antivirale Therapie erhielten, mussten mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung mit der Behandlung beginnen. • Palliative Strahlentherapie war nur zur Schmerzkontrolle oder Prophylaxe von Knochenbrüchen an Stellen mit Knochenerkrankung, die zur Baseline vorhanden waren, erlaubt, sofern die folgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Wiederholung der Bildgebung zeigte keine neuen Knochenmetastasen. ○ Die für die palliative Bestrahlung in Betracht gezogene Läsion war keine Zielläsion nach RECIST v1.1. ○ Der Fall wurde mit dem medizinischen Monitor besprochen und der medizinische Monitor bestätigte, dass die Voraussetzungen für eine palliative Bestrahlung erfüllt waren.

Vorgabe	Begleittherapien
	<ul style="list-style-type: none"> Zusätzlich waren eine palliative Strahlentherapie oder andere fokal ablativ Therapien für andere Nicht-Zielläsionen der Erkrankung bei klinischer Indikation nach Ermessen des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor gestattet. Wenn möglich, sollte bei diesen Patienten vor der Strahlentherapie eine Tumorbeurteilung der Läsion(en) erfolgen, um ein Fortschreiten der Erkrankung auszuschließen.
Nicht erlaubte Begleittherapien	<p>Die folgenden Medikamente waren während der Studie nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jede gleichzeitige antineoplastische Therapie, d. h. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie (einschließlich Interleukin 2 (IL-2), Interferon, Thymosin usw.) oder Standard- oder Prüfpräparate (einschließlich chinesischer Kräuter- und Patentarzneimittel) zur Behandlung von Krebs Lebendimpfstoffe (zwischen ≤ 28 Tagen vor Randomisierung, während der Behandlung mit Tislelizumab und 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments) Pflanzliche Heilmittel mit immunstimulierenden Eigenschaften (d. h. Mistelextrakt) oder die, die Funktion der Leber oder anderer wichtiger Organe beeinträchtigen können (d. h. Hypericin). Die Patienten mussten den Prüfarzt über alle während der Studie eingenommenen pflanzlichen Arzneimittel informieren.
Eingeschränkte Begleitmedikamente	<p>Die folgenden Medikamente waren während der Studie eingeschränkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunsuppressiva (außer zur Behandlung eines arzneimittelbedingten UE) Systemische Kortikosteroide > 10 mg täglich (Prednison oder äquivalent), außer zur Behandlung oder Kontrolle eines arzneimittelbedingten UE (gemäß Protokoll) oder zur kurzzeitigen prophylaktischen Behandlung Die Patienten sollten während der Studie keinen Alkohol oder andere Drogen konsumieren. Die Einnahme von potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte sorgfältig überwacht werden. Eine Strahlentherapie war nicht zulässig, mit Ausnahme der palliativen Strahlentherapie (wie unter erlaubte Begleittherapien beschrieben)
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (9, 11)</p>	

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Parameter	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
RATIONALE 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$		
Demografische Patientencharakteristika		
Alter (in Jahren)		
n	13	17
MW (SD)	59,7 (7,48)	65,1 (7,94)
Median (Min; Max)	60,0 (46; 69)	66,0 (47; 76)
Altersgruppen (n (%))		
< 65 Jahre	9 (69,2)	8 (47,1)
≥ 65 Jahre	4 (30,8)	9 (52,9)
Geschlecht (n (%))		
Weiblich	4 (30,8)	6 (35,3)
Männlich	9 (69,2)	11 (64,7)
Geografische Region (n (%))		
Asien	11 (84,6)	11 (64,7)
Asien (ohne Japan)	6 (46,2)	2 (11,8)
Japan	5 (38,5)	9 (52,9)
Rest der Welt	2 (15,4)	6 (35,3)
Abstammung (n (%))		
Asiatisch	11 (84,6)	11 (64,7)
Chinesisch	5 (38,5)	1 (5,9)
Japanisch	5 (38,5)	9 (52,9)
Koreanisch	1 (7,7)	1 (5,9)
Kaukasisch	2 (15,4)	5 (29,4)
Ureinwohner Amerikas oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	1 (5,9)
Ethnie (n (%))		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0 (0,0)	1 (5,9)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	13 (100,0)	16 (94,1)
Klinische Patientencharakteristika		
ECOG-PS (n (%))		
0	7 (53,8)	10 (58,8)
1	6 (46,2)	7 (41,2)
BMI (in kg/m ²)		
n	13	17
MW (SD)	21,92 (3,553)	21,20 (3,497)
Median (Min; Max)	21,63 (14,3; 28,3)	20,91 (15,9; 29,2)

Parameter	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
Raucherstatus (n (%))		
Nie	3 (23,1)	4 (23,5)
Ehemals	9 (69,2)	12 (70,6)
Derzeitig	1 (7,7)	1 (5,9)
Alkoholkonsum (n (%))		
Nie	3 (23,1)	4 (23,5)
Ehemals	8 (61,5)	10 (58,8)
Derzeitig	2 (15,4)	2 (11,8)
Fehlend	0 (0,0)	1 (5,9)
Gepoolte geografische Region gemäß IRT (n (%))		
Asien	11 (84,6)	11 (64,7)
Rest der Welt	2 (15,4)	6 (35,3)
Definitive Vortherapie gemäß IRT (n (%))		
Ja	4 (30,8)	7 (41,2)
Nein	9 (69,2)	10 (58,8)
Zeit von der Diagnose bis zum Studienbeginn (in Monaten)		
n	13	17
MW (SD)	8,30 (16,077)	8,16 (15,719)
Median (Min; Max)	0,95 (0,5; 58,2)	1,81 (0,2; 65,7)
Primäre Lokalisation des Ösophaguskarzinoms (n (%))		
Zervikal	0 (0,0)	3 (17,6)
Oberer Bereich	5 (38,5)	4 (23,5)
Mittlerer Bereich	4 (30,8)	5 (29,4)
Unterer Bereich	4 (30,8)	5 (29,4)
Histologischer Grad (n (%))		
Gx – Grad nicht bestimmbar	5 (38,5)	8 (47,1)
G1 – gut differenziert	1 (7,7)	2 (11,8)
G2 – mäßig differenziert	6 (46,2)	6 (35,3)
G3 – kaum differenziert	1 (7,7)	1 (5,9)
Histologischer Typ (n (%))		
Plattenepithelkarzinom	13 (100,0)	17 (100,0)
Andere ^a	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium bei Diagnosestellung^b (n (%))		
Stadium I (IA, IB)	1 (7,7)	1 (5,9)
Stadium II (IIA, IIB)	1 (7,7)	2 (11,8)
Stadium III (IIIA, IIIB, IIIC)	3 (23,1)	5 (29,4)
Stadium IV	8 (61,5)	9 (52,9)
Zustand der Erkrankung bei Studienbeginn (n (%))		
Metastasiert	12 (92,3)	15 (88,2)
Lokal fortgeschritten	1 (7,7)	2 (11,8)

Parameter	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
Zeit von der metastasierten Erkrankung bis zum Studienbeginn (in Monaten)		
n	12	15
MW (SD)	1,30 (1,812)	3,51 (10,275)
Median (Min; Max)	0,74 (0,3; 6,9)	0,72 (0,0; 40,6)
Anzahl der Metastasen bei Studienbeginn (n (%))		
0	1 (7,7)	2 (11,8)
1	9 (69,2)	8 (47,1)
2	2 (15,4)	5 (29,4)
> 2	1 (7,7)	2 (11,8)
Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn ^c (n (%))		
Lymphknoten	7 (53,8)	6 (35,3)
Lunge	6 (46,2)	7 (41,2)
Leber	2 (15,4)	4 (23,5)
Knochen	1 (7,7)	1 (5,9)
Gehirn	0 (0,0)	0 (0,0)
Peritoneum	0 (0,0)	0 (0,0)
Haut	0 (0,0)	0 (0,0)
Weichteilgewebe	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	6 (35,3)
Summe der Durchmesser der Zielläsionen gemäß Prüfarzt (mm)		
n	13	15
MW (SD)	30,95 (18,422)	54,19 (28,241)
Median (Min; Max)	27,20 (10,4; 67,0)	54,62 (18,8; 109,0)
PD-L1-Expression (n (%))		
TAP-Score < 10 %	13 (100,0)	17 (100,0)
Patienten mit mindestens einer definitiven Vortherapie (n (%)) ^c	4 (30,8)	7 (41,2)
Definitive Strahlentherapie mit/ohne Chemotherapie	0 (0,0)	1 (5,9)
Definitive Operation mit/ohne adjuvanter/neo-adjuvanter Behandlung	4 (30,8)	6 (35,3)
Zeit vom Ende der letzten vorherigen Krebstherapie bis zum Studienbeginn ^d (in Monaten)		
n	4	8
MW (SD)	22,71 (23,656)	30,69 (58,484)
Median (Min; Max)	13,27 (6,4; 57,9)	9,82 (0,6; 174,4)

Parameter	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
Vorherige systemische Krebstherapie (n (%))	2 (15,4)	5 (29,4)
Platinbasierte vorherige systemische Krebstherapie		
Ja	2 (15,4)	5 (29,4)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorangegangene systemische Krebstherapien (n (%)) ^c		
Neoadjuvante Behandlung	2 (15,4)	4 (23,5)
Adjuvante Behandlung	1 (7,7)	0 (0,0)
In Kombination mit definitiver Strahlentherapie	0 (0,0)	2 (11,8)
Dauer der letzten vorangegangenen systemischen Krebstherapie (in Monaten)		
n	2	5
MW (SD)	1,81 (1,254)	2,24 (1,291)
Median (Min; Max)	1,81 (0,9; 2,7)	1,81 (1,0; 4,3)
Vorherige Strahlentherapie (n (%))	1 (7,7)	3 (17,6)
Bestrahlte Lokalisation ^c (n (%))		
Gehirn	0 (0,0)	1 (5,9)
Lunge – links	0 (0,0)	0 (0,0)
Lunge – rechts	0 (0,0)	0 (0,0)
Leber	0 (0,0)	0 (0,0)
Ösophagus	0 (0,0)	1 (5,9)
Kopf und Nacken	0 (0,0)	0 (0,0)
Magen	0 (0,0)	0 (0,0)
Retroperitoneum	1 (7,7)	0 (0,0)
Knochen	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	1 (5,9)
Vorherige Operation (n (%))	4 (30,8)	7 (41,2)
Operatives Verfahren ^c (n (%))		
Ösophagektomie – oberer Bereich	0 (0,0)	3 (17,6)
Ösophagektomie – mittlerer Bereich	2 (15,4)	1 (5,9)
Ösophagektomie – unterer Bereich	2 (15,4)	2 (11,8)
Andere	0 (0,0)	1 (5,9)
Datenschnitt: 24.11.2023		
a: Ein Patient wurde auf der Grundlage eines pathologischen Berichts randomisiert, in dem der Tumor als Plattenepithelkarzinom bezeichnet wurde. Nach der Randomisierung wurde der histologische Typ des Tumors in einem neuen pathologischen Bericht gemäß der vor der Randomisierung durchgeführten Biopsie als „neuroendokriner Tumor“ bestimmt.		
b: Das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose wurde bei einem Patienten im 120 Tage-Safety-Update der FDA und in nachfolgenden Analysen von Stadium IV auf Stadium III umgestuft.		
c: Ein Patient wurde in jeder Kategorie nur einmal erfasst, kann aber in mehreren Kategorien aufgeführt sein.		
d: Das Datum des Studieneintritts bezieht sich auf das Datum der Randomisierung in der Studie.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (70)		

Tabelle 4-14: Folgetherapien (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Parameter	Studienpopulation	
	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
RATIONALE 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$		
Patienten mit jeglicher Folgetherapie (n (%))	9 (69,2)	13 (76,5)
Strahlentherapie	2 (15,4)	6 (35,3)
Verfahren oder Operation	1 (7,7)	2 (11,8)
Systemische Therapie	9 (69,2)	12 (70,6)
Immuntherapie	4 (30,8)	7 (41,2)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach der Behandlung (in Monaten)		
n	9	13
MW (SD)	2,08 (1,986)	2,05 (2,757)
Median (Min; Max)	0,99 (0,6; 6,0)	1,61 (0,3; 10,8)
Zeit bis zur ersten Immuntherapie nach der Behandlung (in Monaten)		
n	4	7
MW (SD)	4,94 (5,508)	2,70 (2,322)
Median (Min; Max)	3,45 (0,6; 12,3)	2,63 (0,3; 6,8)
Dauer der systemischen Therapie nach der Behandlung (in Monaten)		
n	9	12
MW (SD)	11,35 (7,671)	5,88 (8,097)
Median (Min; Max)	12,52 (1,2; 25,1)	2,99 (0,0; 28,5)
Patienten mit fortlaufender systemischer Therapie zum Zeitpunkt des Datenschnitts (n (%))	1 (7,7)	1 (5,9)
Dauer der Immuntherapie nach der Behandlung (in Monaten)		
n	4	7
MW (SD)	2,15 (1,988)	3,10 (3,619)
Median (Min; Max)	1,41 (0,7; 5,1)	1,64 (0,0; 8,9)
Patienten mit fortlaufender Immuntherapie zum Zeitpunkt des Datenschnitts (n (%))	0 (0,0)	0 (0,0)
Datenschnitt: 24.11.2023		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (70)		

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 306 ist eine globale randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie RATIONALE 306 war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie mit Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu vergleichen (Tabelle 4-10). Insgesamt wurden 649 Patienten durch eine IRT in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme randomisiert (326 Patienten in den Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 323 Patienten in den Placebo + Chemotherapie-Studienarm), stratifiziert nach geografischer Region (Asien ohne Japan vs. Japan vs. Rest der Welt), definitive Vortherapie (Ja vs. nein) und ICC-Option (Platin mit Fluoropyrimidin vs. Platin mit Paclitaxel) (Abbildung 4-3).

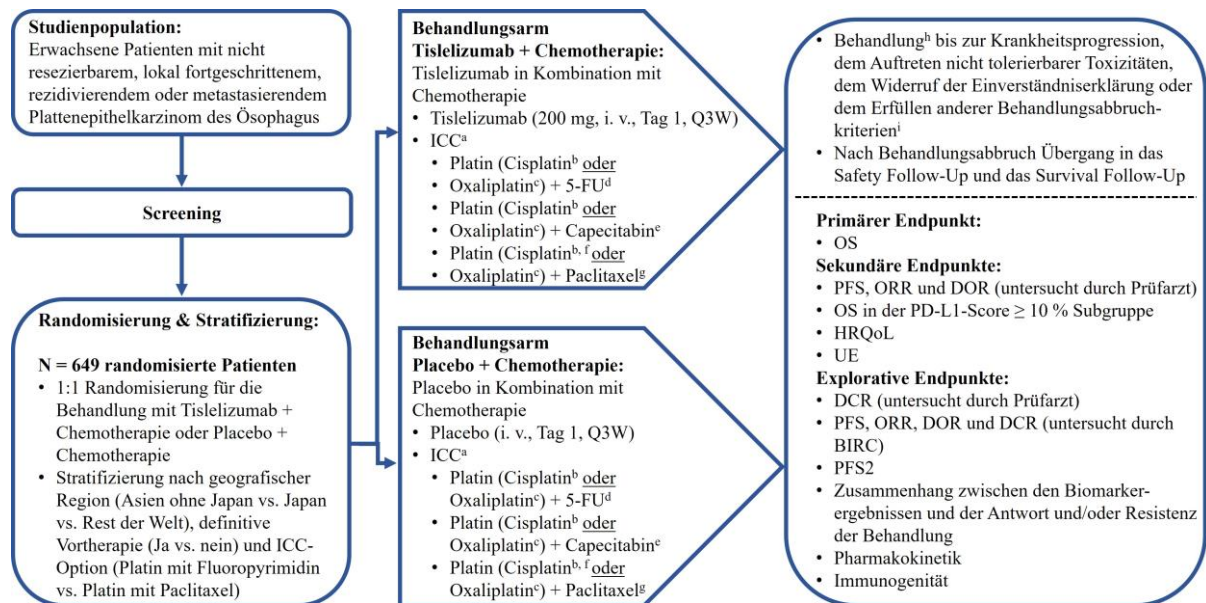


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie RATIONALE 306

a: Die Patienten erhielten entweder Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + 5-FU oder Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Capecitabin oder Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Paclitaxel nach Maßgabe des Arztes. Abweichende Dosierungen und Dosierungsschemata waren gemäß den örtlichen und institutionellen Richtlinien zulässig. Die Platinbehandlung konnte nach 6 Zyklen gemäß den Präferenzen des Studienorts oder des Prüfarztes oder gemäß dem Standardverfahren beendet werden. Nach Beenden der Platinbehandlung konnte weiterhin ein Nichtplatinmedikament (Fluoropyrimidin oder Paclitaxel) nach regulärem Schema verwendet werden.

b: 60 – 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus; oder in Dosen, die mit den jeweiligen lokalen oder länderspezifischen Behandlungsrichtlinien übereinstimmen, oder gemäß den Herstellerstandards den Richtlinien der behandelnden Einrichtung

c: 130 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus; Oxaliplatin konnte anstelle von Cisplatin verabreicht werden, je nach Präferenz des Prüfzentrums oder des Prüfarztes oder gemäß der vor der Randomisierung festgelegten gängigen Praxis (außer in China, Taiwan, Japan und Ländern, in denen die Substitution von Oxaliplatin nicht erlaubt war).

d: 750 – 800 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 – 5 eines 3-Wochen-Zyklus

e: 1000 mg/m² KOF oral zweimal täglich an Tag 1 – 14 eines 3-Wochen-Zyklus; Capecitabin wurde zweimal täglich (morgens von Tag 1 bis abends von Tag 14 oder abends von Tag 1 bis morgens von Tag 15 eines jeden 3-Wochen-Zyklus) selbst eingenommen

f: Cisplatin konnte an Tag 1 oder 2 oder in drei geteilten Dosen an Tag 1, 2 und 3, abhängig der lokalen Richtlinien, verabreicht werden. Die Gesamtdosis musste zwischen 60 – 80 mg/m² KOF pro Zyklus liegen.

g: 175 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus

h: Basierend auf der Entscheidung des Prüfarztes und der Zustimmung von BeiGene, konnten die Patienten über 24 Monate der Behandlung hinaus weiterhin die Studienbehandlung erhalten.

i: Andere Behandlungsabbruchkriterien umfassten: den Widerruf über die Studienbehandlung, Schwangerschaft, jeden medizinischen Zustand, der bei weiterer Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, Verwendung zeitgleicher antineoplastischer Therapie und Non-Compliance des Patienten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: adaptiert nach (9, 11)

Die Studie RATIONALE 306 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, Widerruf der Einverständniserklärung oder die Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien an. Diese umfassten dabei den Widerruf über die Studienbehandlung hinaus, Schwangerschaft, jeden medizinischen Zustand, der bei weiterer Studienteilnahme nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, Verwendung zeitgleicher antineoplastischer Therapie und Non-Compliance des Patienten (Abbildung 4-3). Zudem konnte ein vorzeitiger Therapieabbruch aus Gründen wie dem Widerruf der Einverständniserklärung, dem Tod, Lost to Follow-Up, Erfüllen aller Studienuntersuchungen oder dem Auftreten bzw. dem Schweregrad eines UE in dieser oder einer anderen Studie, was auf ein mögliches Gesundheitsrisiko hinweist, erfolgen. Das Safety Follow-Up umfasste eine Visite, die innerhalb von 30 Tagen (± 7 Tage) 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 60 und 90 Tage (± 14 Tage) nach Behandlungsende immunvermittelte UE sowie Begleitmedikationen telefonisch erhoben. Alle UE und SUE wurden bis zur Verbesserung auf Baseline oder \leq Grad 1, bis zum durch den Prüfarzt bestätigten stabilen Zustand, dem Lost to Follow-Up oder dem Widerruf der Einverständniserklärung verfolgt. Bei Patienten, die das Studienmedikament aus anderen Gründen als dem radiografisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung (z. B. Toxizität) absetzten, wurde weiterhin eine Survival Follow-Up Untersuchung bis zur radiografisch bestätigten Krankheitsprogression, dem Widerruf der Einverständniserklärung, dem Lost to Follow-Up oder dem Tod oder bis zum Beenden der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat, durchgeführt. Während des Survival Follow-Up wurden Informationen über das Überleben und über weitere Krebstherapien von den Teilnehmern alle drei Monate (± 14 Tage) oder regelmäßiger im Rahmen eines Klinikbesuchs, über die Krankenakte und/oder telefonisch erfasst. Weiterhin sollte im Rahmen des Survival Follow-Up bei Patienten, die die Studienmedikation aus einem anderen Grund als einer dokumentierten radiografischen Krankheitsprogression absetzten, die Tumorbeurteilung bis zur radiografischen Krankheitsprogression, dem Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up, dem Tod oder dem Beenden der Studie, je nachdem, was zuerst eintraf, fortgesetzt werden.

Die Studie galt als beendet, sobald die letzten Daten gesammelt wurden, was dem Zeitpunkt entsprach, an dem der letzte Patient die finale Visite angetreten hatte. Der Sponsor konnte die Studie jederzeit beenden. Gründe dafür konnten die Inzidenz oder der Schweregrad von UE in dieser oder anderen Studien, die auf eine mögliche Gesundheitsgefährdung der Patienten hindeuteten oder eine nicht zufriedenstellende Patientenrekrutierung sein.

Ziel der Studie RATIONALE 306 war die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu untersuchen.

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

Endpunkte

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU wurden in der Studie RATIONALE 306 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 306 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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wurde auf Basis, der im Studienverlauf auftretenden UE untersucht (Tabelle 4-19). 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 306 dar. Der Prüfarzt wählte vor Randomisierung aus, welche der möglichen Chemotherapie-Doubletten (Platin mit Fluoropyrimidin vs. Platin mit Paclitaxel) der Patient erhalten würde. Anschließend wurden die Patienten stratifiziert nach der ICC-Option, sowie nach geografischer Region und definitiver Vortherapie gleichermaßen auf beide Studienarme verteilt.

Im Interventionsarm erhielten die Patienten an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus 200 mg Tislelizumab i. v. und nach einer mindestens 30-minütigen Sicherheitsüberwachung eine der drei folgenden Chemotherapie-Doubletten:

- 60 bis 80 mg/m² Cisplatin oder 130 mg/m² Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 750 bis 800 mg/m² 5-FU als i. v. Infusion an Tag 1 bis 5 eines jeden 3-Wochen-Zyklus

oder

- 60 bis 80 mg/m² Cisplatin oder 130 mg/m² Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 1000 mg/m² Capecitabin als orale Verabreichung zweimal täglich an Tag 1 bis 14 eines jeden 3-Wochen-Zyklus

oder

- 60 bis 80 mg/m² Cisplatin oder 130 mg/m² Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 oder 2 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 175 mg/m² Paclitaxel als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus

Weitere Details zu den Chemotherapien sind in Tabelle 4-11 beschrieben.

Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten oder dem Widerruf der Einverständniserklärung fortgesetzt. Basierend auf der Entscheidung des Prüfarztes und der Zustimmung von BeiGene, konnten die Patienten über 24 Monate der Behandlung hinaus weiterhin die Studienbehandlung erhalten. Zudem konnten Patienten bei vermuteter Pseudoprogression und/oder bei begründeter Vermutung, dass der Patient von der Studienmedikation profitiert unter bestimmten Voraussetzungen (Erfüllung der Kriterien für progressive Erkrankungen gemäß RECIST v1.1, Fehlen von klinischen Symptomen bzw. Anzeichen einer Krankheitsprogression, stabiler ECOG-PS \leq 1, keine rasche Krankheitsprogression bzw. Tumorprogression an kritischen anatomischen Stellen, welche eine dringende alternative medizinische Intervention erforderten, schriftliche Einverständniserklärung zur Behandlung über eine radiologische Krankheitsprogression hinaus und Informieren des Patienten durch den Prüfarzt, dass dies nicht dem Standard einer Krebsbehandlung entspricht) die Behandlung fortsetzen.

Eine Reduktion der Tislelizumab-Dosis war in der Studie RATIONALE 306 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 \leq 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 innerhalb von drei Wochen 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 wieder aufgenommen werden (9).

Die Patienten erhielten vor Einnahme von Cisplatin und Paclitaxel eine angemessene Vorbehandlung gemäß lokaler Zulassung und Standardpraxis (siehe auch Tabelle 4-11).

Für jedes Chemotherapeutikum waren maximal zwei Dosisreduktionen zulässig. 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. Es erfolgten keine Dosisescalationen in dieser Studie. Alle nachfolgenden Chemotherapie-Dosen mussten entsprechend dem letzten Datum der Verabreichung neu geplant werden. Wenn ein Chemotherapeutikum für mehr als zwei Zyklen (sechs Wochen) ausgesetzt wurde oder nach zweimaliger Dosisreduktion nicht toleriert wurde, sollte die Chemotherapie dauerhaft beendet werden. Die Dosisreduktionen sind Tabelle 4-15 zu entnehmen.

Tabelle 4-15: Level der Dosisreduktion der jeweiligen Chemotherapie

Dosis ^a	Level 1 (Standardlevel) (alle 3 Wochen als Zyklus)	Level-1	Level-2
Cisplatin	60 – 80 mg/m ²	60 mg/m ²	40 mg/m ²
Oxaliplatin	130 mg/m ²	100 mg/m ²	80 mg/m ²
5-FU	750 – 800 mg/m ²	600 mg/m ²	400 mg/m ²
Capecitabin	1000 mg/m ² , zweimal täglich (insgesamt 14 Tage)	750 mg/m ²	500 mg/m ²
Paclitaxel	175 mg/m ²	135 mg/m ²	90 mg/m ²
a: Weitere Dosisanpassungen werden im Studienprotokoll detailliert beschrieben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (9)			

Im Vergleichsarm erhielten die Patienten an Tag 1 eines 3-Wochen Zyklus Placebo (isotonische Lösung) i. v. und nach einer mindestens 30-minütigen Sicherheitsüberwachung eine der drei folgenden Chemotherapie-Doubletten:

- 60 bis 80 mg/m² Cisplatin oder 130 mg/m² Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 750 bis 800 mg/m² 5-FU als i. v. Infusion an Tag 1 bis 5 eines jeden 3-Wochen-Zyklus

oder

- 60 bis 80 mg/m² Cisplatin oder 130 mg/m² Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 1000 mg/m² Capecitabin als orale Verabreichung zweimal täglich an Tag 1 bis 14 eines jeden 3-Wochen-Zyklus

oder

- 60 bis 80 mg/m² Cisplatin oder 130 mg/m² Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 oder 2 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 175 mg/m² Paclitaxel als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus

Weitere Details zu den Chemotherapien sind in Tabelle 4-11 beschrieben.

Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten oder dem Widerruf der Einverständniserklärung fortgesetzt. Basierend auf der Entscheidung des Prüfarztes und der Zustimmung von BeiGene, konnten die Patienten über 24 Monate der Behandlung hinaus weiterhin die Studienbehandlung erhalten. Zudem konnten Patienten bei vermuteter Pseudoprogression und/oder bei begründeter Vermutung, dass der Patient von der Studienmedikation profitiert unter bestimmten Voraussetzungen (Erfüllung der Kriterien für progressive Erkrankungen gemäß RECIST v1.1, Fehlen von klinischen Symptomen bzw. Anzeichen einer Krankheitsprogression, stabiler ECOG-PS ≤ 1 , keine rasche Krankheitsprogression bzw. Tumorprogression an kritischen anatomischen Stellen, welche eine dringende alternative medizinische Intervention erforderten, schriftliche Einverständniserklärung zur Behandlung über eine radiologische Krankheitsprogression hinaus und Informieren des Patienten durch den Prüfarzt, dass dies nicht dem Standard einer Krebsbehandlung entspricht) die Behandlung fortsetzen.

Eine Reduktion der Placebo-Dosis war in der Studie RATIONALE 306 nicht vorgesehen, jedoch war eine verzögerte Gabe des Placebos oder eine Unterbrechung der Behandlung mit dem Placebo für < 12 Wochen erlaubt. Bei Auftreten von Toxizitäten, die im Zusammenhang mit dem Placebo standen und die eine Unterbrechung der Placebo-Dosis erforderten, konnten Patienten die Behandlung vorübergehend unterbrechen. Wenn die Verzögerung der nächsten Placebo-Dosis ≤ 10 Tage betrug, wurde die Placebo-Dosis noch verabreicht. Bei einer Verzögerung > 10 Tage wurde die Placebo-Dosis im betroffenen Zyklus ausgelassen. Sofern das UE innerhalb von drei Wochen behoben war, wurde die Verabreichung im nächsten Zyklus planmäßig durchgeführt. Bei einer Verzögerung > 12 Wochen wurde die Behandlung mit dem Placebo 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 wieder aufgenommen werden (9).

Die Patienten erhielten vor Einnahme von Cisplatin und Paclitaxel eine angemessene Vorbehandlung gemäß lokaler Zulassung und Standardpraxis (siehe auch Tabelle 4-11).

Für jedes Chemotherapeutikum waren maximal zwei Dosisreduktionen zulässig. 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. Es erfolgten keine Dosisescalationen in dieser Studie. Alle nachfolgenden Chemotherapie-Dosen mussten entsprechend dem letzten Datum der Verabreichung neu geplant werden. Wenn ein Chemotherapeutikum für mehr als zwei Zyklen (sechs Wochen) ausgesetzt wurde oder nach zweimaliger Dosisreduktion nicht toleriert wurde, sollte die Chemotherapie dauerhaft beendet werden. Die Dosisreduktionen sind Tabelle 4-15 zu entnehmen.

Zudem waren im Rahmen der Studie RATIONALE 306 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 4-11).

Studienpopulation

In die Studie RATIONALE 306 wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie eingeschlossen. Bei einer Adenokarzinom-Differenzierung von < 5 % der vitalen Tumorprobe konnten die Patienten ebenfalls an der Studie teilnehmen. Patienten mit einem nicht resezierbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus im Stadium IV als Erstdiagnose oder Patienten mit einer nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Erkrankung, welche ein behandlungsfreies Intervall von mindestens sechs Monaten aufwies, falls eine vorherige neoadjuvante/adjuvante platinbasierte Chemotherapie stattfand, waren teilnahmeberechtigt. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die eine messbare/bewertbare Erkrankung nach RESICST v1.1 aufwiesen, die einen ECOG-PS ≤ 1 und adäquate Organfunktionen hatten und bei denen eine frisch entnommene oder aufbewahrte Gewebeprobe für die Biomarkeruntersuchung zur Verfügung stand. Patienten, die ungeeignet für eine Behandlung mit einer protokollspezifischen Chemotherapie-Dublette waren, die eine vorherige systemische Behandlung eines nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Patienten mit vorheriger systemisch gleichzeitiger Chemotherapie begleitend zu einer Strahlenchemotherapie konnten in die Studie eingeschlossen werden) oder eine palliative Strahlenbehandlung gegen das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus innerhalb von vier Wochen vor Einleitung der Studienbehandlung erhalten hatten, wurden von der Studie RATIONALE 306 ausgeschlossen. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die eine vorangegangene zielgerichtete Therapie gegen Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), PD-L1 oder Programmed Cell Death Ligand 2 (PD-L2) erhalten hatten und eine Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf andere monoklonale Antikörper hatten. Ausgeschlossen waren zudem Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, welche rezidivierend sein könnten (ausgenommen waren hiervon kontrollierter Diabetes mellitus Typ 1, Hypothyreose, kontrollierte Zöliakie, Hauterkrankungen ohne systematische Behandlung und andere Erkrankungen, die ohne äußere Faktoren voraussichtlich nicht wieder auftreten). Weitere Ausschlusskriterien umfassten jegliche aktive bösartige Erkrankung ≤ 2 Jahre vor Randomisierung (außer des in dieser Studie untersuchten Krebs) und jeglicher rezidivierende, kurativ behandelte Krebs sowie jeglicher Zustand, der eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Medikamenten ≤ 14 Tage vor Randomisierung erforderte, Infektionen, die eine systemische antibakterielle, antimykotische oder antivirale Therapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung erforderten (außer Infektionen mit Hepatitis B-Virus (HBV) und Hepatitis C-Virus (HCV)), Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und jegliche Chemotherapie, Immuntherapie oder andere Untersuchungstherapien innerhalb von 14 Tagen vor erstmaliger Verabreichung des Studienmedikaments. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E und im Studienprotokoll (9) aufgeführt.

Analysepopulation – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Im Beratungsgespräch zum geplanten Anwendungsgebiet von Tislelizumab nahm der G-BA je nach PD-L1-Expression eine Aufteilung der Patientenpopulation in Teilpopulation A (Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bzw. CPS ≥ 10) und Teilpopulation B (Patienten mit keiner Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bzw. CPS ≥ 10) vor (siehe Abschnitt 4.2.1 und siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) (6). Das zugelassene Anwendungsgebiet von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen (1).

In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 10\%$ der Teilpopulation A und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Teilpopulation B zugeordnet. Im vorliegenden Dossier wurde für die Teilpopulation A keine Studie identifiziert für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Für die Teilpopulation B mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ steht die Studie RATIONALE 306 zur Verfügung. Die vom G-BA festgelegte zVT für Teilpopulation B umfasst eine Behandlung mit Cisplatin und 5-FU. Die ICC-Option (Platin + Fluoropyrimidin vs. Platin + Paclitaxel) wurde vor Randomisierung durch den Prüfarzt dokumentiert und war einer der Stratifizierungsfaktoren der Studie RATIONALE 306.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Patienten der Studie RATIONALE 306 mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ dargestellt und zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ herangezogen (Teilpopulation B).

Die Patienten der RATIONALE 306 waren überwiegend männlich (69,2 % im Tislelizumab + CF-Studienarm und 64,7 % im Placebo + CF-Studienarm). Das mediane Alter im Tislelizumab + CF-Studienarm lag bei 60,0 Jahren (Min. 46; Max. 69) und bei 66,0 Jahren (Min. 47; Max. 76) im Placebo + CF-Studienarm. Die Mehrheit der Patienten in beiden Studienarmen stammte aus Asien (84,6 % im Tislelizumab + CF-Studienarm und 64,7 % im Placebo + CF-Studienarm). Ein Anteil von 15,4 % der Patienten im Tislelizumab + CF-Studienarm stammten aus nicht asiatischen Regionen. Im Placebo + CF-Studienarm waren es 35,3 % der Patienten. Im Tislelizumab + CF-Studienarm hatten 53,8 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 46,2 % der Patienten einen ECOG-PS von 1. Im Placebo + CF-Studienarm hatten 58,8 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 41,2 % der Patienten einen ECOG-PS von 1. Im Tislelizumab + CF-Studienarm gehörten 69,2 % der Patienten der Altersgruppe < 65 Jahre und 30,8 % der Patienten der Altersgruppe ≥ 65 an. Im Placebo + CF-Studienarm gehörten 47,1 % der Patienten der Altersgruppe < 65 Jahre und 52,9 % der Patienten der Altersgruppe ≥ 65 an. Die übrigen Patientencharakteristika der Studienpopulation waren zwischen beiden Studienarmen ausgeglichen und vergleichbar (Tabelle 4-13). Tabelle 4-14 enthält eine Auflistung aller Folgetherapien.

Datenschnitte und Beobachtungszeiten

Bei der Planung der Studie RATIONALE 306 wurde berechnet, dass im ITT-Analyseset 488 Todesfälle erforderlich sind, um eine Überlegenheit von Tislelizumab + Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben als primären Endpunkt nachzuweisen. Insgesamt wurden für die Studie RATIONALE 306 vier Datenschnitte erhoben. Der erste Datenschnitt zum 28.02.2022 stellt die präspezifizierte Interimsanalyse bzw. finale Analyse dar. Die Interimsanalyse wurde protokollgemäß durchgeführt, nachdem 422 Todesfälle im ITT-Analyseset eingetreten waren. Nach Sichtung der Daten der geplanten Interimsanalyse durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC), wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben getroffen und die Studie wurde aufgrund der Empfehlung des IDMC entblindet und als finale Analyse ausgewertet. Ziel der Interimsanalyse war es die Studie frühzeitig hinsichtlich der Wirksamkeit zu beenden, falls es überzeugende Beweise eines herausragenden Vorteils des Gesamtüberlebens gab. Weiterhin existieren ein 120 Tage-Safety-Update mit Datenschnitt am 28.04.2023, das im Zuge des US-amerikanischen Zulassungsprozesses von der FDA regelhaft angefordert wurde sowie ein 3-Jahre Follow-Up vom 24.11.2023, welches bei der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses eingereicht wurde und ein abschließender Datenschnitt. Der finale Datenschnitt zum 22.08.2024 umfasst die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte. Der Datenschnitt war nicht präspezifiziert, wird aber der FDA vorgelegt.

Im vorliegenden Dossier werden die Daten des 3-Jahre Follow-Up vom 24.11.2023 präsentiert. Die Auswertungen der präspezifizierten Interimsanalyse bzw. finalen Analyse (28.02.2022), des 120 Tage-Safety-Updates (28.04.2023) sowie des abschließenden Datenschnitts (22.08.2024) befinden sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wurden von den 30 Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ durch eine IRT 13 Patienten in den Tislelizumab + CF-Studienarm und 17 Patienten in dem Placebo + CF-Studienarm randomisiert (ITT-Analyseset) (Tabelle 4-16). Von den randomisierten Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ erhielten alle Patienten die Studienmedikation und wurden somit in das Safety-Set eingeschlossen. Die häufigste Ursache für den Abbruch der Behandlung war eine Krankheitsprogression (Tislelizumab + CF-Studienarm: 53,8 %, Placebo + CF-Studienarm: 70,6 %) oder der Widerruf der Einverständniserklärung (Tislelizumab + CF-Studienarm: 23,1 %, Placebo + CF-Studienarm: 11,8 %). Tabelle 4-14 enthält eine Darstellung der Folgetherapien für Patienten, die nach Abschluss der Behandlungsphase der RATIONALE 306 eine neue Krebstherapie begannen.

Die mediane Expositionszeit in der RATIONALE 306 betrug im Tislelizumab + CF-Studienarm 5,65 Monate gegenüber einer medianen Expositionszeit von 4,14 Monaten im Placebo + CF-Studienarm (Tabelle 4-17). Die mediane Beobachtungsdauer betrug für Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ im Tislelizumab + CF-Studienarm 26,5 Monate und im Placebo + CF-Studienarm 9,8 Monate. Die Beobachtungszeiten je Endpunkt sind der Tabelle 4-17 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-16: Patientendisposition sowie Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Kategorie	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
RATIONALE 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$		
Disposition		
Anzahl der randomisierten Patienten, n (%)	13 (100,0)	17 (100,0)
Randomisiert, nicht behandelt	0 (0,0)	0 (0,0)
Anzahl der behandelten Patienten	13 (100,0)	17 (100,0)
Behandlungsabbruch^a		
Anzahl der Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen haben	12 (92,3)	17 (100,0)
Krankheitsprogression	7 (53,8)	12 (70,6)
Radiologische Krankheitsprogression	6 (46,2)	11 (64,7)
Klinische Krankheitsprogression	1 (7,7)	1 (5,9)
Widerruf der Einverständniserklärung	3 (23,1)	2 (11,8)
UE	1 (7,7)	2 (11,8)
Behandlungsunterbrechung ^b	1 (7,7)	0 (0,0)
Andere Gründe	0 (0,0)	1 (5,9)
Behandlung weiter erhalten	1 (7,7)	0 (0,0)

Kategorie	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
Studienabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben	7 (53,8)	14 (82,4)
Tod	7 (53,8)	12 (70,6)
Lost to Follow-Up	0 (0,0)	1 (5,9)
Widerruf der Einverständniserklärung	0 (0,0)	1 (5,9)
Behandlung weiter erhalten	6 (46,2)	3 (17,6)
Datenschnitt: 24.11.2023		
a: Der Grund für den Behandlungsabbruch ist der Grund für die zuletzt abgebrochene Behandlungskomponente. Wenn Tislelizumab und Chemotherapie zum selben Zeitpunkt abgesetzt wurden, wird der Grund für das Absetzen von Tislelizumab angegeben.		
b: Patienten mit bestätigter CR, PR oder SD nach 2 Jahren Studienbehandlung konnten die Behandlung abrechnen.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (70)		

Tabelle 4-17: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %

Kategorie	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
Behandlungsdauer (in Monaten)^{a, c}		
n	13	17
MW (SD)	13,10 (15,398)	7,58 (8,796)
Median (Min; Max)	5,65 (0,7; 50,9)	4,14 (0,7; 32,6)
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
OS ^{b, d}		
n	13	17
MW (SD)	29,87 (16,227)	17,59 (15,570)
Median (Min; Max)	26,48 (1,8; 50,9)	9,76 (2,2; 46,1)
PFS ^{b, e}		
n	13	17
MW (SD)	15,80 (18,227)	8,74 (11,786)
Median (Min; Max)	5,68 (1,8; 48,8)	4,44 (1,2; 46,1)
ORR ^{b, f}		
n	13	17
MW (SD)	15,85 (18,193)	8,64 (10,945)
Median (Min; Max)	5,68 (1,3; 48,8)	4,44 (1,2; 42,1)

Kategorie	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
EQ-5D VAS ^{b, g}		
n	13	17
MW (SD)	10,75 (14,325)	8,09 (9,253)
Median (Min; Max)	5,68 (0,0; 50,4)	4,80 (1,0; 32,9)
EORTC QLQ-C30 ^{b, g}		
n	13	17
MW (SD)	10,75 (14,325)	8,09 (9,253)
Median (Min; Max)	5,68 (0,0; 50,4)	4,80 (1,0; 32,9)
EORTC QLQ-OES18 ^{b, g}		
n	13	17
MW (SD)	10,75 (14,325)	8,09 (9,253)
Median (Min; Max)	5,68 (0,0; 50,4)	4,80 (1,0; 32,9)
UE ^{a, h}		
n	13	17
MW (SD)	13,39 (15,324)	8,12 (9,018)
Median (Min; Max)	5,98 (1,2; 50,9)	4,63 (1,2; 32,9)
Immunvermittelte UE ^{a, i}		
n	13	17
MW (SD)	15,20 (14,970)	9,80 (9,227)
Median (Min; Max)	7,95 (1,8; 50,9)	6,60 (2,1; 34,9)
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten)^{b, j}		
n	13	17
MW (SD)	30,0 (16,31)	17,7 (15,67)
Median (Min; Max)	26,5 (1,8; 50,9)	9,8 (2,2; 46,1)
Datenschnitt: 24.11.2023		
a: Safety-Analyseset		
b: ITT-Analyseset		
c: Behandlungsdauer = (min(Datum der letzten Dosis + 20, Datum des Todes, Datum des Datenschnitts) - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375, wenn Patienten die Behandlung abgebrochen haben; Behandlungsdauer = (Datum des Datenschnitts - Datum der ersten Dosis + 1)/30,4375, wenn Patienten in Behandlung blieben		
d: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder Zensierungsdatum		
e: Zeit von der Randomisierung bis zum letzten progressionsfreien Überlebenszeitpunkt oder Zensierungsdatum		
f: 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.		

Kategorie	T + CF (N = 13)	P + CF (N = 17)
<p>g: Zeit von der Randomisierung bis zur letzten validen Beurteilung des patientenberichteten Endpunkts. Bei Patienten ohne Beurteilung des patientenberichteten Endpunkts zu Beginn oder nach dem Ende der Studie gilt als letzte Beurteilung des patientenberichteten Endpunkts das Datum der Randomisierung.</p> <p>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 + 30 Tage und dem Datum des Beginns einer neuen Krebstherapie.</p> <p>i: 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.</p> <p>j: Die Dauer der Nachbeobachtung der Studie ist definiert als die Dauer vom Randomisierungsdatum bis zum Datum des Studienabbruchs (aufgrund von Tod, Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up usw.) oder bis zum Datum des Datenschnitts, wenn ein Patient noch in der Studie ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (70)</p>		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIONALE 306 auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der demografischen Patientencharakteristika und des Studiendesigns vorgenommen.

Das Alter der Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306 lag im Median im Tislelizumab + CF-Studienarm bei 60,0 Jahren und im Placebo + CF-Studienarm bei 66,0 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 (71).

In der Studie RATIONALE 306 war mit einem Anteil von 69,2 % im Tislelizumab + CF-Studienarm und 64,7 % im Placebo + CF-Studienarm der Großteil der Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ männlich. Auch in Deutschland sind Männer unter den Patienten mit Ösophaguskarzinom überrepräsentiert und erkranken dreimal häufiger als Frauen (71, 72).

Tabakrauchen und Alkoholkonsum sind Hauptrisikofaktoren für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Deutschland. Eine Kombination beider Faktoren verstärkt deren schädliche Effekte (71, 73-76). Die Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ waren zu 76,9 % im Tislelizumab + CF-Studienarm und zu 76,50 % im Placebo + CF-Studienarm Raucher bzw. ehemalige Raucher. 76,9 % der Patienten im Tislelizumab + CF-Studienarm und 70,6 % der Patienten im Placebo + CF-Studienarm konsumieren bzw. konsumierten in der Vergangenheit Alkohol.

In der Studie RATIONALE 306 lag der Anteil der Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ und asiatischer Abstammung im Tislelizumab + CF-Studienarm bei 84,6 % und im Placebo + CF-Studienarm bei 64,7 %. Der Anteil an Patienten mit der Abstammung kaukasisch betrug 15,4 % im Tislelizumab + CF-Studienarm und 29,4 % im Placebo + CF-Studienarm. Diese Werte decken sich mit der Beobachtung, dass weltweit 79,7 % der neu auftretenden Ösophaguskarzinomfälle auf Asien entfallen (77). Da es sich bei der Studie RATIONALE 306 um eine globale Studie handelt, war ein entsprechend großer Anteil asiatischer Studienteilnehmer zu erwarten. Eine gesonderte Auswertung ausschließlich nicht-asiatischer Studienteilnehmer zeigte einen Vorteil der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (78). Darüber hinaus sind keine für die asiatische Bevölkerung spezifische genetische Prädisposition für das gehäufte Vorkommen des Ösophaguskarzinoms bekannt (79), sondern tragen äußere Einflüsse maßgeblich zur Entstehung eines Ösophaguskarzinoms bei (80). Somit ist trotz des großen Anteils asiatischer Studienteilnehmer eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIONALE 306 auf die deutsche Bevölkerung möglich.

Somit lassen sich die Ergebnisse der Studie RATIONALE 306 im Hinblick auf die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten und auf die mit der Fachinformation konformen Anwendung von Tislelizumab in der Studie RATIONALE 306 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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte ^a	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RATIONALE 306	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie RATIONALE 306 ist eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, globale, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT und somit durch eine unabhängige Einheit. Darüber hinaus war die Zuteilung zu einem der Studienarme verdeckt. Die Stratifizierung erfolgte nach geografischer Region (Asien vs. Japan vs. Rest der Welt), definitiver Vortherapie (Ja vs. nein) und ICC-Option (Platin mit Fluoropyrimidin vs. Platin mit Paclitaxel). Die Chemotherapie wurde vor der Randomisierung durch den Prüfarzt festgelegt. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Patienten sowie die behandelnden Personen verblindet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie RATIONALE 306 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 4-19: 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 306	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 Funktionskaskalen 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) zurückzugreifen. 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 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 306	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Für Patienten, die am Datum des Datenschnitts am Leben waren, wird das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten bekannten Datums, an dem der Patient am Leben war oder zum Datum des Datenschnitts, je nachdem, was früher eintraf, zensiert. 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. alle drei Monate (\pm 14 Tage) erfasst.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung erfolgte verblindet 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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, 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 24.11.2023.</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 4-21: 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 ^a	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 306	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Gesamtüberleben handelt es sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. 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 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$					
OS	7/13 (53,8)	26,5 [16,4; NE]	12/17 (70,6)	11,8 [7,0; NE]	0,611 [0,189; 1,975] 0,4086
Datenschnitt: 24.11.2023					
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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, geschätzt.					

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (70)					

Zum Datenschnitt vom 24.11.2023 waren im Tislelizumab + CF-Studienarm 53,8 % der Patienten (7/13) im Vergleich zu 70,6 % der Patienten (12/17) im Placebo + CF-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit im Tislelizumab + CF-Studienarm war mit 26,5 Monaten [95 %-KI: 16,4; NE] länger als im Placebo + CF-Studienarm, welche 11,8 Monate [95 %-KI: 7,0; NE] betrug. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (HR [95 %-KI: 0,611 [0,189; 1,975]; p = 0,4086) (Tabelle 4-22).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist nachfolgend in Abbildung 4-4 dargestellt.

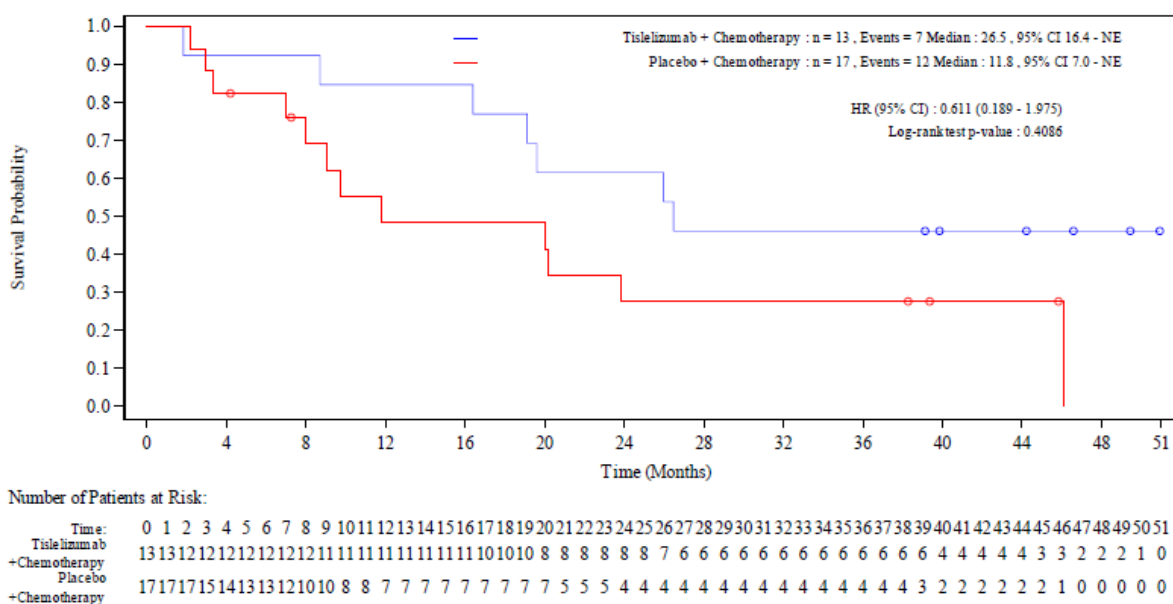


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

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 4-23: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 306	<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 keine Tumorbeurteilung zum Studienbeginn oder nach Studienbeginn und kein Tod innerhalb von 13 Wochen nach Randomisierung vorlagen, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert. • Patienten ohne Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder Patienten, die die Studie abgebrochen hatten, wurden zum Datum der letzten angemessenen radiologischen Untersuchung vor oder am Datum des Datenschnitts oder Abbruch der Studie zensiert. • Patienten, die eine neue Krebstherapie begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten angemessenen radiologischen Untersuchung vor oder zum Datum der neuen Krebstherapie zensiert. • Patienten bei denen Tod oder Progression nach mehr als einer verpassten Krankheitsbewertung eingetreten war, wurden zum Datum der letzten angemessenen radiologischen Beurteilung vor verpasster 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 48 Wochen 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.</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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie 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 24.11.2023.</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 4-24: 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 ^a	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 306	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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 anhand der RECIST v1.1 beurteilt. Es handelt sich hierbei um objektiv messbare Kriterien. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. 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 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$					
PFS	9/13 (69,2)	6,9 [2,8; NE]	15/17 (88,2)	4,4 [1,3; 8,5]	0,580 [0,216; 1,557] 0,2759
Datenschnitt: 24.11.2023					
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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (70)					

Zum Datenschnitt vom 24.11.2023 zeigten im Tislelizumab + CF-Studienarm 69,2 % der Patienten (9/13) im Vergleich zu 88,2 % der Patienten (15/17) im Placebo + CF-Studienarm eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod im Tislelizumab + CF-Studienarm war mit 6,9 Monaten [95 %-KI: 2,8; NE] länger als im Placebo + CF-Studienarm, welche 4,4 Monate [95 %-KI: 1,3; 8,5] betrug. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (HR [95 %-KI]: 0,580 [0,216; 1,557]; p = 0,2759) (Tabelle 4-25).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist nachfolgend in Abbildung 4-5 dargestellt.

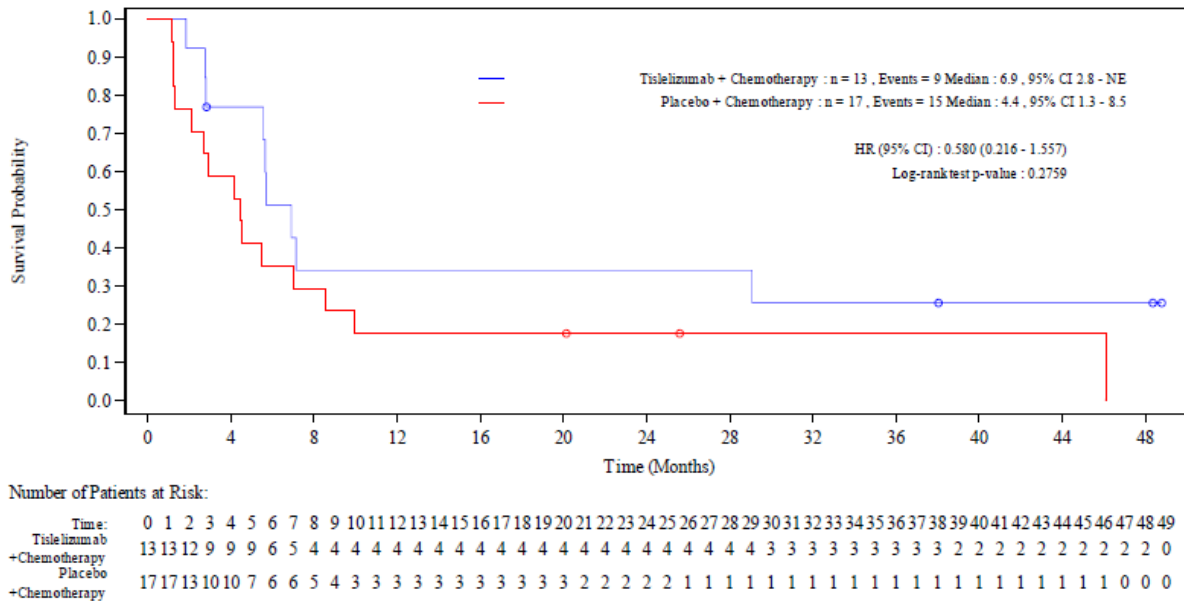


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – Patienten PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

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 4-26: Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 306	<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 306 mittels radiologischer Bildgebung ≤ 28 Tage vor Randomisierung sowie in den ersten 48 Wochen etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage).</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 und nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie stratifiziert. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie berechnet. Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.11.2023.</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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechrates (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 306	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die objektive Ansprechrates wurde anhand bildgebender Verfahren festgestellt und das Ansprechen gemäß RECIST v1.1 beurteilt. Es handelt sich hierbei um objektiv messbare Kriterien. Die Endpunkterheber waren verblindet. Die objektive Ansprechrates 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 Ansprechrates für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie	T + CF	P + CF	T + CF vs. P + CF ^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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$					
ORR	11/13 (84,6)	8/17 (47,1)	5,133 [0,675; 39,019]	1,477 [0,952; 2,292]	27.000 [-5,071; 59,071]
			0,1117		
Datenschnitt: 24.11.2023					
a: Anzahl an 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 + CF.					

Studie	T + CF	P + CF	T +CF vs. P + CF ^c		
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)	OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d	RD [%] [95 %-KI] ^d
			p-Wert ^e		
<p>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 und nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie stratifiziert.</p> <p>e: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test berechnet, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (70)</p>					

Zum Datenschnitt vom 24.11.2023 zeigten elf Patienten (84,6 %) im Tislelizumab + CF-Studienarm ein vollständiges oder partielles Ansprechen. Im Placebo + CF-Studienarm hingegen konnte ein vollständiges oder partielles Ansprechen bei acht Patienten (47,1 %) nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (RR [95 %-KI]: 1,477 [0,952; 2,292]; p = 0,1117) (Tabelle 4-28).

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 4-29: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 306	<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 („schlechtestmöglicher Gesundheitszustand“) bis 100 („bestmöglicher Gesundheitszustand“) einordnen.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie RATIONALE 306 zur Baseline, nach Randomisierung, vor der Verabreichung oder Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 und danach an Tag 1 bei jedem zweiten Zyklus sowie bei der Visite am Ende der Behandlung.</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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie 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, die gepoolte geografische Region und definitive Vortherapie als Kovariaten einbezogen. Es wurde eine autoregressive Kovarianzmatrix erster Ordnung auf Patientenebene verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer einschließlich eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Um die Konvergenz des MMRM-Modells sicherzustellen, wurden Visiten mit mindestens zehn Patienten in beiden Studienarmen in das Modell aufgenommen. Alle nachfolgenden Visiten nach der ersten Visite mit weniger als zehn Patienten in einem der beiden Studienarme wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Die Visite zum Ende der Behandlung wurden nicht in das MMRM-Modell eingeschlossen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie zum Safety Follow-Up 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. Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.11.2023.
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 4-30: 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 ^a	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 306	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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, 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 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 4-31: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Zeitpunkt	T + CF		P + CF	
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$				
	N = 13		N = 17	
Baseline	13	12 (92,3)	17	17 (100,0)
Zyklus 2	11	11 (100,0)	16	15 (93,8)
Zyklus 3	11	11 (100,0)	12	12 (100,0)
Zyklus 4	10	10 (100,0)	12	12 (100,0)
Zyklus 5	9	9 (100,0)	11	11 (100,0)
Zyklus 6	9	8 (88,9)	9	9 (100,0)
Zyklus 8	9	8 (88,9)	7	7 (100,0)
Zyklus 10	5	5 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 12	4	4 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 14	4	4 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 16	4	4 (100,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 18	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 20	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 22	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 24	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 26	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 28	4	4 (100,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 30	4	3 (75,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 32	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 34	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 36	3	3 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 38	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)

Zeitpunkt	T + CF		P + CF	
	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
Zyklus 40	3	1 (33,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 42	2	2 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 44	2	1 (50,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 46	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 48	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 50	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 52	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 54	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 56	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 58	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 60	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 62	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 64	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Ende der Behandlung	11	10 (90,9)	16	16 (100,0)
Datenschnitt: 24.11.2023 Als Baseline wurde die Erhebung der EQ-5D VAS in Zyklus 1 Tag 1 definiert. Bei fehlender Erhebung zu diesem Zeitpunkt wurde die Erhebung der Visite beim Screening als Baseline definiert. 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. Quelle: (70)				

Die Tabelle 4-31 zeigt die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme ab Baseline bis Zyklus 12 konstant über 80 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab + CF-Studienarm bei 90,9 % und im Placebo + CF-Studienarm bei 100,0 %.

Tabelle 4-32: 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 – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 %

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 %					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte)					
EQ-5D VAS	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	4/17 (23,5)	14,7 [3,2; NE]	0,636 [0,066; 6,122] 0,6928
Datenschnitt: 24.11.2023 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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (70)					

Hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS, MID \geq 15 Punkte) zeigte sich ein numerischer Vorteil für Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (HR [95 %-KI]: 0,636 [0,066; 6,122]; p = 0,6928) (Tabelle 4-32).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

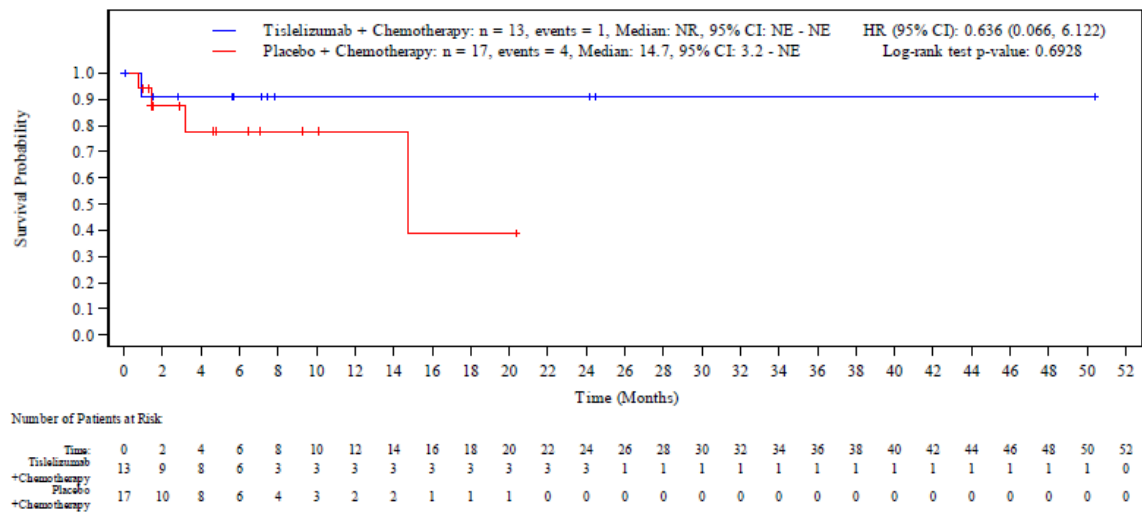


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis $<$ 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie	T + CF			P + CF			T + CF vs. P + CF	
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$								
EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
EQ-5D VAS	11/13	70,58 (26,11)	5,88 (4,76)	17/17	64,76 (19,76)	3,75 (3,66)	2,13 [-8,79; 13,05] 0,6902	0,17 [-0,68; 1,01]
Datenschnitt: 24.11.2023 a: Anzahl an 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 + CF- und Placebo + CF-Studienarm. Positive Differenzen sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab + CF. 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: (70)								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-33 zeigt sich für den Endpunkt EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95 %-KI]: 2,13 [-8,79; 13,05]; $p = 0,6902$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,17 [-0,68; 1,01]) zwischen den Studienarmen.

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 4-34: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 306	<p><u>Definition:</u> 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> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie RATIONALE 306 zur Baseline, nach Randomisierung, vor der Verabreichung oder Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 und danach an Tag 1 bei jedem zweiten Zyklus sowie bei der Visite am Ende der Behandlung.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Auswertung 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> 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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie 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, die gepoolte geografische Region und definitive Vortherapie als Kovariaten einbezogen. Es wurde eine autoregressive Kovarianzmatrix erster Ordnung auf Patientenebene verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer inkl. eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Um die Konvergenz des MMRM-Modells sicherzustellen, wurden Visiten mit mindestens zehn Patienten in beiden Studienarmen in das Modell aufgenommen. Alle nachfolgenden Visiten nach der ersten Visite mit weniger als zehn Patienten in einem der beiden Studienarme wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Die Visite 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. Die Effektgröße wurde mittels Hedges' g berechnet. Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.11.2023.
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 4-35: 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 ^a	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 306	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig 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 4-36: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Zeitpunkt	T + CF		P + CF	
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$				
	N = 13		N = 17	
Baseline	13	12 (92,3)	17	17 (100)
Zyklus 2	11	11 (100,0)	16	15 (93,8)
Zyklus 3	11	11 (100,0)	12	12 (100,0)
Zyklus 4	10	10 (100,0)	12	12 (100,0)
Zyklus 5	9	9 (100,0)	11	11 (100,0)
Zyklus 6	9	7 (77,8)	9	9 (100,0)
Zyklus 8	9	8 (88,9)	7	7 (100,0)
Zyklus 10	5	5 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 12	4	4 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 14	4	4 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 16	4	4 (100,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 18	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 20	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 22	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 24	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 26	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 28	4	3 (75,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 30	4	3 (75,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 32	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 34	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 36	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)

Zeitpunkt	T + CF		P + CF	
	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
Zyklus 38	3	1 (33,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 40	3	1 (33,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 42	2	2 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 44	2	0 (0,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 46	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 48	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 50	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 52	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 56	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 58	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 60	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 64	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Ende der Behandlung	11	10 (90,9)	16	16 (100,0)
Datenschnitt: 24.11.2023 Als Baseline wurde die Erhebung des EORTC QLQ-C30 in Zyklus 1 Tag 1 definiert. Bei fehlender Erhebung zu diesem Zeitpunkt wurde die Erhebung der Visite beim Screening als Baseline definiert. 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. Quelle: (70)				

Die Tabelle 4-36 zeigt die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen). Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme ab Baseline bis Zyklus 5 konstant über 90 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab + CF-Studienarm bei 90,9 % und im Placebo + CF-Studienarm bei 100,0 %.

Tabelle 4-37: 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 – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 %

Studie	T + CF		P + CF		T + C vs. P + CF
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 %					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Fatigue	3/13 (23,1)	NR [3,7; NE]	11/17 (64,7)	2,1 [0,7; NE]	0,327 [0,079; 1,343] 0,1083
Übelkeit und Erbrechen	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	9/17 (52,9)	4,4 [0,8; NE]	0,135 [0,016; 1,117] 0,0310
Schmerzen	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	6/17 (35,3)	NR [2,1; NE]	0,000 [0,000; NE] 0,0539
Dyspnoe	3/13 (23,1)	NR [1,4; NE]	4/17 (23,5)	NR [1,4; NE]	1,714 [0,268; 10,985] 0,5657
Schlaflosigkeit	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	7/17 (41,2)	19,1 [1,4; NE]	0,171 [0,020; 1,450] 0,0687
Appetitverlust	2/13 (15,4)	NR [5,3; NE]	8/17 (47,1)	3,3 [1,4; NE]	0,352 [0,067; 1,851] 0,2032
Verstopfung	4/13 (30,8)	37,6 [0,7; NE]	7/17 (41,2)	NR [0,8; NE]	0,634 [0,150; 2,673] 0,5075
Diarrhö	2/13 (15,4)	NR [5,4; NE]	3/17 (17,6)	NR [3,1; NE]	0,536 [0,073; 3,928] 0,5358
Datenschnitt: 24.11.2023					
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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (70)					

Zum Datenschnitt vom 24.11.2023 zeigen die Ereigniszeitanalysen zum EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,135 [0,016; 1,117]; $p = 0,0310$) (Tabelle 4-37) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend in Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-14 dargestellt.

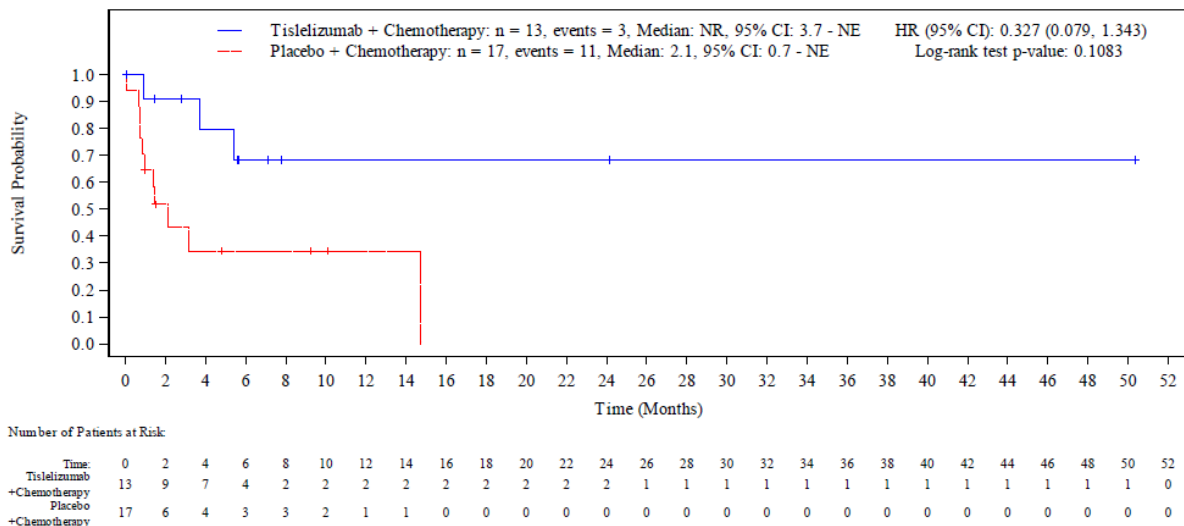


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

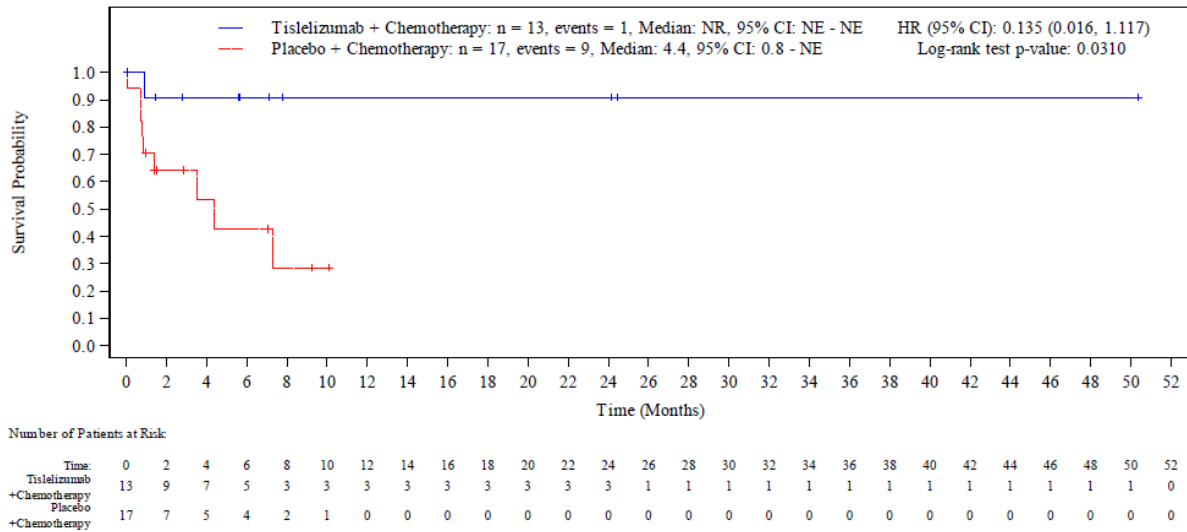


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

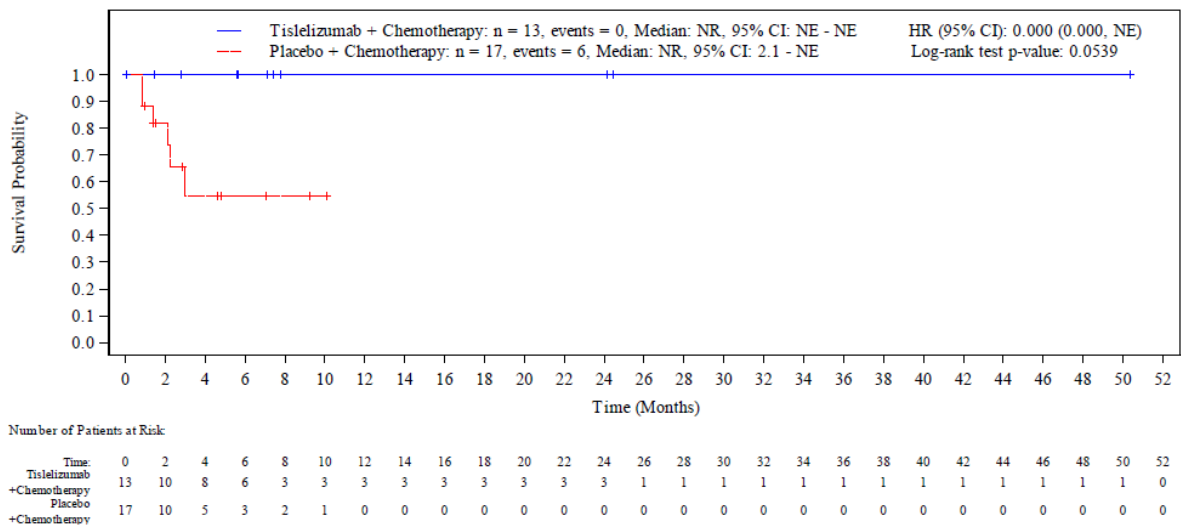


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

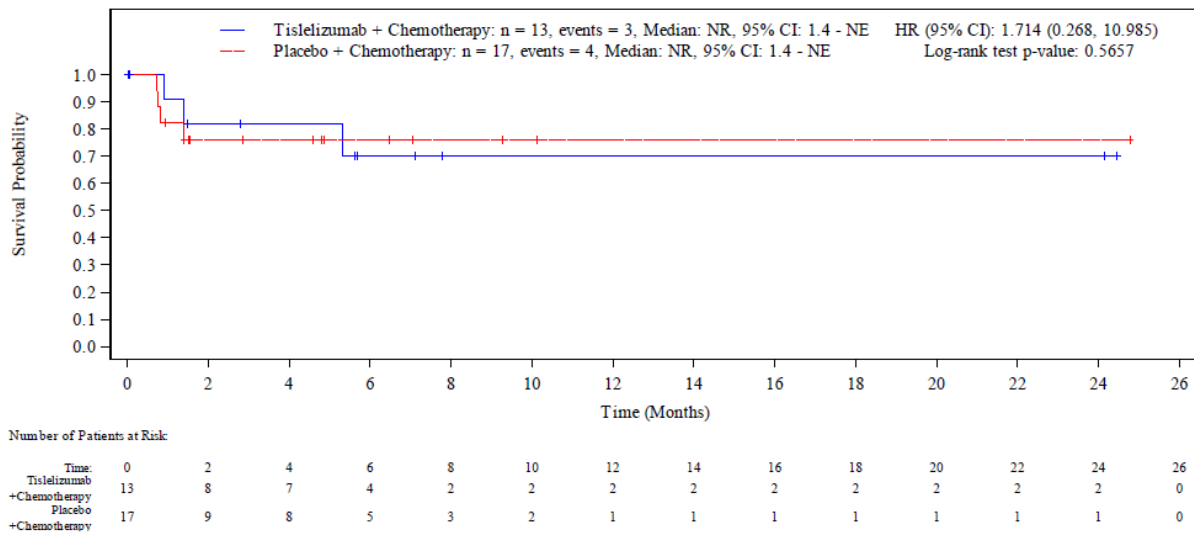


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

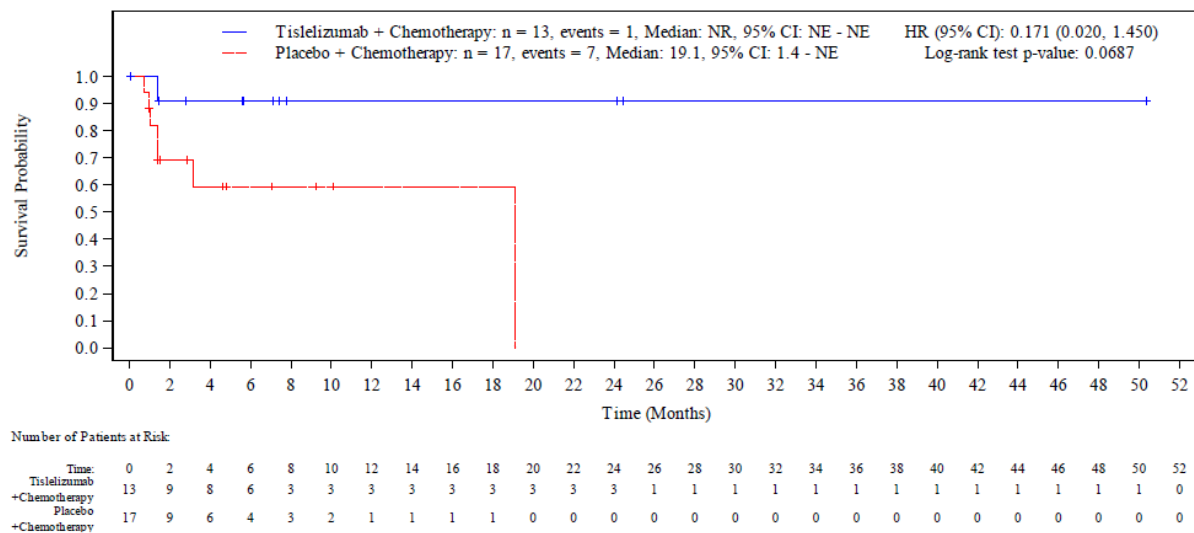


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

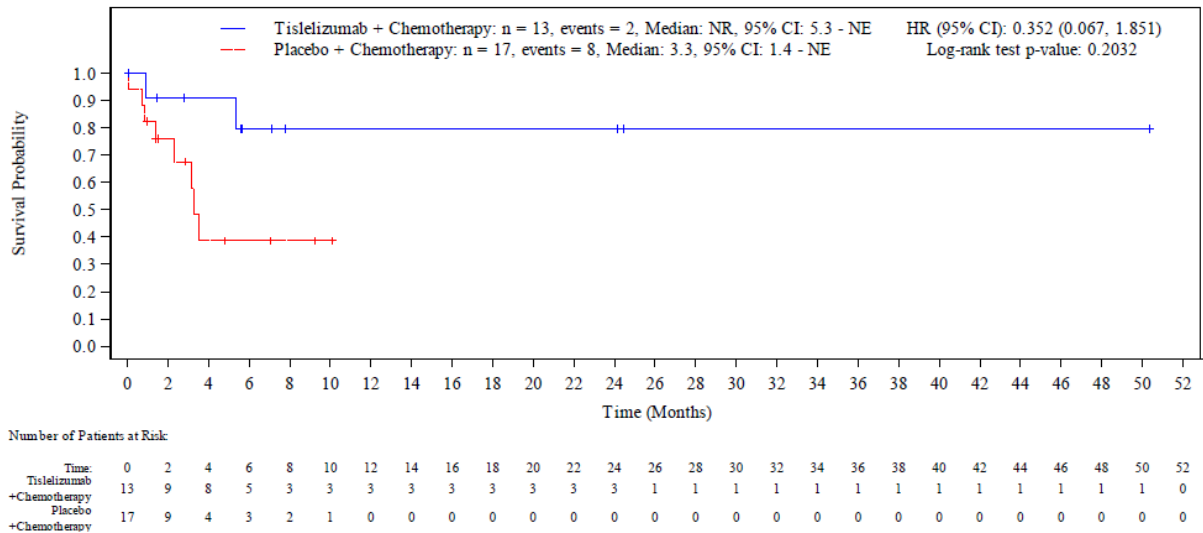


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

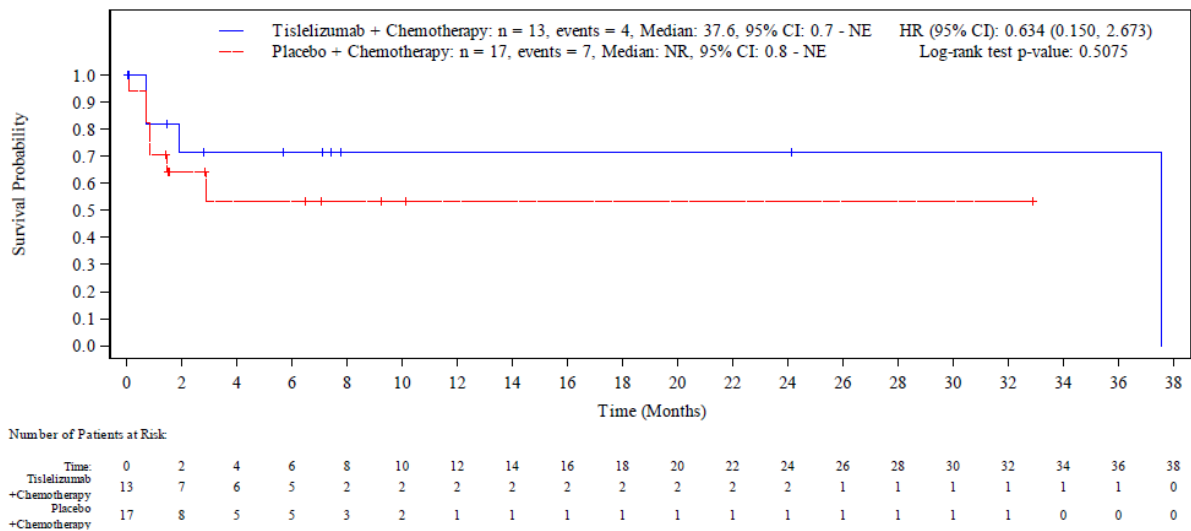


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

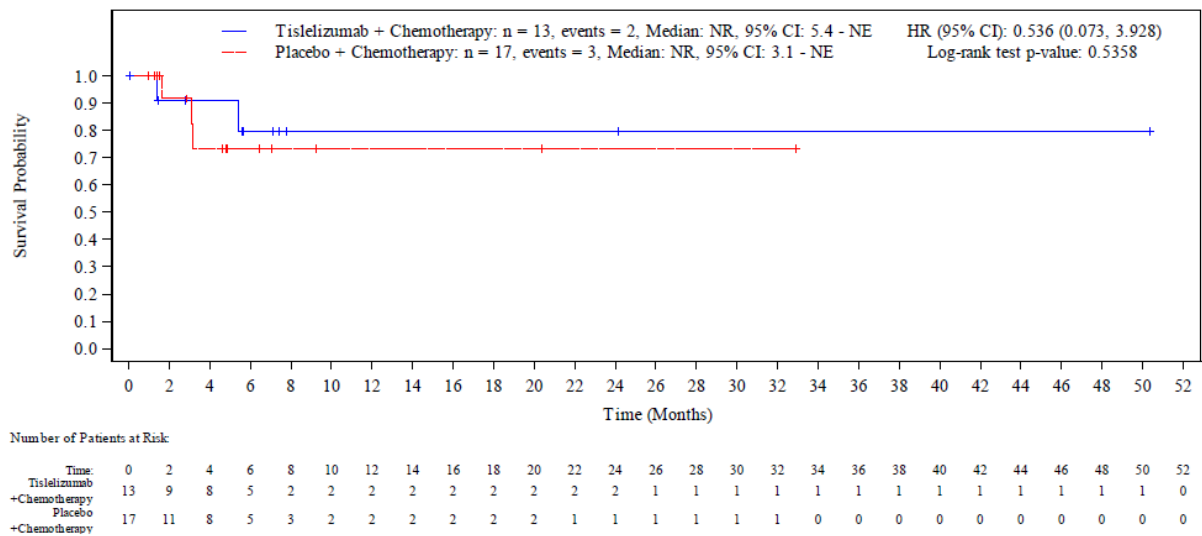


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %

Studie	T + CF			P + CF			T + CF vs. P + CF	
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %								
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Fatigue	11/13	24,07 (31,72)	-6,22 (5,46)	17/17	33,33 (22,57)	5,60 (4,12)	-11,82 [-24,80; 1,15] 0,0714	-0,76 [-1,60; 0,09]
Übelkeit und Erbrechen	11/13	5,56 (10,86)	-3,70 (3,58)	17/17	8,82 (16,79)	9,08 (2,74)	-12,78 [-20,99; -4,57] 0,0038	-1,35 [-2,29; -0,41]
Schmerzen	11/13	18,06 (28,83)	-14,62 (6,52)	17/17	24,51 (31,25)	3,66 (4,88)	-18,29 [-33,68; -2,89] 0,0226	-0,99 [-1,87; -0,12]
Dyspnoe	11/13	0,00 (0,00)	2,09 (3,77)	17/17	15,69 (26,66)	9,88 (2,85)	-7,78 [-16,92; 1,35] 0,0907	-0,80 [-1,74; 0,15]
Schlaflosigkeit	11/13	22,22 (35,77)	-9,34 (4,49)	17/17	21,57 (31,05)	3,01 (3,58)	-12,35 [-22,58; -2,13] 0,0199	-1,11 [-2,06; -0,16]
Appetitverlust	11/13	22,22 (32,82)	-13,72 (6,40)	17/17	21,57 (31,05)	2,38 (4,78)	-16,10 [-30,61; -1,59] 0,0311	-0,97 [-1,88; -0,07]
Verstopfung	11/13	19,44 (33,21)	9,79 (6,80)	17/17	17,65 (31,44)	8,51 (5,01)	1,28 [-14,59; 17,15] 0,8684	0,07 [-0,76; 0,90]
Diarrhö	11/13	13,89 (22,29)	-5,26 (3,06)	17/17	7,84 (14,57)	3,70 (2,39)	-8,96 [-15,84; -2,08] 0,0125	-1,22 [-2,19; -0,25]
Datenschnitt: 24.11.2023								
a: Anzahl an 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. Negative Werte sprechen für eine Verbesserung der Symptomatik.								

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

Studie	T + CF			P + CF			T + CF vs. P + CF	
	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>e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab + CF- und Placebo + CF-Studienarm. Negative Differenzen sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab + CF.</p> <p>f: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines Zweistichproben-t-Tests berechnet, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt von Null abweicht.</p> <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: (70)</p>								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-38 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skalen Übelkeit und Erbrechen (MWD [95 %-KI]: -12,78 [-20,99; -4,57]; $p = 0,0038$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,35 [-2,29; -0,41]), Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -18,29 [-33,68; -2,89]; $p = 0,0226$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,99 [-1,87; -0,12]); Schlaflosigkeit (MWD [95 %-KI]: -12,35 [-22,58; -2,13]; $p = 0,0199$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,11 [-2,06; -0,16]), Appetitverlust (MWD [95 %-KI]: -16,10 [-30,61; -1,59]; $p = 0,0311$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,97 [-1,88; -0,07]) und Diarrhö (MWD [95 %-KI]: -8,96 [-15,84; -2,08]; $p = 0,0125$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,22 [-2,19; -0,25]).

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 4-39: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-OES18

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 306	<p><u>Definition:</u> 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> Die Erhebung des EORTC QLQ-OES18 erfolgte in der Studie RATIONALE 306 zur Baseline, nach Randomisierung, vor der Verabreichung oder Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 und danach an Tag 1 bei jedem zweiten Zyklus sowie bei der Visite am Ende der Behandlung.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> 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> 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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie 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, die gepoolte geografische Region und definitive Vortherapie als Kovariaten einbezogen. Es wurde eine autoregressive Kovarianzmatrix erster Ordnung auf Patientenebene verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer einschließlich eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Um die Konvergenz des MMRM-Modells sicherzustellen, wurden Visiten mit mindestens zehn Patienten in beiden Studienarmen in das Modell aufgenommen. Alle nachfolgenden Visiten nach der ersten Visite mit weniger als zehn Patienten in einem der beiden Studienarme wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Die Visite 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. Die Effektgröße wurde mittels Hedges' g berechnet. Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.11.2023.
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 4-40: 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 ^a	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 306	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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, endpunkt-spezifische 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 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 4-41: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Zeitpunkt	T + CF		P + CF	
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$				
	N = 13		N = 17	
Baseline	13	12 (92,3)	17	17 (100,0)
Zyklus 2	11	11 (100,0)	16	15 (93,8)
Zyklus 3	11	11 (100,0)	12	11 (91,7)
Zyklus 4	10	10 (100,0)	12	12 (100,0)
Zyklus 5	9	9 (100,0)	11	11 (100,0)
Zyklus 6	9	7 (77,8)	9	9 (100,0)
Zyklus 8	9	8 (88,9)	7	7 (100,0)
Zyklus 10	5	5 (100,0)	6	6 (100,0)
Zyklus 12	4	4 (100,0)	5	5 (100,0)
Zyklus 14	4	4 (100,0)	4	3 (75,0)
Zyklus 16	4	4 (100,0)	3	2 (66,7)
Zyklus 18	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 20	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 22	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 24	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 26	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)
Zyklus 28	4	3 (75,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 30	4	3 (75,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 32	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 34	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 36	3	2 (66,7)	1	1 (100,0)
Zyklus 38	3	1 (33,3)	1	1 (100,0)

Zeitpunkt	T + CF		P + CF	
	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
Zyklus 40	3	1 (33,3)	1	1 (100,0)
Zyklus 42	2	2 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 44	2	0 (0,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 46	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)
Zyklus 48	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 50	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 52	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 56	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 58	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Zyklus 64	1	1 (100,0)	0	0 (0,0)
Ende der Behandlung	11	10 (90,9)	16	16 (100,0)
Datenschnitt: 24.11.2023 Als Baseline wurde die Erhebung des EORTC QLQ-OES18 in Zyklus 1 Tag 1 definiert. Bei fehlender Erhebung zu diesem Zeitpunkt wurde die Erhebung der Visite beim Screening als Baseline definiert. 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. Quelle: (70)				

Die Tabelle 4-41 zeigt die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-OES18. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme ab Baseline bis Zyklus 5 konstant über 90 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab + CF-Studienarm bei 90,9 % und im Placebo + CF-Studienarm bei 100,0 %.

Tabelle 4-42: 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 – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 %

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 %					
EORTC QLQ-OES18 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Dysphagie	7/13 (53,8)	2,9 [0,1; NE]	5/17 (29,4)	NR [6,4; NE]	3,765 [0,748; 18,944] 0,0754
Einschränkungen beim Essen	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	7/17 (41,2)	NR [0,8; NE]	0,269 [0,030; 2,390] 0,2122
Reflux	2/13 (15,4)	NR [1,9; NE]	6/17 (35,3)	NR [1,4; NE]	0,499 [0,090; 2,772] 0,4197
Schmerzen	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	5/17 (29,4)	24,4 [0,8; NE]	0,648 [0,055; 7,567] 0,7273
Speichelschlucken	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	7/17 (41,2)	29,9 [1,0; NE]	0,242 [0,026; 2,297] 0,1857
Würgereiz beim Schlucken	1/13 (7,7)	NR [2,3; NE]	5/17 (29,4)	NR [1,5; NE]	0,324 [0,035; 3,050] 0,3032
Mundtrockenheit	3/13 (23,1)	NR [2,3; NE]	9/17 (52,9)	2,2 [0,7; NE]	0,393 [0,095; 1,630] 0,1859
Geschmacksstörungen	2/13 (15,4)	NR [2,8; NE]	8/17 (47,1)	3,3 [0,8; NE]	0,279 [0,056; 1,384] 0,0975
Husten	3/13 (23,1)	26,0 [0,7; NE]	4/17 (23,5)	NR [2,2; NE]	0,648 [0,103; 4,061] 0,6402
Sprechen	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [3,2; NE]	0,000 [0,000; NE] 0,2489
Datenschnitt: 24.11.2023					
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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie geschätzt.					

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (70)					

Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik ermittelt anhand des Fragebogens EORTC QLQ-OES18 ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für sind nachfolgend in Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-24 dargestellt.

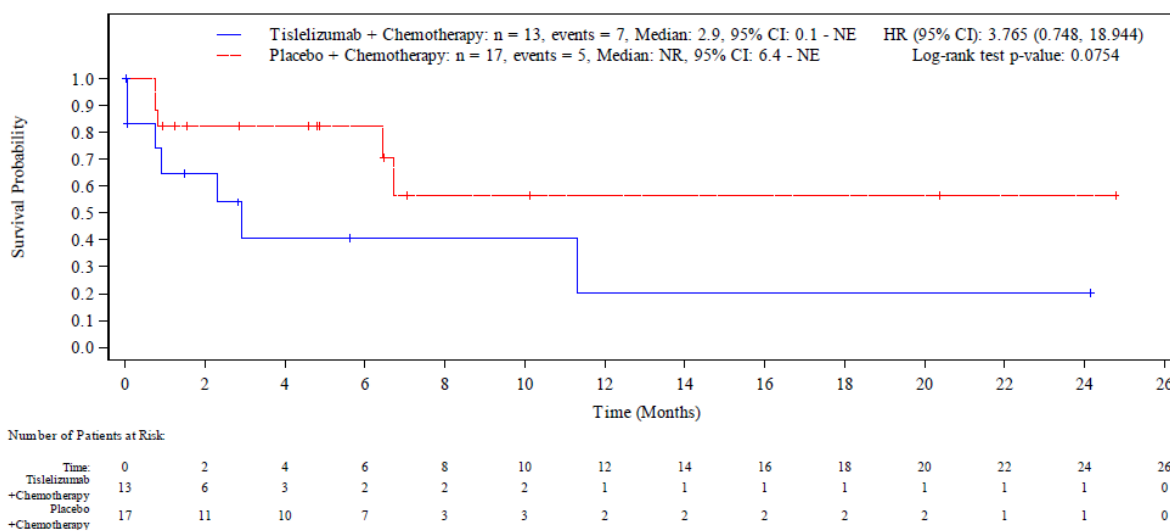


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Dysphagie) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

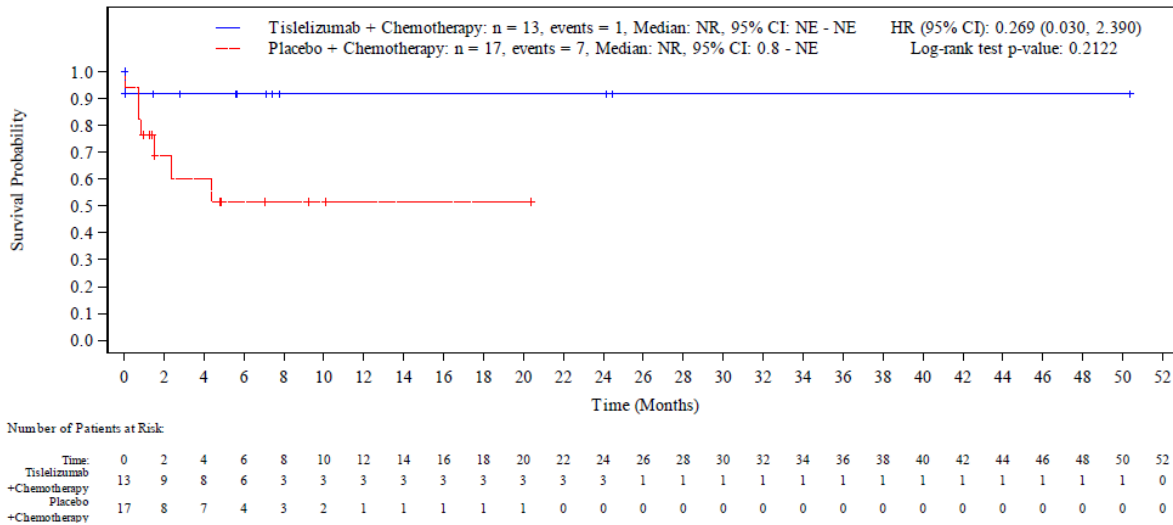


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Einschränkungen beim Essen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

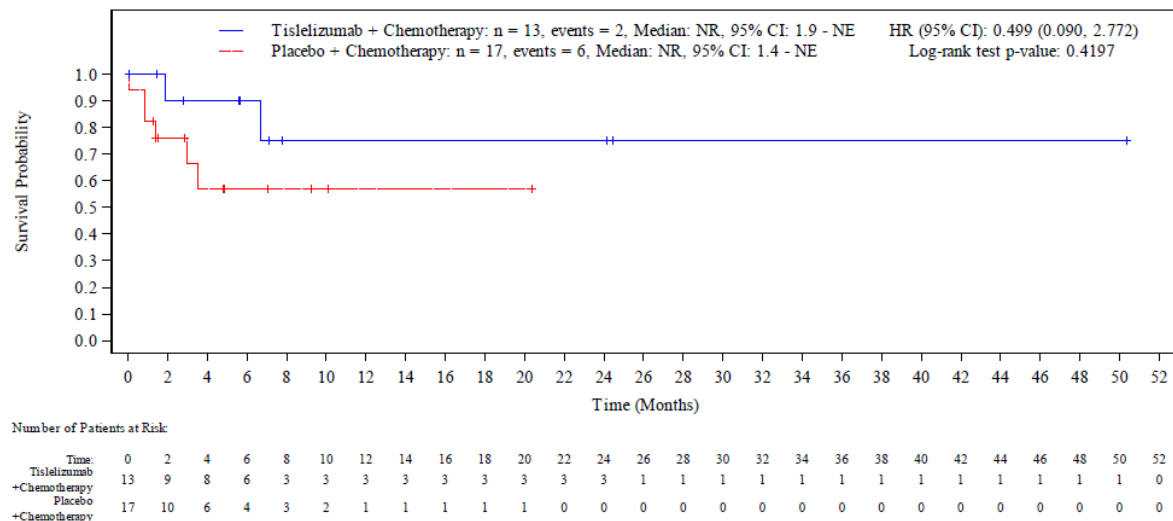


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Reflux) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

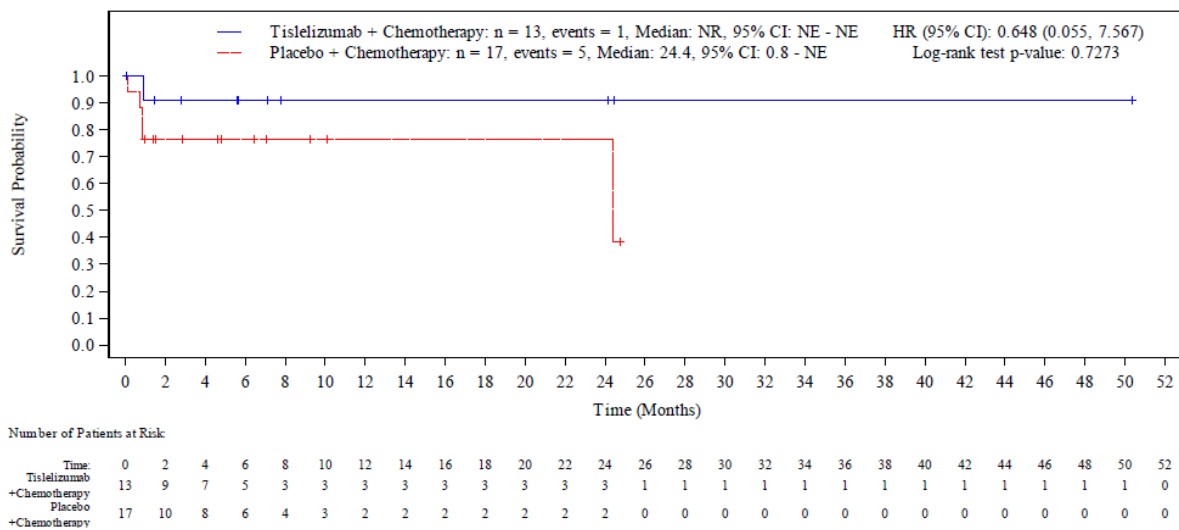


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

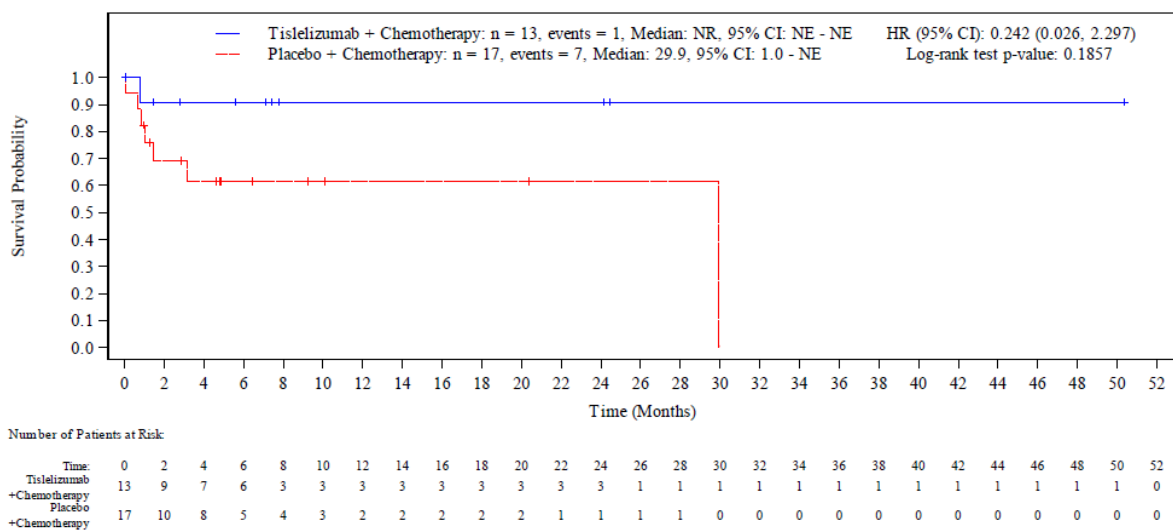


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Speichelschlucken) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

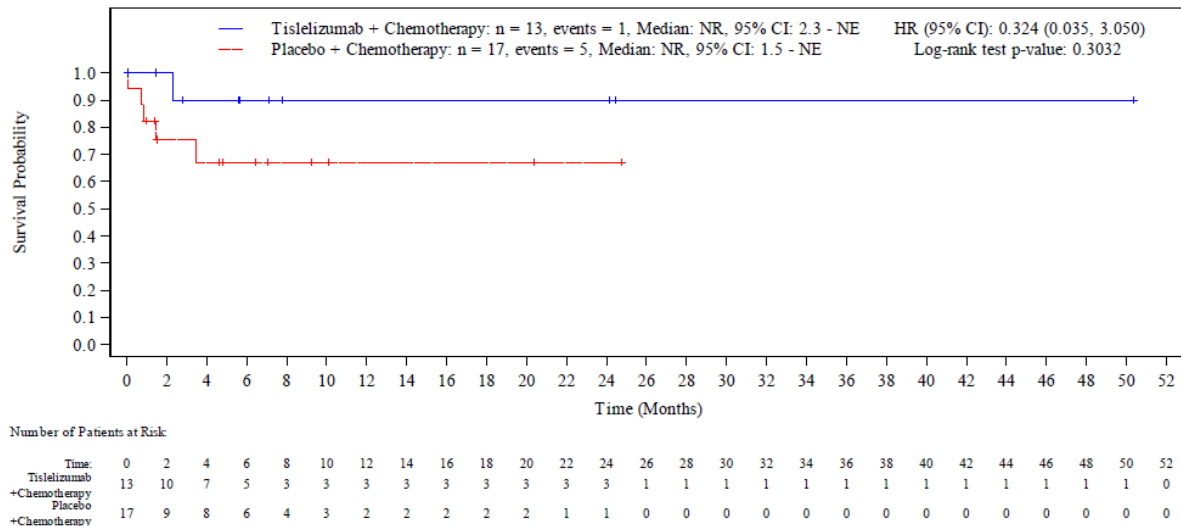


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Würgereiz beim Schlucken) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

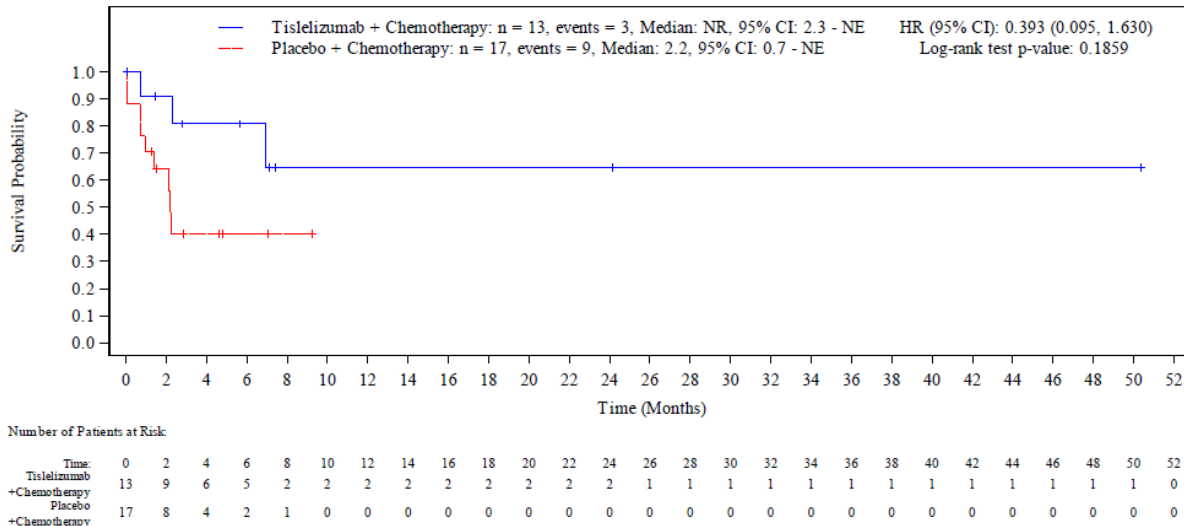


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Mundtrockenheit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

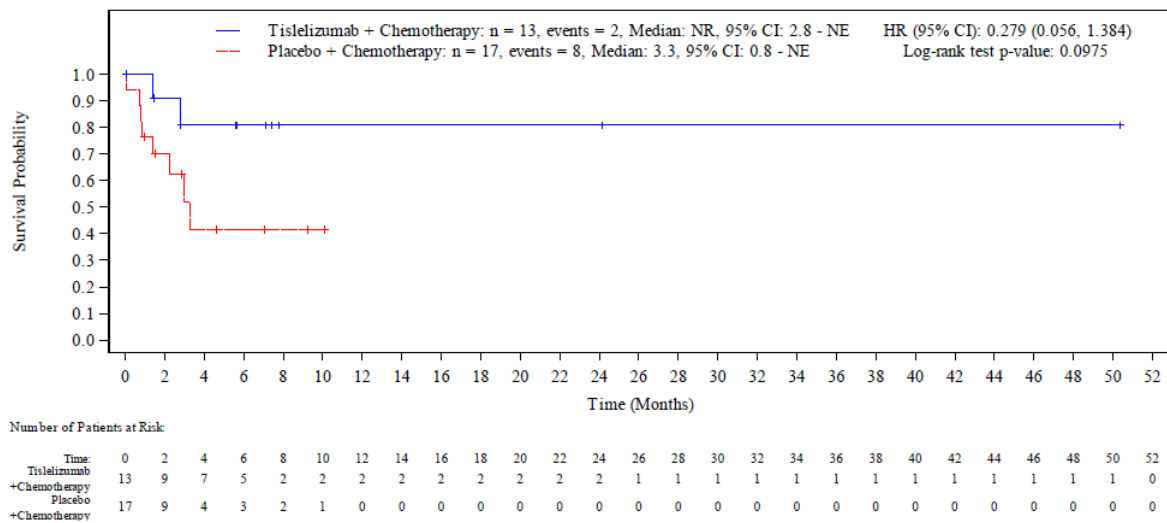


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Geschmacksstörungen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

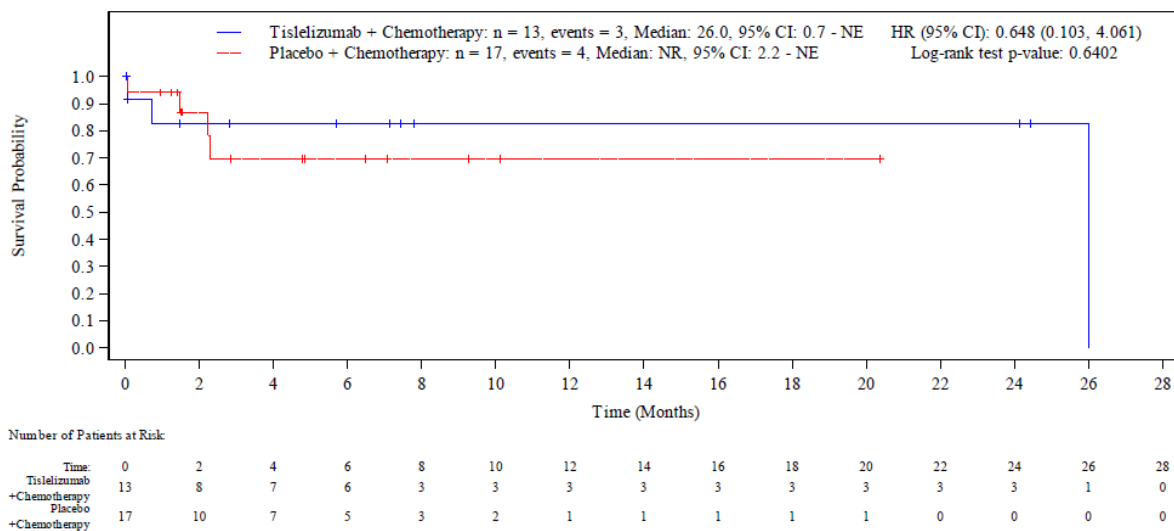


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Husten) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

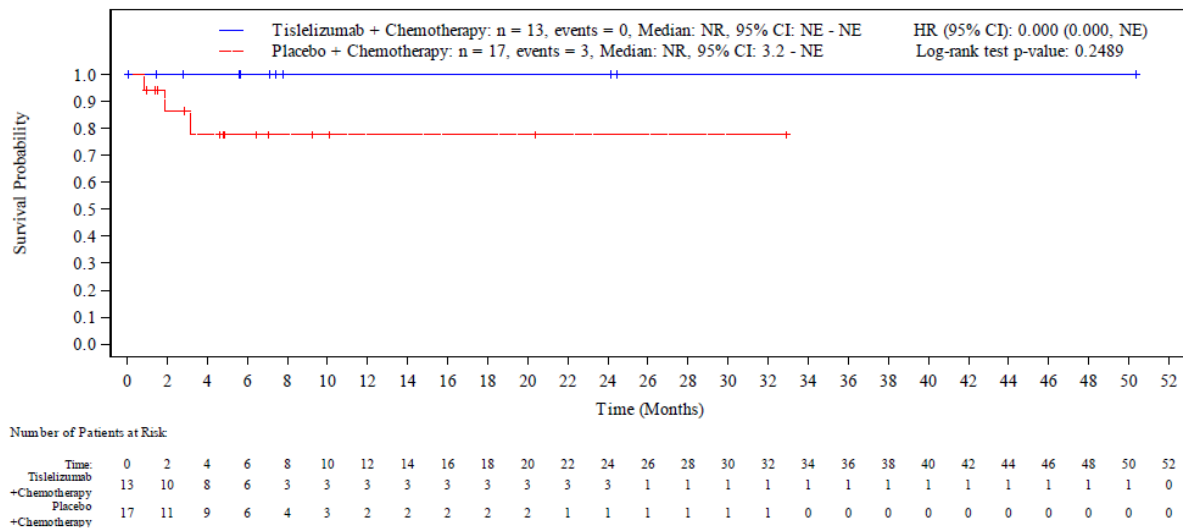


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 (Sprechen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OES18 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %

Studie	T + CF			P + CF			T + CF vs. P + CF	
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %								
EORTC QLQ-OES18 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Dysphagie	11/13	53,70 (36,03)	-8,93 (6,75)	17/17	58,17 (33,22)	-12,75 (5,13)	3,82 [-11,92; 19,56] 0,6191	0,21 [-0,64; 1,06]
Einschränkungen beim Essen	11/13	27,08 (30,18)	-11,10 (6,84)	17/17	29,41 (24,32)	3,42 (5,04)	-14,52 [-30,47; 1,44] 0,0723	-0,75 [-1,59; 0,09]
Reflux	11/13	4,17 (10,36)	-3,87 (2,35)	17/17	12,75 (20,01)	4,72 (1,91)	-8,58 [-14,10; -3,06] 0,0036	-1,52 [-2,56; -0,48]
Schmerzen	11/13	12,04 (18,02)	-8,04 (3,89)	17/17	22,88 (20,21)	-0,52 (3,02)	-7,52 [-16,84; 1,80] 0,1083	-0,73 [-1,63; 0,18]
Speichelschlucken	11/13	0,00 (0,00)	-1,67 (6,34)	17/17	17,65 (33,58)	5,04 (5,07)	-6,71 [-21,97; 8,55] 0,3700	-0,39 [-1,27; 0,49]
Würgereiz beim Schlucken	11/13	13,89 (22,29)	-8,65 (5,46)	17/17	9,80 (15,66)	9,96 (4,07)	-18,61 [-31,24; -5,97] 0,0060	-1,30 [-2,25; -0,35]
Mundtrockenheit	11/13	22,22 (32,82)	7,19 (5,42)	17/17	15,69 (29,15)	13,10 (4,12)	-5,91 [-18,43; 6,62] 0,3397	-0,42 [-1,31; 0,46]
Geschmacksstörungen	11/13	11,11 (29,59)	-12,08 (7,60)	17/17	9,80 (19,60)	9,77 (5,46)	-21,84 [-38,98; -4,70] 0,0149	-1,08 [-1,97; -0,19]
Husten	11/13	2,78 (9,62)	-0,18 (5,25)	17/17	13,73 (23,74)	4,28 (3,89)	-4,46 [-17,06; 8,14] 0,4723	-0,32 [-1,20; 0,57]
Sprechen	11/13	8,33 (15,08)	-3,39 (5,29)	17/17	15,69 (23,91)	7,76 (3,93)	-11,15 [-23,89; 1,59] 0,0818	-0,76 [-1,64; 0,12]

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

Studie	T + CF			P + CF			T + CF vs. P + CF	
	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>Datenschnitt: 24.11.2023</p> <p>a: Anzahl an Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinerwert.</p> <p>b: Anzahl der Patienten im Analyseset.</p> <p>c: Mittelwert und SD zur Baseline basieren auf Patienten mit Baselinewert.</p> <p>d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Studienarm. Negative Werte sprechen für eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab + CF- und Placebo + CF-Studienarm. Negative Differenzen sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab + CF.</p> <p>f: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels eines Zweistichproben-t-Tests berechnet, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt von Null abweicht.</p> <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: (70)</p>								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-43 zeigen sich für den EORTC QLQ-OES18 für die Symptomskalen Reflux (MWD [95 %-KI]: -8,58 [-14,10; -3,06]; $p = 0,0036$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,52 [-2,56; -0,48]), Würgereiz beim Schlucken (MWD [95 %-KI]: -18,61 [-31,24; -5,97]; $p = 0,0060$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,30 [-2,25; -0,35]) und Geschmacksstörungen (MWD [95 %-KI]: -21,84 [-39,98; -4,70]; $p = 0,0149$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,08 [-1,97; -0,19]) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

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 4-44: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 306	<p><u>Definition:</u> 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> Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie RATIONALE 306 zur Baseline, nach Randomisierung, vor der Verabreichung oder Durchführung klinischer Maßnahmen an Tag 1 der Zyklen 1 bis 6 und danach an Tag 1 bei jedem zweiten Zyklus sowie bei der Visite am Ende der Behandlung.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> 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> 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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<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, die gepoolte geografische Region und definitive Vortherapie als Kovariaten einbezogen. Es wurde eine autoregressive Kovarianzmatrix erster Ordnung auf Patientenebene verwendet. Behandlungsvergleiche und Effektgrößenschätzer einschließlich eines zweiseitigen 95 %-KI wurden zu jeder Visite berechnet. Um die Konvergenz des MMRM-Modells sicherzustellen, wurden Visiten mit mindestens zehn Patienten in beiden Studienarmen in das Modell aufgenommen. Alle nachfolgenden Visiten nach der ersten Visite mit weniger als zehn Patienten in einem der beiden Studienarme wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Die Visite 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. Die Effektgröße wurde mittels Hedges' g berechnet.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24.11.2023</p>
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 ^a	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 306	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher als niedrig 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 in Tabelle 4-36 des Abschnitts zur Nutzendimension Morbidität dargestellt.

Tabelle 4-46: 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 – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 %

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis < 10 %					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Allgemeiner Gesundheitszustand	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [2,3; NE]	0,808 [0,083; 7,837] 0,8539
Physische Funktion	2/13 (15,4)	NR [2,3; NE]	8/17 (47,1)	2,1 [0,9; NE]	0,213 [0,025; 1,787] 0,1173
Rollenfunktion	2/13 (15,4)	NR [2,3; NE]	9/17 (52,9)	1,4 [0,7; NE]	0,177 [0,036; 0,879] 0,0198
Emotionale Funktion	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	6/17 (35,3)	14,7 [2,2; NE]	0,000 [0,000; NE] 0,1326
Kognitive Funktion	2/13 (15,4)	NR [1,4; NE]	5/17 (29,4)	NR [2,2; NE]	0,879 [0,155; 4,997] 0,8846
Soziale Funktion	2/13 (15,4)	NR [2,3; NE]	9/17 (52,9)	1,5 [0,8; NE]	0,235 [0,047; 1,179] 0,0586

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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
Datenschnitt: 24.11.2023					
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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (70)					

Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ermittelt anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei der Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,177 [0,036; 0,0879], $p = 0,0198$) (Tabelle 4-46).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend in Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-30 dargestellt.

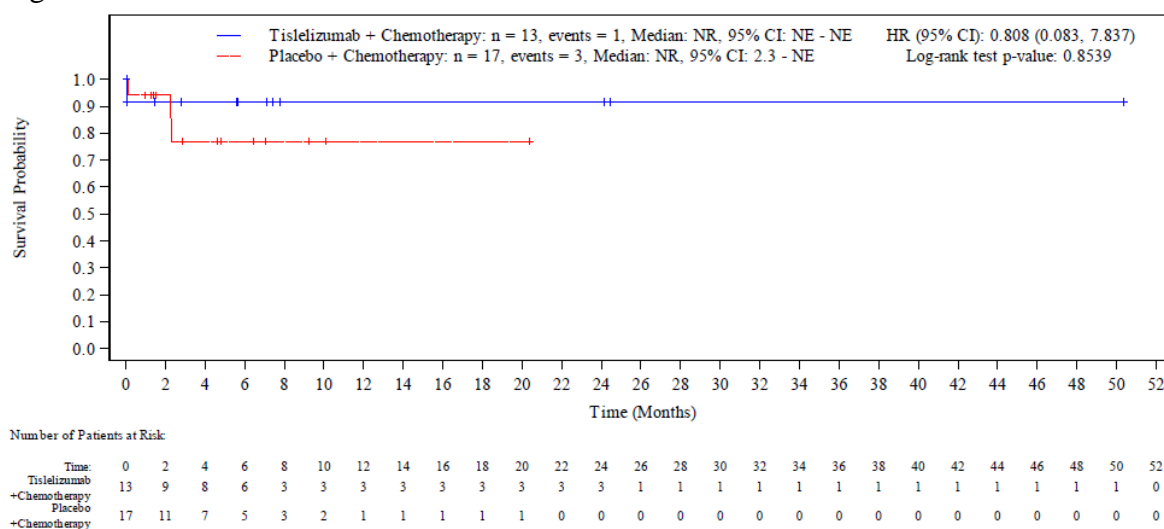


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

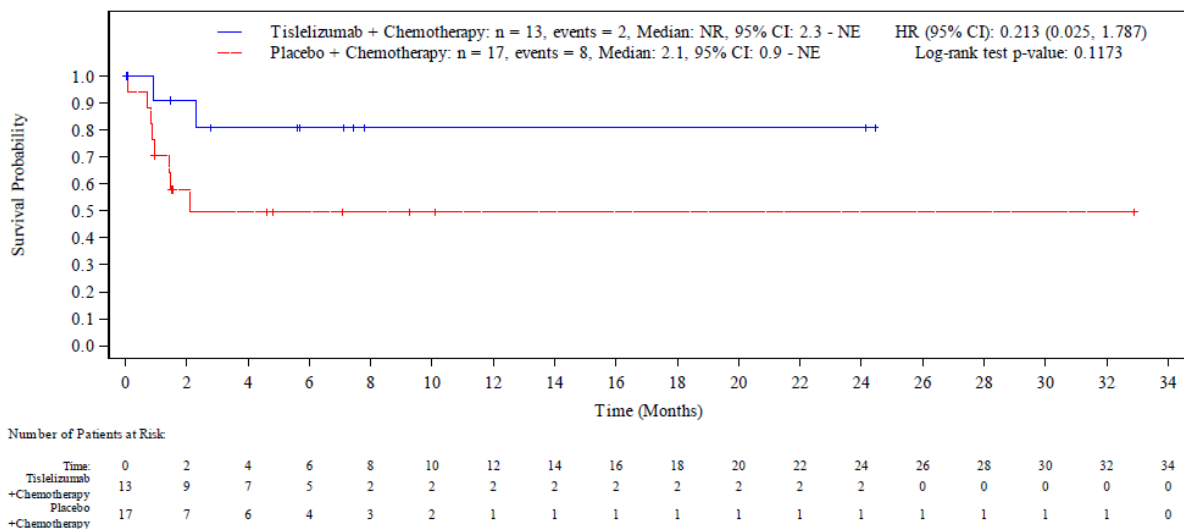


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis $<$ 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

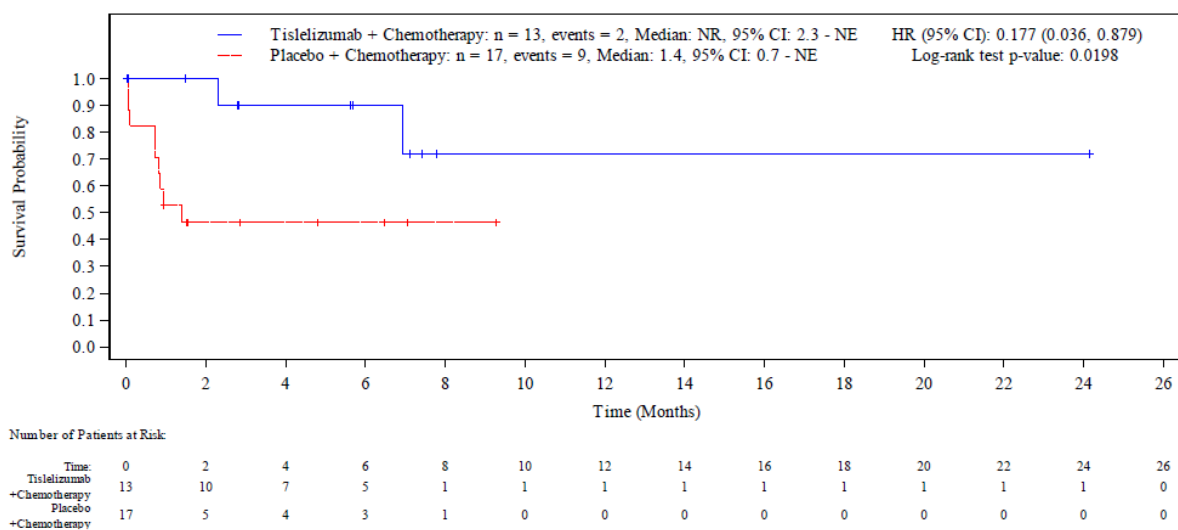


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression \geq 5 % bis $<$ 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

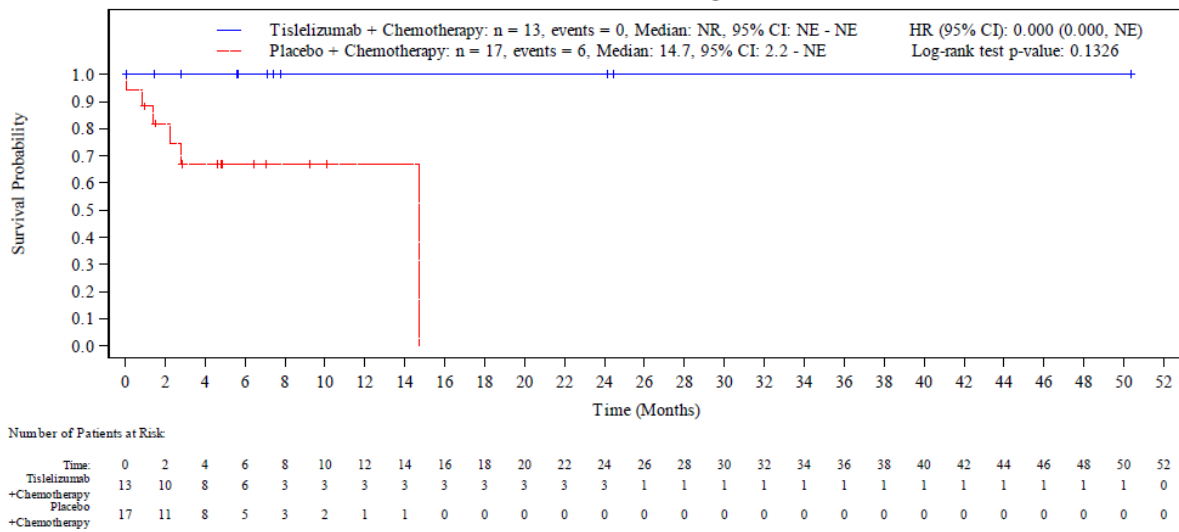


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

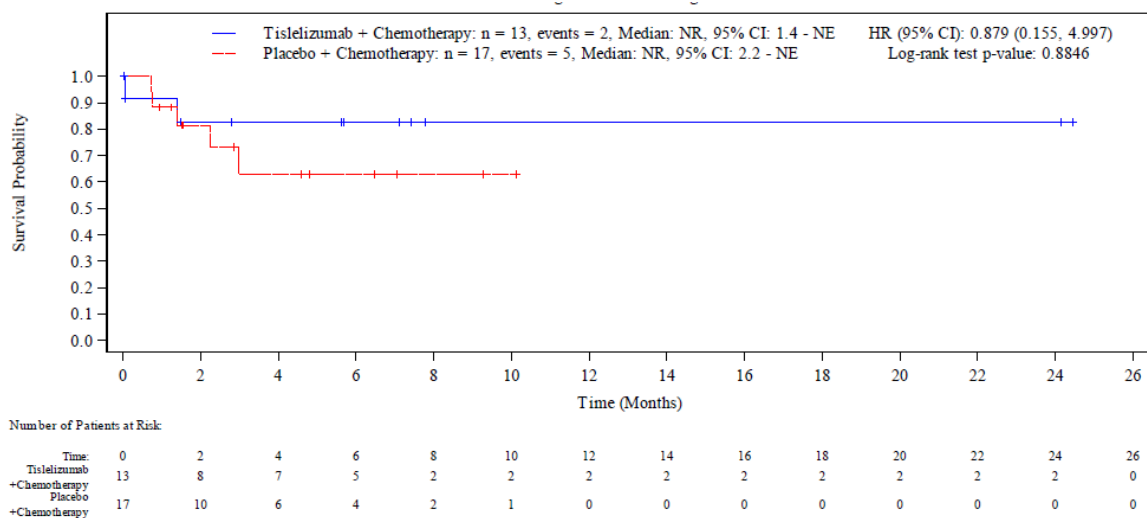


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

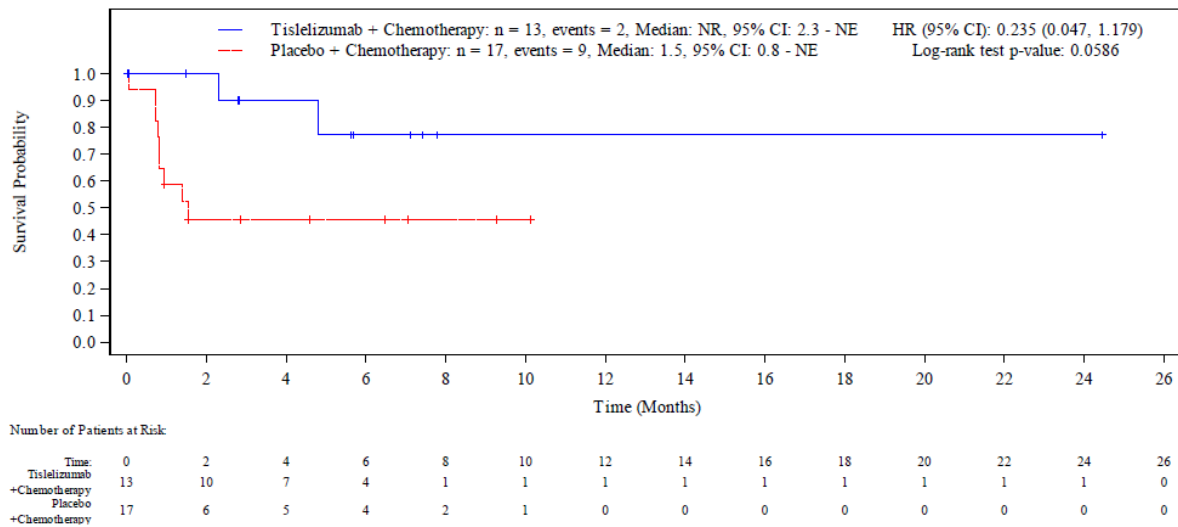


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie	T + CF			P + CF			T + CF vs. P + CF	
	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 306 (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$								
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Allgemeiner Gesundheitszustand	11/13	63,19 (29,83)	10,50 (4,57)	17/17	57,84 (25,08)	3,23 (3,46)	7,27 [-3,30; 17,85] 0,1680	0,58 [-0,26; 1,43]
Physische Funktion	11/13	86,67 (21,84)	-1,63 (2,77)	17/17	87,06 (14,23)	-10,49 (2,10)	8,86 [2,53; 15,19] 0,0081	1,22 [0,30; 2,14]
Rollenfunktion	11/13	86,11 (21,12)	6,19 (4,92)	17/17	79,41 (26,70)	-5,03 (3,64)	11,22 [-0,36; 22,81] 0,0570	0,79 [-0,04; 1,63]
Emotionale Funktion	11/13	72,92 (27,55)	13,40 (5,91)	17/17	75,49 (20,08)	0,54 (4,17)	12,87 [-0,63; 26,36] 0,0606	0,79 [-0,06; 1,64]
Kognitive Funktion	11/13	94,44 (14,79)	0,26 (4,26)	17/17	78,43 (18,41)	-0,92 (3,17)	1,18 [-9,14; 11,51] 0,8143	0,11 [-0,80; 1,01]
Soziale Funktion	11/13	83,33 (21,32)	4,87 (5,70)	17/17	80,39 (17,91)	-7,60 (4,20)	12,47 [-0,85; 25,79] 0,0650	0,78 [-0,07; 1,63]
Datenschnitt: 24.11.2023								
a: Anzahl an Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Post-Baseliniwert.								
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 + CF- und Placebo + CF-Studienarm. Positive Differenzen sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab + CF.								
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	T + CF			P + CF			T + CF vs. P + CF	
	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: (70)</p>								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-47 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für den EORTC QLQ-C30 für die Funktionsskala physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 8,86 [2,53; 15,19]; $p = 0,0081$; Hedges' g [95 %-KI]: 1,22 [0,30; 2,14]) zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Ergänzend werden in Anhang 4-G die Mittelwerte des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen 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 4-48: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 306	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die UE, die unter Behandlung auftreten, waren in der Studie RATIONALE 306 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 UE (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 24.0 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 bis 3 an Tag 1 (± 3), Tag 8 (± 2), Tag 15 (± 2), während Behandlungszyklus 4 sowie weiteren Zyklen an Tag 1 (± 3) und zum Behandlungsende (30 ± 7 Tage) nach der letzten Dosis.</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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie 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 24.11.2023.</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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RATIONALE 306	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte ^a	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UE unabhängig vom Schweregrad	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
SUE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
Therapieabbruch aufgrund von UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
UE von besonderem Interesse	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
<p>a: Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. 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 wurden nach ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, auch wenn sie zuvor einer anderen Behandlung zugeordnet wurden. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Sicherheitsanalysen und wird daher als adäquat gewertet. Eine Auswertung der Sicherheitsendpunkte mittels ITT-Prinzip entspricht nicht dem Standardvorgehen. Bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen eines erhöhten Verzerrungspotenzials. Durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten kann es zu einer Verzerrung zuungunsten der länger verabreichten Therapie kommen. Im Folgenden wurden, wo möglich, Ereigniszeitanalysen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zudem beruhen die Definitionen von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE (Abschnitt 4.2.5.2) auf objektiven Kriterien und nicht auf subjektiven Faktoren wie dem Empfinden des individuellen Patienten oder des Endpunkterhebers. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird daher für alle Endpunkte der UE gleichermaßen 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 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamtrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %					
UE unabhängig vom Schweregrad	13/13 (100,00)	0,1 [0,1; 0,1]	17/17 (100,00)	0,1 [0,1; 0,1]	0,420 [0,145; 1,218] 0,1047
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	10/13 (76,9)	0,9 [0,2; 7,1]	14/17 (82,4)	1,0 [0,2; 2,1]	0,936 [0,313; 2,795] 0,9373
SUE	4/13 (30,8)	NR [5,0; NE]	6/17 (35,3)	20,5 [0,3; NE]	1,033 [0,245; 4,359] 0,9650
Therapieabbruch aufgrund von UE	2/13 (15,4)	NR [NE; NE]	6/17 (35,3)	NR [3,9; NE]	1,071 [0,177; 6,472] 0,9406

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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
Datenschnitt: 24.11.2023 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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (70)					

In Tabelle 4-50 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der UE zum Datenschnitt vom 24.11.2023 dargestellt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind nachfolgend in Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-34 dargestellt.

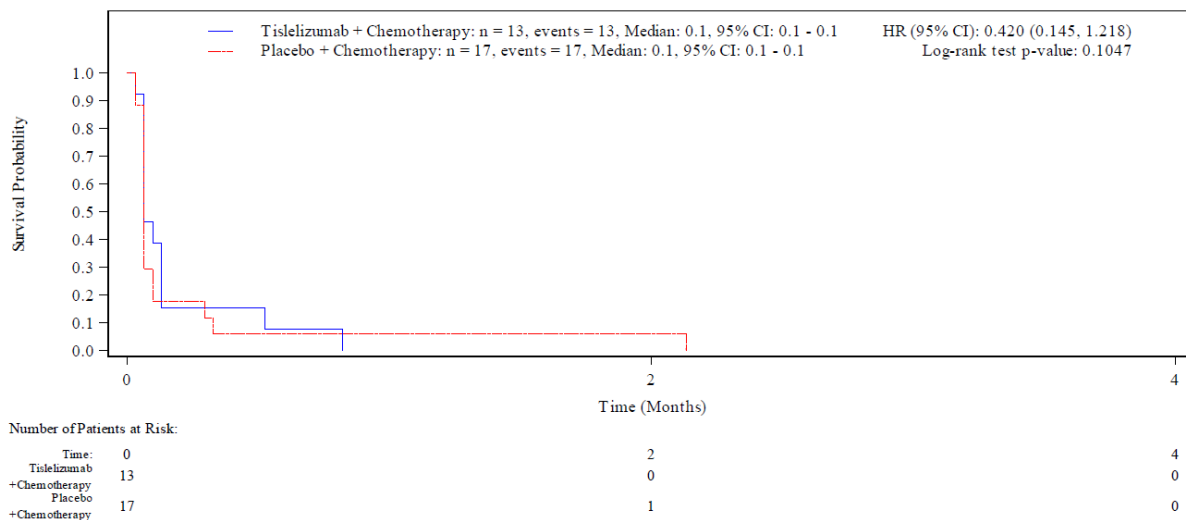


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu UE unabhängig vom Schweregrad – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

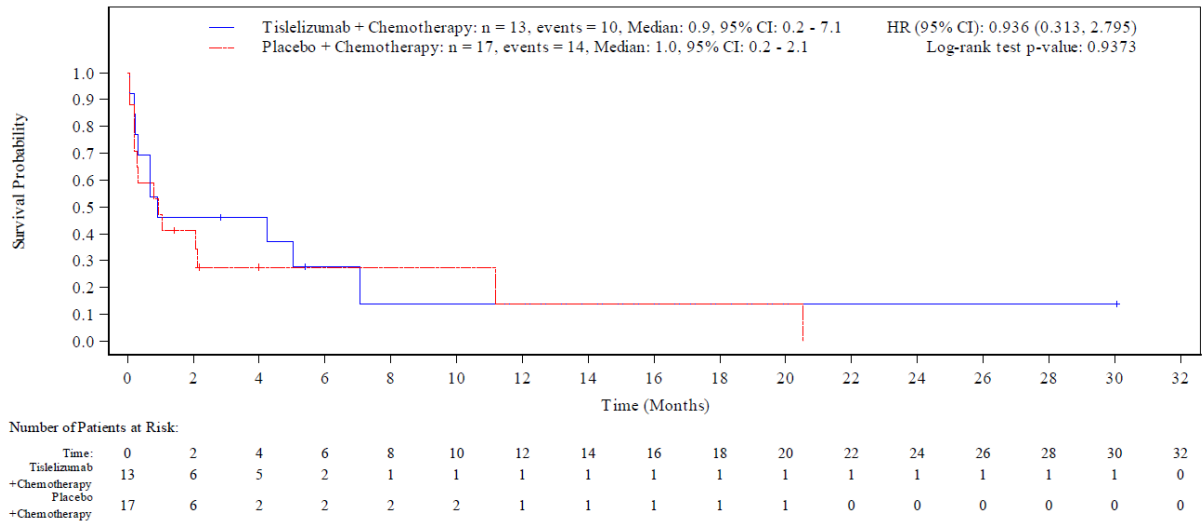


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

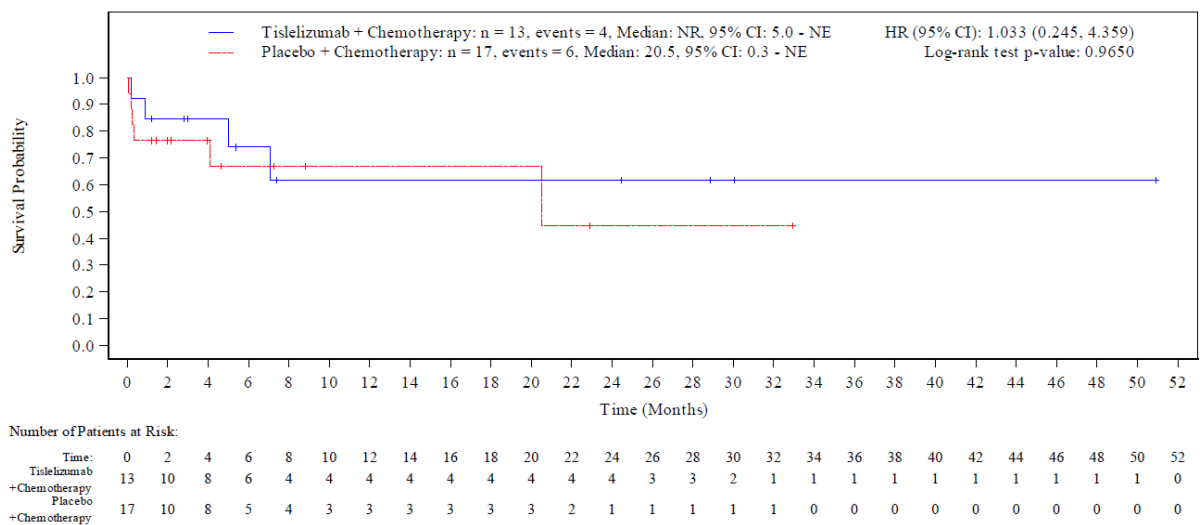


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu SUE – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

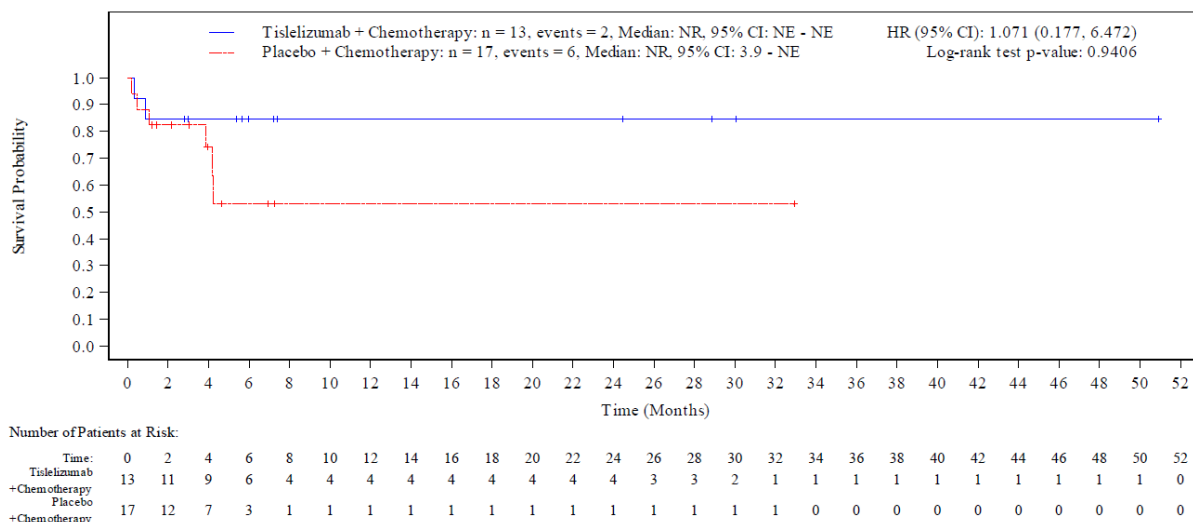


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (Datenschnitt: 24.11.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

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 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8/13 (61,5)	1,4 [0,5; NE]	4/17 (23,5)	NR [4,0; NE]	4,057 [0,957; 17,200] 0,0451
Anämie	6/13 (46,2)	NR [0,5; NE]	4/17 (23,5)	NR [4,0; NE]	3,407 [0,772; 15,033] 0,0923
Leukopenie	2/13 (15,4)	NR [1,3; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	2,442 [0,202; 29,535] 0,4712
Neutropenie	3/13 (23,1)	NR [1,4; NE]	3/17 (17,6)	NR [5,0; NE]	2,435 [0,367; 16,158] 0,3451

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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
Endokrine Erkrankungen	2/13 (15,4)	NR [4,2; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 6,429 [0,335; 123,433] 0,2171
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11/13 (84,6)	0,1 [0,1; 0,1]	17/17 (100,0)	0,1 [0,1; 0,2]	1,027 [0,408; 2,589] 0,9873
<i>Verstopfung</i>	9/13 (69,2)	0,8 [0,1; NE]	9/17 (52,9)	0,9 [0,1; NE]	0,606 [0,201; 1,833] 0,4122
<i>Diarrhö</i>	4/13 (30,8)	36,1 [3,5; NE]	7/17 (41,2)	15,7 [0,8; NE]	1,092 [0,216; 5,529] 0,9152
<i>Dysphagie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [20,5; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
<i>Übelkeit</i>	5/13 (38,5)	NR [0,1; NE]	9/17 (52,9)	0,8 [0,1; NE]	0,775 [0,237; 2,530] 0,6705
<i>Stomatitis</i>	5/13 (38,5)	NR [0,2; NE]	7/17 (41,2)	NR [0,4; NE]	1,091 [0,260; 4,580] 0,9449
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7/13 (53,8)	1,7 [0,1; NE]	12/17 (70,6)	0,2 [0,1; NE]	0,588 [0,216; 1,600] 0,3153
<i>Asthenie</i>	2/13 (15,4)	50,4 [NE; NE]	4/17 (23,5)	NR [1,2; NE]	0,592 [0,062; 5,654] 0,6573
<i>Fatigue</i>	2/13 (15,4)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [2,3; NE]	0,493 [0,078; 3,128] 0,4453
<i>Generalisiertes Ödem</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
<i>Unwohlsein</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [NE; NE]	0,345 [0,034; 3,496] 0,3486
<i>Fieber</i>	2/13 (15,4)	NR [3,9; NE]	4/17 (23,5)	NR [12,3; NE]	1,204 [0,161; 8,988] 0,8560
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/13 (38,5)	9,4 [1,5; NE]	5/17 (29,4)	17,5 [7,2; NE]	3,558 [0,574; 22,063] 0,1560

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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>Pneumonie</i>	2/13 (15,4)	NR [11,9; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	4,472 [0,279; 71,808] 0,2467
<i>Harnwegsinfektion</i>	1/13 (7,7)	NR [3,3; NE]	2/17 (11,8)	NR [15,1; NE]	RR: 0,654 [0,066; 6,452] 0,7160
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
<i>Sturz</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
Untersuchungen	10/13 (76,9)	0,7 [0,5; 4,2]	8/17 (47,1)	5,1 [0,5; NE]	1,161 [0,387; 3,481] 0,7769
<i>Amylase erhöht</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	0,243 [0,022; 0,2711] 0,2283
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	2/13 (15,4)	NR [1,4; NE]	2/17 (11,8)	NR [4,0; NE]	0,762 [0,100; 5,803] 0,7921
<i>Lipase erhöht</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	4/13 (30,8)	NR [0,9; NE]	5/17 (29,4)	NR [2,1; NE]	0,406 [0,089; 1,851] 0,2311
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	4/13 (30,8)	NR [2,9; NE]	1/17 (5,9)	32,9 [NE; NE]	RR: 5,231 [0,661; 41,407] 0,1170
<i>Gewicht erniedrigt</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [5,1; NE]	0,712 [0,063; 8,022] 0,7822
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	4/13 (30,8)	NR [4,2; NE]	6/17 (35,3)	NR [1,6; NE]	0,204 [0,039; 1,080] 0,0415
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10/13 (76,9)	1,8 [0,5; NE]	9/17 (52,9)	6,5 [0,5; NE]	1,352 [0,454; 4,025] 0,5963
<i>Appetit vermindert</i>	7/13 (53,8)	6,7 [0,8; NE]	4/17 (23,5)	NR [6,7; NE]	2,575 [0,588; 11,282] 0,1983

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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>Hyperglykämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
<i>Hyperurikämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [6,5; NE]	RR: 0,184 [0,010; 3,271] 0,2488
<i>Hypokaliämie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [NE; NE]	0,555 [0,056; 5,515] 0,6104
<i>Hyponatriämie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	0,614 [0,052; 7,308] 0,6974
<i>Hypophosphatämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [6,5; NE]	RR: 0,184 [0,010; 3,271] 0,2488
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	14,6 [9,3; NE]	2,236 [0,111; 44,877] 0,5930
Erkrankungen des Nervensystems	3/13 (23,1)	46,0 [5,4; NE]	9/17 (52,9)	3,3 [0,3; NE]	0,211 [0,041; 1,086] 0,0461
<i>Geschmacksstörungen</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
<i>Kopfschmerzen</i>	2/13 (15,4)	49,0 [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	1,118 [0,062; 20,117] 0,9397
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	2/13 (15,4)	NR [5,4; NE]	3/17 (17,6)	NR [3,3; NE]	0,700 [0,100; 4,925] 0,7195
Psychiatrische Erkrankungen	2/13 (15,4)	NR [6,8; NE]	5/17 (29,4)	19,0 [2,4; NE]	0,185 [0,019; 1,761] 0,1072
<i>Schlaflosigkeit</i>	1/13 (7,7)	NR [6,8; NE]	5/17 (29,4)	19,0 [2,4; NE]	0,185 [0,019; 1,761] 0,1072
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1/13 (7,7)	NR [4,7; NE]	5/17 (29,4)	NR [2,8; NE]	0,176 [0,019; 1,637] 0,0892
<i>Chronische Nierenerkrankung</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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>Nierenfunktionsbeeinträchtigung</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [4,2; NE]	RR: 0,184 [0,010; 3,271] 0,2488
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6/13 (46,2)	6,2 [1,1; NE]	9/17 (52,9)	2,4 [0,2; NE]	0,793 [0,248; 2,534] 0,7245
<i>Husten</i>	2/13 (15,4)	NR [16,5; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	1,768 [0,075; 41,454] 0,7221
<i>Schluckauf</i>	2/13 (15,4)	NR [NE; NE]	4/17 (23,5)	NR [2,4; NE]	0,283 [0,049; 1,624] 0,1387
<i>Aspirationspneumonie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	21,4 [21,4; NE]	1,000 [0,053; 18,915] 1,0000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6/13 (46,2)	6,9 [1,2; NE]	7/17 (41,2)	12,9 [1,2; NE]	0,932 [0,251; 3,464] 0,8956
<i>Alopezie</i>	2/13 (15,4)	NR [3,3; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	2,631 [0,211; 32,795] 0,4396
<i>Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [4,6; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
<i>Pruritus</i>	3/13 (23,1)	NR [4,7; NE]	1/17 (5,9)	NR [12,9; NE]	RR: 3,923 [0,459; 33,507] 0,2117
<i>Ausschlag</i>	2/13 (15,4)	NR [6,9; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	1,699 [0,135; 21,378] 0,6790
Gefäßerkrankungen	2/13 (15,4)	NR [5,4; NE]	4/17 (23,5)	NR [3,5; NE]	0,181 [0,019; 1,744] 0,1049
<i>Flush</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677

Datenschnitt: 24.11.2023

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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, geschätzt.

Studie SOC PT	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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
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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (70)					

In den Ereigniszeitanalysen zu den UE unabhängig vom Schweregrad liegen auf Ebene folgender SOC und PT statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vor (Tabelle 4-51):

- SOC Untersuchungen
 - PT Leukozytenzahl erniedrigt
(Tislelizumab + CF: 30,8 % vs. Placebo + CF: 35,3 %)
HR [95 %-KI]: 0,204 [0,039; 1,080], p = 0,0415
- SOC Erkrankungen des Nervensystems
(Tislelizumab + CF: 23,1 % vs. Placebo + CF: 52,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,211 [0,041; 1,086], p = 0,0461

In den Ereigniszeitanalysen zu den UE unabhängig vom Schweregrad traten auf Ebene folgender SOC und PT folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU auf:

- SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
(Tislelizumab + CF: 61,5 % vs. Placebo + CF: 23,5 %)
HR [95 %-KI]: 4,057 [0,957; 17,200], p = 0,0451

Für alle weiteren in Tabelle 4-51 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 anhand der konservativsten Schwelle gemäß den Vorgaben des G-BA.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %

Studie SOC PT	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/13 (15,4)	NR [1,6; NE]	4/17 (23,5)	NR [4,0; NE]	0,819 [0,123; 5,460] 0,8364
<i>Anämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [4,0; NE]	RR: 0,184 [0,010; 3,271] 0,2488
<i>Leukopenie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Lymphopenie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Neutropenie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [5,0; NE]	RR: 0,184 [0,010; 3,271] 0,2488
Endokrine Erkrankungen	1/13 (7,7)	NR [7,1; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Hypopituitarismus</i>	1/13 (7,7)	NR [7,1; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Augenerkrankungen	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019; 9,739] 0,5950
<i>Katarakt</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019; 9,739] 0,5950
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	5/17 (29,4)	NR [1,1; NE]	0,424 [0,042; 4,291] 0,4580
<i>Erworbene Gaumensegelspalte</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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>Diarrhö</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Dysphagie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [20,5; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Ösophagusstenose</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Stomatitis</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	0,630 [0,049; 8,140] 0,7214
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/13 (15,4)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 6,429 [0,335 123,433] 0,2171
<i>Asthenie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Fatigue</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2/13 (15,4)	NR [5,0; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	7,027 [0,614; 80,430] 0,0717
<i>Pneumonie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	4,472 [0,279; 71,808] 0,2467
<i>Urethritis</i>	1/13 (7,7)	NR [5,0; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Untersuchungen	4/13 (30,8)	NR [0,9; NE]	5/17 (29,4)	NR [2,1; NE]	0,376 [0,084; 1,686] 0,1984
<i>Amylase erhöht</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Lipase erhöht</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [NE; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	4/13 (30,8)	NR [0,9; NE]	4/17 (23,5)	NR [2,1; NE]	0,844 [0,197; 3,605] 0,8183

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

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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>Thrombozytenzahl vermindert</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [4,4; NE]	RR: 0,257 [0,013 4,937] 0,3677
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3/13 (23,1)	NR [1,8; NE]	5/17 (29,4)	11,2 [4,1; NE]	0,737 [0,126; 4,302] 0,7342
<i>Appetit vermindert</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	3,162 [0,184; 54,388] 0,4054
<i>Hyperkaliämie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Hypoglykämie</i>	1/13 (7,7)	NR [17,2; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Hypokaliämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [4,1; NE]	RR: 0,184 [0,010; 3,271] 0,2488
<i>Hyponatriämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Hypophosphatämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [11,2; NE]	RR: 0,257 [0,013; 4,937] 0,3677
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1/13 (7,7)	NR [5,7; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Akute Nierenschädigung</i>	1/13 (7,7)	NR [5,7; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Aspirationspneumonie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019; 9,739] 0,5950
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2/13 (15,4)	41,2 [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 6,429 [0,335; 123,433] 0,2171
<i>Ausschlag</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970

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

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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>Hauttoxizität</i>	1/13 (7,7)	41,2 [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Datenschnitt: 24.11.2023					
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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, 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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (70)					

Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) 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.

4.3.1.3.8.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Darstellung der SUE nach SOC und PT erfolgt anhand der konservativsten Schwelle gemäß den Vorgaben des G-BA.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %					
Endokrine Erkrankungen	1/13 (7,7)	NR [7,1; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Hypopituitarismus</i>	1/13 (7,7)	NR [7,1; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	3/17 (17,6)	NR [20,5; NE]	0,821 [0,062; 10,940] 0,8814

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

Studie SOC PT	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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>Dysphagie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [20,5; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Übelkeit</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Ösophagusstenose</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Stomatitis</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Asthenie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/13 (23,1)	NR [1,5; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	7,889 [0,745; 83,509] 0,0530
<i>Pneumonie</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	4,472 [0,279; 71,808] 0,2467
<i>Lungentuberkulose</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Urethritis</i>	1/13 (7,7)	NR [0,5; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [4,1; NE]	1,000 [0,081; 12,270] 1,0000
<i>Appetit vermindert</i>	1/13 (7,7)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Hypokaliämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	2/17 (11,8)	NR [4,1; NE]	RR: 0,257 [0,013 4,937] 0,3677
<i>Hyponatriämie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 des Nervensystems	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Präsynkope</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1/13 (7,7)	NR [5,7; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
<i>Akute Nierenschädigung</i>	1/13 (7,7)	NR [5,7; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950
<i>Aspirationspneumonie</i>	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	1/17 (5,9)	NR [NE; NE]	RR: 0,429 [0,019 9,739] 0,5950

Datenschnitt: 24.11.2023

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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, 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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (70)

Für die SUE nach SOC und PT in Tabelle 4-53 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 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie SOC PT	T + CF	P + CF
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
RATIONALE 306 (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$		
Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamt)	2/13 (15,4)	6/17 (35,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/13 (7,7)	0/17 (0,0)
<i>Asthenie</i>	1/13 (7,7)	0/17 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/13 (7,7)	0/17 (0,0)
<i>Appetit vermindert</i>	1/13 (7,7)	0/17 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1/13 (7,7)	0/17 (0,0)
<i>Ausschlag</i>	1/13 (7,7)	0/17 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0/13 (0,0)	1/17 (5,9)
<i>Erworbene Gaumensegelspalte</i>	0/13 (0,0)	1/17 (5,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/13 (0,0)	1/17 (5,9)
<i>Pneumonie</i>	0/13 (0,0)	1/17 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	0/13 (0,0)	1/17 (5,9)
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	0/13 (0,0)	1/17 (5,9)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	0/13 (0,0)	3/17 (17,6)
<i>Chronische Nierenerkrankung</i>	0/13 (0,0)	1/17 (5,9)
<i>Nierenfunktionsbeeinträchtigung</i>	0/13 (0,0)	2/17 (11,8)
Datenschnitt: 24.11.2023 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. Quelle: (70)		

In der Studie RATIONALE 306 traten Therapieabbrüche aufgrund von UE unter der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei 15,4 % der Patienten auf. Im Vergleich dazu waren unter Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei 35,3 % der Patienten Therapieabbrüche aufgrund von UE zu verzeichnen.

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE im Tislelizumab + CF-Studienarm im Vergleich zum Placebo + CF-Studienarm waren hauptsächlich auf Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils 7,7 % vs. 0,0 %) zurückzuführen.

4.3.1.3.8.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll der Studie RATIONALE 306 waren infusionsbedingte UE sowie immunvermittelte UE als UE von besonderem Interesse präspezifiziert (9).

Infusionsbedingte UE

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Infusionsbedingte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (Safety-Analyseset) – PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$					
Infusionsbedingte UE	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	0/13 (0,0)	NR [NE; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	NE [NE; NE] NE

Datenschnitt: 24.11.2023

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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, geschätzt.

e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (70)

Es traten keine infusionsbedingte UE unabhängig vom Schweregrad, nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE, schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE oder schwerwiegende infusionsbedingte UE auf (Tabelle 4-55).

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 (70).

Immunvermittelte UE

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Studie SOC PT	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (Safety-Analyseset) – Patienten mit TAP-Score $\geq 5\%$ bis $< 10\%$					
Immunvermittelte UE	5/13 (38,5)	NR [1,9; NE]	4/17 (23,5)	NR [8,3; NE]	1,186 [0,261; 5,396] 0,8252
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE	4/13 (30,8)	NR [1,9; NE]	4/17 (23,5)	NR [8,3; NE]	1,081 [0,226; 5,165] 0,9220
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE	2/13 (15,4)	NR [7,1; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 6,429 [0,335 123,433] 0,2171
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	1/13 (7,7)	NR [7,1; NE]	0/17 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,857 [0,170; 87,654] 0,3970
Datenschnitt: 24.11.2023					
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 zweiseitige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, 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 gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (70)					

In Tabelle 4-56 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten UE zu immunvermittelten UE zum Datenschnitt vom 24.11.2023 dargestellt. Für immunvermittelte UE unabhängig vom Schweregrad, nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE, schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE und schwerwiegende immunvermittelte UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

Eine Darstellung der vom Prüfarzt dokumentierten immunvermittelten Ereignisse nach Kategorie und PT befindet sich im Nachberechnungsdokument (70).

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.

¹⁶ unbesetzt

- 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.
- 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 306 waren folgende Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben präspezifiziert:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Weiblich vs. männlich)
- ECOG-PS (0 vs. 1)
- Raucherstatus (Ehemals oder derzeitig vs. nie)
- ICC-Option (Platin + Fluoropyrimidin vs. Platin + Paclitaxel)
- Gepoolte geografische Region (Asien vs. Rest der Welt)
- Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt)
- Abstammung (Kaukasisch vs. Asiatisch vs. andere)
- Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. metastasiert)
- Definitive Vortherapie (Ja vs. nein)
- PD-L1-Status zur Baseline (PD-L1-Expression ≥ 10 % vs. PD-L1-Expression < 10 %, vs. unbekannter Status)

Die für das Gesamtüberleben präspezifizierten Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Die a priori definierte Subgruppe PD-L1-Status zur Baseline wird nicht analysiert, da im vorliegenden Dossier gemäß der europäischen Zulassung und der Fragestellung des G-BA nur das Analyseset mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ dargestellt wird. Darüber hinaus wird die Subgruppe ICC-Option nicht analysiert, zumal gemäß der Fragestellung des G-BA im vorliegenden Dossier nur Analysen der Patienten, welche eine Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit 5-FU erhalten haben dargestellt werden. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-57 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 (12).

Eine mögliche Effektmodifikation wird mittels Interaktionstest bewertet (Tabelle 4-58). 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 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 (36).

Es ist zu beachten, dass bei steigender Anzahl statistischer Tests zufällige, statistisch signifikante Effekte auftreten können. In dem vorliegenden Dossier wurden 49 Interaktionsanalysen mit jeweils 9 Subgruppen, also insgesamt 441 zu bewertende Einzeltests ($49 \cdot 9$), durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ kommt es für die vorliegenden 441 Analysen bei 22 Tests ($441 \cdot 0,05$) zu einem falsch positiven Ergebnis. In der klinischen Forschung ist dieses Problem der Multiplizität gut beschrieben (81). Daher haben die vorliegenden Subgruppenanalysen einen rein explorativen Charakter.

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

Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalyse – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus ^a	Gepoolte geografische Region ^{a, b}	Geografische Region ^{a, c}	Abstammung ^a	Krankheitsstadium ^a	Definitive Vortherapie
Mortalität									
OS	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Morbidität									
PFS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^d	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-OES18 ^e	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ^f	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit									
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus ^a	Gepoolte geografische Region ^{a,b}	Geografische Region ^{a,c}	Abstammung ^a	Krankheitsstadium ^a	Definitive Vortherapie
<p>a: Für den Raucherstatus, gepoolte geografische Region, geografische Region, Abstammung und Krankheitsstadium erfolgte keine Berechnung der Subgruppenanalyse, da das Kriterium von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe nicht erfüllt wurde.</p> <p>b: Asien vs. Rest der Welt</p> <p>c: Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt</p> <p>d: 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>e: 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>f: 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: (10, 70)</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 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 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie RATIONALE 306 – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus ^a	Gepoolte geografische Region ^{a, b}	Geografische Region ^{a, c}	Abstammung ^a	Krankheitsstadium ^a	Definitive Vortherapie
Mortalität									
OS ^d	0,7769	0,1908	0,1283	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	0,8958
Morbidität									
PFS ^d	0,5117	0,1549	0,1898	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	0,8229
ORR ^e	0,4682	0,5300	0,1711	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	0,8566
EQ-5D VAS ^d – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)									
EQ-5D VAS ^d	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^d – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Fatigue</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Schmerzen</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Dyspnoe</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus^a	Gepoolte geografische Region^{a, b}	Geografische Region^{a, c}	Abstammung^a	Krankheitsstadium^a	Definitive Vortherapie
<i>Schlaflosigkeit</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Appetitverlust</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Verstopfung</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Diarrhö</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
EORTC QLQ-OES18^d – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Dysphagie</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Einschränkungen beim Essen</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Reflux</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Schmerzen</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Speichelschlucken</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Würgereiz beim Schlucken</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Mundtrockenheit</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Geschmacksstörungen</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Husten</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus^a	Gepoolte geografische Region^{a, b}	Geografische Region^{a, c}	Abstammung^a	Krankheitsstadium^a	Definitive Vortherapie
<i>Sprechen</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ^d – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Physische Funktion</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Rollenfunktion</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Emotionale Funktion</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Kognitive Funktion</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Soziale Funktion</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Sicherheit									
Gesamtrate ^d									
UE unabhängig vom Schweregrad	0,8740	0,7957	0,0384	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	0,4597
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,4084	0,3981	0,9489	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	0,4606
SUE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus^a	Gepoolte geografische Region^{a, b}	Geografische Region^{a, c}	Abstammung^a	Krankheitsstadium^a	Definitive Vortherapie
Therapieabbruch aufgrund von UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT ^{d, f}									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Untersuchungen	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Erkrankungen des Nervensystems	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^{d, f}									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h
<i>Lymphopenie</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Asthenie</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus^a	Gepoolte geografische Region^{a, b}	Geografische Region^{a, c}	Abstammung^a	Krankheitsstadium^a	Definitive Vortherapie
SUE nach SOC und PT ^{a, f}									
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
<i>Asthenie</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h	_h
<i>Appetit vermindert</i>	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
UE von besonderem Interesse: infusionsbedingte UE ^d									
Infusionsbedingte UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus^a	Gepoolte geografische Region^{a, b}	Geografische Region^{a, c}	Abstammung^a	Krankheitsstadium^a	Definitive Vortherapie
UE von besonderem Interesse: immunvermittelte UE ^d									
Immunvermittelte UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g
Schwerwiegende immunvermittelte UE	NE ^g	NE ^g	NE ^g	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^a	NE ^g

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

Subgruppe Endpunkt	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Raucherstatus^a	Gepoolte geografische Region^{a, b}	Geografische Region^{a, c}	Abstammung^a	Krankheitsstadium^a	Definitive Vortherapie
<p>Datenschnitt: 24.11.2023</p> <p>a: Für den Raucherstatus, gepoolte geografische Region, geografische Region, Abstammung und Krankheitsstadium erfolgte keine Berechnung der Subgruppenanalyse, da das Kriterium von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe nicht erfüllt wurde.</p> <p>b: Asien vs. Rest der Welt</p> <p>c: Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt</p> <p>d: 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.</p> <p>e: 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>f: UE nach SOC und PT wurden nur in die Subgruppenanalyse eingeschlossen, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: 1. mindestens 10 % der Patienten (bei UE unabhängig vom Schweregrad) bzw. mindestens 5 % der Patienten (schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE) in einem Studienarm <u>oder</u> mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm; 2. zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ in der Hauptanalyse.</p> <p>g: In allen Subgruppen traten weniger als 10 Ereignisse auf, weshalb keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde.</p> <p>h: Es erfolgte keine Berechnung der Subgruppenanalyse aufgrund fehlender Signifikanz in der Hauptanalyse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (70)</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)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

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 – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$

Endpunkt Subgruppe	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF
	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 306 (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$					
Gesamtrate					
<i>UE unabhängig vom Schweregrad</i>					p = 0,0384^f
0	7/7 (100,0)	0,1 [0,1; 0,1]	10/10 (100,0)	0,1 [0,0; 0,1]	0,275 [0,076; 0,991] 0,0233
1	6/6 (100,0)	0,1 [0,0; NE]	7/7 (100,0)	0,1 [0,1; 0,3]	1,474 [0,465; 4,673] 0,4652
Datenschnitt: 24.11.2023					
a: Anzahl an Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe.					
b: Anzahl an 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 nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (70)					

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 Anhang 4-G dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS (0 vs. 1)“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für UE unabhängig vom Schweregrad 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 lediglich ein statistisch signifikanter p-Wert aus den Interaktionstests für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad vorliegt. Dieser lässt 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 Gepoolte geografische Region (Asien vs. Rest der Welt)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Gepoolte geographische Region (Asien vs. Rest der Welt)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.6 Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.7 Abstammung (Kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Abstammung (Kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.8 Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. metastasiert)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. metastasiert)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.9 Definitive Vortherapie (Ja vs. nein)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Definitive Vortherapie (Ja vs. nein)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

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 306	<ul style="list-style-type: none"> • SAP (10) • CSP (9) • CSR (11, 69) • Analysen zum 3-Jahre Follow-Up (82) • Nachberechnungsdokument (70) • ClinicalTrials.gov (66) • EU-CTR (67) • ICTRP (68)
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 4-60: 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 4-61: 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 4-62: 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 4-63: 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 4-64: 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 4-65: 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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: 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 4-70: 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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ist zugelassen zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4 E ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (Teilpopulation B). Für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ liegt keine direkte Evidenz vor (Teilpopulation A).

Studienqualität

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU in der Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ basiert auf der globalen, randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie RATIONALE 306. Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Placebo in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zu vergleichen. 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.

Die Studie RATIONALE 306 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 + Chemotherapie-Studienarm vs. Placebo + Chemotherapie-Studienarm). 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. Rest der Welt), die definitive Vortherapie (Ja vs. nein) und die ICC-Option (Platin mit Fluoropyrimidin vs. Platin mit Paclitaxel) verwendet. Die Wahl der Chemotherapie wurde durch den Prüfarzt bereits vor der Randomisierung getroffen. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns waren die Patienten sowie die behandelnden Personen verblindet.

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 306 konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OES18 und UE wird als niedrig eingestuft (Anhang 4-F).

Evidenzstufe

Die Studie RATIONALE 306 entspricht gemäß des 5. Kapitels der Verfo § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib (RCT) (2).

Aussagekraft der Nachweise

Die Darstellung der bestmöglichen Evidenz im vorliegenden Dossier für die vom G-BA gesetzte Teilpopulation B führt zu einem Bruch der Randomisierung und starken Zuschnitt der Studienpopulation der Studie RATIONALE 306. Dadurch ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier und die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU in der Indikation des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in der Erstlinientherapie bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ weisen dementsprechend eine mäßige Validität und Aussagekraft auf. Entsprechend kann für alle Endpunkte maximal 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.

Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung, wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 306 belegt (3). Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie führte zur anschließenden Zulassung (4).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU

Ziel des vorliegenden Moduls 4 E ist es, auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 306 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung und mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ zu bestimmen.

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zum Datenschnitt vom 24.11.2023, welcher für den Zulassungsprozess bei der EMA eingereicht wurde, für die Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ aus der RATIONALE 306 dargestellt.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für jeden Endpunkt in Tabelle 4-71 zusammengefasst.

Tabelle 4-71: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + CF – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306

Nutzen-dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
Mortalität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$						
OS	7/13 (53,8)	26,5 [16,4; NE]	12/17 (70,6)	11,8 [7,0; NE]	HR: 0,611 [0,189; 1,975] 0,4086	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^g
Morbidität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$						
PFS	9/13 (69,2)	6,9 [2,8; NE]	15/17 (88,2)	4,4 [1,3; 8,5]	HR: 0,580 [0,216; 1,557] 0,2759	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^g
ORR	11/13 (84,6)	-	8/17 (47,1)	-	RR: 1,477 [0,952; 2,292] 0,1117	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^g

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
	11/13	-	17/17	-	MWD: -12,78 [-20,99; -4,57] 0,0038 Hedges' g: -1,35 [-2,29; -0,41]	
	<i>Diarrhö</i>					
11/13	-	17/17	-	MWD: -8,96 [-15,84; -2,08] 0,0125 Hedges' g: -1,22 [-2,19; -0,25]		
EORTC QLQ-OES18	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Reflux</i>					
	11/13	-	17/17	-	MWD: -8,58 [-14,10; -3,06] 0,0036 Hedges' g: -1,52 [-2,56; -0,48]	
	<i>Würgereiz beim Schlucken</i>					
11/13	-	17/17	-	MWD: -18,61 [-31,24; -5,97] 0,0060 Hedges' g: -1,30 [-2,25; -0,35]		

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %						
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	<i>Rollenfunktion</i>					
	2/13 (15,4)	NR [2,3; NE]	9/17 (52,9)	1,4 [0,7; NE]	HR: 0,177 [0,036; 0,879] 0,0198	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Sicherheit (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %						
<i>Gesamtraten</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	13/13 (100,00)	0,1 [0,1; 0,1]	17/17 (100,00)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 0,420 [0,145; 1,218] 0,1047	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	10/13 (76,9)	0,9 [0,2; 7,1]	14/17 (82,4)	1,0 [0,2; 2,1]	HR: 0,936 [0,313; 2,795] 0,9373	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
SUE	4/13 (30,8)	NR [5,0; NE]	6/17 (35,3)	20,5 [0,3; NE]	HR: 1,033 [0,245; 4,359] 0,9650	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Therapie- abbruch aufgrund von UE	2/13 (15,4)	NR [NE; NE]	6/17 (35,3)	NR [3,9; NE]	HR: 1,071 [0,177; 6,472] 0,9406	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
<i>SOC und PT</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<i>UE von besonderem Interesse</i>						
<i>Infusionsbedingte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
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	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	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} p-Wert	
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
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					
<p>Datenschnitt: 24.11.2023</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 sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Tislelizumab + CF-Studienarm und dem Risiko im Placebo + CF-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie. 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 und nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie stratifiziert. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test berechnet, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie. f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab + CF- und Placebo + CF-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde berechnet als geschätzte Differenz der Mittelwerte, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab + CF, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit Tislelizumab + CF sprechen. g: Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund des Bruchs der Randomisierung und der kleinen Patientenzahl, die dieser Bewertung zugrunde liegt, nicht quantifizierbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24.11.2023 waren sieben Patienten (53,8 %) im Tislelizumab + CF-Studienarm und zwölf Patienten (70,6 %) im Placebo + CF-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, 26,5 Monate [95 %-KI: 16,4; NE] im Vergleich zu 11,8 Monaten [95 %-KI: 7,0; NE] bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten (HR [95 %-KI]: 0,611 [0,189; 1,975]; $p = 0,4086$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Fazit

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurde in allen Nutzendimensionen als Anhaltspunkt eingestuft (Abschnitt 4.4.1). Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der **Zusatznutzen** somit **nicht quantifizierbar**.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Tislelizumab + CF-Studienarm erlitten neun Patienten (69,2 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im Placebo + CF-Studienarm 15 Patienten (88,2 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben (HR [95 %-KI]: 0,580 [0,216; 1,557]; $p = 0,2759$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Objektive Ansprechrate

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24.11.2023 zeigten elf Patienten (84,6 %) im Tislelizumab + CF-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im Placebo + CF-Studienarm bei acht Patienten (47,1 %) lag (RR [95 %-KI]: 1,477 [0,952; 2,292]; $p = 0,1117$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte und für die Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zur Baseline (MMRM-Analyse) keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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 ≥ 10 Punkte) ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Vorteil für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (HR [95 %-KI]: 0,135 [0,016; 1,117]; $p = 0,0310$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die MMRM-Analysen zeigen statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -18,29 [-33,68; -2,89]; $p = 0,0226$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,99 [-1,87; -0,12]), Schlaflosigkeit (MWD [95 %-KI]: -12,35 [-22,58; -2,13]; $p = 0,0199$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,11 [-2,06; -0,16]) und Appetitverlust (MWD [95 %-KI]: -16,10 [-30,61; -1,59]; $p = 0,0311$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,97 [-1,88; -0,07]), die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind. Für die MMRM-Analyse zu den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (MWD [95 %-KI]: -12,78 [-20,99; -4,57]; $p = 0,0038$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,35 [-2,29; -0,41]) und Diarrhö (MWD [95 %-KI]: -8,96 [-15,84; -2,08]; $p = 0,0125$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,22 [-2,19; -0,25]) liegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vor.

EORTC QLQ-OES18

Für den EORTC QLQ-OES18 ergeben sich anhand der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die MMRM-Analyse zeigt für die Symptomskala Geschmacksstörungen, dass ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vorliegt (MWD [95 %-KI]: -21,84 [-38,98; -4,70]; $p = 0,0149$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,08 [-1,97; -0,19]), welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist. Darüber hinaus liegen für die MMRM-Analysen zu den Symptomskalen Reflux (MWD [95 %-KI]: -8,58 [-14,10; -3,06]; $p = 0,0036$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,52 [-2,56; -0,48]) und Würgereiz beim Schlucken (MWD [95 %-KI]: -18,61 [-31,24; -5,97]; $p = 0,0060$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,30 [-2,25; -0,35]) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vor.

Fazit

Für die Endpunkte der Morbidität ist der **Zusatznutzen** somit **nicht quantifizierbar**.

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 Rollenfunktion zeigt die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von beträchtlichem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,177 [0,036; 0,879]; $p = 0,0198$). Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse für die Funktionsskala physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 8,86 [2,53; 15,19]; $p = 0,0081$; Hedges' g [95 %-KI]: 1,22 [0,30; 2,14]) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist.

Fazit

Für den Endpunkt EORTC QLQC30 ist der **Zusatznutzen** somit **nicht quantifizierbar**.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

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. Durch die Behandlung mit Tislelizumab zusätzlich zur Chemotherapie sind die Patienten einem potenziell höheren Risiko für Nebenwirkungen ausgesetzt. Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der UE zeigen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der SOC und PT zeigen für UE keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 306 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht. Bei infusionsbedingten UE und immunvermittelten UE konnten in der RATIONALE 306 keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Fazit

Für die Endpunkte der Sicherheit ist der **Zusatznutzen** somit **nicht quantifizierbar**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aus den Ergebnissen der Studie RATIONALE 306 zum Datenschnitt des 3-Jahre Follow-Up ergeben sich signifikante Vorteile für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ in der Erstlinienbehandlung. Unter Betrachtung aller Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306 zeigen sich für das Gesamtüberleben klinisch relevante Vorteile für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (HR [95 % KI]: 0,50 [0,33; 0,75]). Ein klinisch relevanter Vorteil zeigt sich auch für das progressionsfreie Überleben bei einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (HR [95 % KI]: 0,52 [0,34; 0,79]) (5). Somit trägt die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in dieser palliativen Behandlungssituation zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei.

Der Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der Setzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA und der daraus resultierenden geringen Patientenzahl beeinträchtigen die Aussagesicherheit sowie die Bewertung für das Ausmaß des Zusatznutzen für die vom G-BA festgelegte Teilpopulation B (Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$). Dementsprechend wird für die Teilpopulation B des vorliegenden Dossiers ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

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 4-72: 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 in der Erstlinienbehandlung mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren 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. BeiGene Ireland Limited. Produktinformation - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024.
4. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 25.11.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for “Tevimbra - tislelizumab”, a medicinal product for human use. 2024.
5. Raymond E, Xu J, Kato K, Hubner R, Shu Y, Park SR, et al. Tislelizumab (TIS) + chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) + CT in locally advanced unresectable or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) - PD-L1 Biomarker Analysis from RATIONALE-306. ESMO Gastrointestinal Cancers; 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-332. 2023.
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
8. 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.
9. BeiGene Ltd. Clinical Study Protocol, Amendment 4.0 - 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 Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2021.
10. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan Version 2.0 - 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 Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2022.

11. BeiGene Ltd. Clinical Study Report: 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 Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2022.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
13. BeiGene Ltd. Clinical Study Protocol, Amendment 2.0 - 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 Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2019.
14. 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.
15. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
16. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023; EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2023.
17. 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). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.
18. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. 2018.
19. 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.
20. 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.
21. Therasse P, Arbuuck 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. Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
22. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(7):1404-11. Epub 2003/03/29.

23. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2946-54. Epub 2005/02/09.
24. 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.
25. Saad ED, Katz A. Progression-free survival and time to progression as primary end points in advanced breast cancer: often used, sometimes loosely defined. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(3):460-4. Epub 2008/12/20.
26. 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.
27. 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.
28. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0. 2019.
29. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2005;6(2):124-30. Epub 2005/06/01.
30. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *PharmacoEconomics*. 2007;25(5):365-84. Epub 2007/05/10.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76. Epub 1993/03/03.

35. 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. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2000;36(14):1796-807. Epub 2000/09/07.
36. 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.
37. 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.
38. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
39. 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.
40. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44. Epub 1998/01/24.
41. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 1996;5(6):555-67. Epub 1996/12/01.
42. 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. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2011;19(11):1753-60. Epub 2010/10/05.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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 (Oxford, England : 1990)*. 2003;39(10):1384-94. Epub 2003/06/27.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2017;30(10):1-8. Epub 2017/09/02.

57. 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). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation.* 2014;23(3):971-6. Epub 2013/10/08.
58. 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 and quality of life outcomes.* 2011;9:106. Epub 2011/11/30.
59. 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. Epub 2011/08/17.
60. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2002;38(10):1351-7. Epub 2002/07/02.
61. 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. Epub 2004/01/13.
62. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2004;22(16):3381-8. Epub 2004/08/18.
63. 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.
64. International Council on Harmonisation (ICH). *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2).* 2016.
65. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2023;24(5):483-95. Epub 2023/04/21.
66. ClinicalTrials.gov. NCT03783442 - A Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2024. [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03783442?term=NCT03783442&rank=1>, Accessed: 25.11.2024].
67. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2018-000587-28 - 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 Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2024. [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000587-28/DE>, Accessed: 25.11.2024].

68. ICTRP. NCT03783442 - 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 Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2024. [Available from: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783442>, Accessed: 25.11.2024].
69. BeiGene Ltd. Clinical Study Report: 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 Unresectable, Locally Advanced Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. 2025.
70. BeiGene Germany GmbH. Nachberechnungsdokument zur Studie RATIONALE 306. 2024.
71. 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.
72. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - ESCC 1L. 2024.
73. 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.
74. 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 epidemiology*. 2013;37(5):579-84. Epub 2013/07/09.
75. 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.
76. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2024.
77. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2020 - Fact Sheet Oesophagus. 2020.
78. Raymond E, Hubner R, Gotovkin E, Wyrwicz L, Van Cutsem E, Jimenez-Fonseca P, et al. Randomized, Global, Phase 3 Study of Tislelizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-306): Non-Asia Subgroup. San Francisco, CA, USA: ASCO GI; 2023.
79. 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.
80. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg*. 2018;41(3):210-5.
81. Bender R, Lange S, Ziegler A. [Multiple testing]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 2007;132 Suppl 1:e26-9. Epub 2007/05/29. Multiples Testen.
82. BeiGene Ltd. Analysen zum 3-Jahre Follow-Up der RATIONALE 306. 2024.
83. Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Statistics in medicine*. 2009;28(4):586-604. Epub 2008/12/04.

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 (8) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
#	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 (8) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7)	
#	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 (7)	
#	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 (7)	
#	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

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

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	Nian Z, Zhao Q, He Y, Xie R, Liu W, Chen T, et al. Efficacy and Safety of First-line Therapies for Advanced Unresectable Oesophageal Squamous Cell Cancer: a Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))</i> . 2024;36(1):30-8.	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	Ma X, Ding Y, Qian J, Wan M, Chen X, Xu N. Comparison of Efficacy and Safety of First-Line Chemoimmunotherapy in Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 2023;2023:3836855.	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	Gao Z, Huang S, Wang S, Tang D, Xu W, Zeng R, et al. Efficacy and safety of immunochemotherapy, immunotherapy, chemotherapy, and targeted therapy as first-line treatment for advanced and metastatic esophageal cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>The Lancet Regional Health - Western Pacific</i> . 2023;38:100841.	Publikationstyp
7	Li ZC, Sun YT, Lai MY, Zhou YX, Qiu MZ. Efficacy and safety of PD-1 inhibitors combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced esophageal cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>International Immunopharmacology</i> . 2022;109:108790.	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.	Publikationstyp
9	Zhang Z, Xie C, Gao T, Yang Y, Yang Y, Zhao L. Identification on surrogating overall survival with progression-free survival of first-line immunochemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma-an exploration of surrogate endpoint. BMC Cancer. 2023;23(1):145.	Publikationstyp
10	Raymond E, Xu J, Kato K, Hubner R, Shu Y, Park SR, Kojima T, Wyrwicz LS, Tougeron D, Geboes K, VanCutsem E, PazoCid RA, Zaanen A, McLachlan S-A, Wu H, Shi J, Li L, Yan S, Yoon H. Tislelizumab (TIS) + chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) + CT in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-306. Annals of Oncology. 2024. 35:S159	Publikationstyp
11	Smyth E, Sibiga A, Coaquira CJ, Szafranski K, Craigie S, Zhan L. Systematic Literature Review (SLR) of Randomized Controlled Trials (RCTs) of Immuno-Oncology (IO) for First-Line (1L) Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) in Adult Patients. Value in Health. 2024. 27:S19	Publikationstyp
12	Zhang X-M, Yang T, Xu Y-Y, Li B-Z, Shen W, Hu W-Q, Yan C-W, ZongL. Effectiveness and tolerability of programmed cell death protein-1 inhibitor + chemotherapy compared to chemotherapy for upper gastrointestinal tract cancers. World Journal of Gastrointestinal Oncology. 2024. 16:1613	Population

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 Tislelizumab 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studientyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	NCT03430843	BeiGene. 2023 Dec 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03430843	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
139	NCT05581719	Enlivex 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 IIC2 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
151	NCT05024266	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2021 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Stage IIIA-IIIIB (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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studientyp
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	Studientyp
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	Studientyp
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	Studientyp

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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
193	NCT05638984	Fudan University. 2022 Dez 06. ClinicalTrials.gov: Low Dose Decitabine in Combination With Tirelizumab Comparison of Tirelizumab in the First-line Treatment of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05638984	Population
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 Trelizumab 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Studentyp
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studentyp
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
249	NCT06125080	Huihua X. 2023 Nov 9. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Utidelone Plus Trelizumab 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	Studentyp
253	NCT04579757	Hutchmed. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Surufatinib in Combination With Tislelizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579757	Studentyp
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	Studentyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Tislelizumab 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
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 Aoadjuvant/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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: TTFeld 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
278	NCT06284746	Lin C. 2024 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Trelizumab 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: Tiselizumab in People With Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06529523	Population
280	NCT04663035	Ming Z. 2023 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ablation Plus Tiselizumab 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
283	NCT06157996	Nanfeng Hospital SMU. 2023 Dez 06. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Plus Tiselizumab 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 Tiselizumab 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 Tiselizumab in Advanced Lung Cancer With Neuroendocrine Differentiation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06414915	Population
286	NCT06093061	National Cancer Centre. 2024 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Tiselizumab 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 Tiselizumab 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Studientyp
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studientyp
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Studententyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Immunochemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06446726	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Spatalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802876	Studientyp
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: Tislelizumab 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 Tislelizumab 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 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://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 Trial 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: Tislelizumab 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

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

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

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

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

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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Studientyp
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	Studientyp
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 Regimen 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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: Tislelizumab 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
493	NCT04730232	Tianjin Medical University Second Hospital. 2021 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab 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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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-III.A,III.B) Non-small-cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04865705	Studientyp
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Tislelizumab 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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 Immunotherapy. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studentyp
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 Tislelizumab 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	Studentyp
<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	2017-003699-30	BeiGene L. 2018 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 Adv... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003699-30	Population
565	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	Studentyp
566	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
567	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
568	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
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Studententyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05984342	Studientyp
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://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300078838	Intervention
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 tirlizumab 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
604	ChiCTR2400090146	Anhui Provincial CH. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Analysis of the safety and efficacy of oxaliplatin - Docetaxel - Tiggitto 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
607	ChiCTR2200056854	Army Medical Center of PLA. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of anlotinib combined with tirelizumab 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
633	NCT03430843	BeiGene. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430843	Population
634	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
635	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
636	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
637	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
638	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
639	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
640	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
641	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
642	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
643	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
644	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
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 with 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	EUCTR2017-003699-30-DE	BeiGene L. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Phase 3 study of Antibody BGB-A317 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003699-30-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
686	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
687	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
688	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
689	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
690	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
691	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
692	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
693	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
694	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
695	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
696	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
697	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-III B (N2) NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300069552	Studententyp
698	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
699	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
700	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	Studententyp
701	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	Studententyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
702	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
703	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
704	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
705	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
706	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
707	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
708	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
709	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
710	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
711	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
712	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
713	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
714	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
715	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
716	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
717	JPRN-jRCT2080224621	Bristol-Myers Squib. 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
718	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
719	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
720	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
721	ChiCTR2100046796	Cancer Hospital CAoMS. 2022 Jan 10. WHO ICTRP: Efficacy and safety of arterial infusion chemotherapy (TAI) combined with tirelizumab in the treatment of advanced pancreatic cancer: a prospective study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046796	Population
722	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
723	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
724	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
725	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
726	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
727	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
728	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
729	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
730	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	Studientyp
731	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
732	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
733	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
734	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
735	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
736	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
737	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
738	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
739	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
740	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
741	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
742	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
743	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
744	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
745	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
746	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
747	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
748	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
749	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
750	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
751	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
752	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
753	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
754	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
755	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
756	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
757	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
758	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
759	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
760	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
761	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
762	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
763	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
764	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
765	NCT05092217	Eye & ENT Hospital 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
766	NCT06573424	fan l. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Tisellizumab+Anlotinib VS Anlotinib for MSS-type CRC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06573424	Population
767	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
768	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
769	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
770	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
771	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
772	NCT05511623	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Sep 18. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Concurrent Chemoradiotherapy as First-line Treatment for Stage IIC2 Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05511623	Population
773	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
774	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
775	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
776	NCT05024266	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Stage IIIA-III B (N2) Lung Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05024266	Studientyp
777	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
778	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
779	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
780	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
781	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
782	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
783	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
784	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
785	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
786	NCT04996446	Fudan University. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: ALPPS Combined With Tislelizumab in Liver Malignancy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04996446	Population
787	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
788	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
789	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
790	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
791	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
792	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
793	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
794	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
795	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
796	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
797	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
798	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
799	NCT05863260	Fudan University. 2023 Mai 22. WHO ICTRP: Tislelizumab Combing Chemoradiotherapy in Recurrent Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05863260	Population
800	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
801	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
802	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
803	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
804	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
805	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
806	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
807	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
808	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
809	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
810	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
811	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
812	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
813	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
814	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
815	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
816	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
817	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
818	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
819	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
820	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
821	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
822	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
823	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
824	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
825	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
826	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
827	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
828	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
829	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
830	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
831	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
832	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
833	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
834	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
835	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
836	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
837	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
838	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
839	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
840	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
841	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
842	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
843	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
844	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
845	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
846	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
847	ChiCTR2400087226	General Hospital of Ningxia Medical University. 2024 Jul 29. WHO ICTRP: A clinical study of the use of Tirelizumab 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
848	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
849	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
850	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
851	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
852	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
853	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
854	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
855	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
856	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
857	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
858	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
859	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
860	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
861	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	Studententyp
862	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
863	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
864	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
865	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
866	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
867	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
868	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
869	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
870	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
871	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
872	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
873	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	Studientyp
874	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	Studientyp
875	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	Studientyp
876	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
877	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
878	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
879	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
880	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
881	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
882	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
883	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
884	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
885	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
886	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
887	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
888	NCT06465446	ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc.. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: A Study of IMM01 Plus Tiselizumab Versus Physician's Choice Chemotherapy in PD(L)1-refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06465446	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
889	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
890	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
891	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
892	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
893	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
894	JPRN-jRCT2031230161	IQVIA Services. 2024 Apr 23. WHO ICTRP: BGB-A317-290-LTE1. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031230161	Intervention
895	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
896	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
897	NCT06379087	Ji Y. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Radiation Therapy Followed by Tislelizumab and Anlotinib Aoadjuvant/Adjuvant Therapy for Stage II-IIIa NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06379087	Studientyp
898	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-lable clinicaltrial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056941	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
899	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
900	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	Studententyp
901	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
902	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
903	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
904	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
905	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
906	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
907	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
908	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
909	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
910	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
911	NCT06258811	Lai-ping Z. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Neoadjuvant Immunochemotherapy for LAOSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06258811	Population
912	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
913	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
914	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
915	NCT05310383	Lei L. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Tislelizumab and Radiotherapy for Recurrent Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05310383	Population
916	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
917	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
918	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
919	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
920	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
921	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
922	NCT06284746	Lin C. 2024 Mrz 11. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in the Treatment of HER-2 Negative Locally Advanced Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06284746	Population
923	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
924	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
925	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
926	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
927	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
928	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
929	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
930	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
931	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
932	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
933	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
934	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
935	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
936	NL-OMON52799	Novartis. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A Phase Ib, multicenter, open-label dose escalation and expansion platform study of select druggable combinations in adult patients with advanced or metastatic BRAF V600 colorectal cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52799	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
937	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
938	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
939	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
940	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
941	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
942	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
943	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
944	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
945	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
946	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
947	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
948	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
949	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
950	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
951	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
952	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
953	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
954	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
955	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
956	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
957	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
958	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
959	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
960	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
961	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
962	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
963	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
964	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
965	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
966	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
967	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
968	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
969	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
970	ChiCTR2300070989	Peking University Shenzhen Hospital. 2023 Jun 4. WHO ICTRP: Clinical trial of tislelizumab in neoadjuvant immunotherapy for resectable locally advanced oral squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070989	Population
971	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
972	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
973	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
974	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
975	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
976	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
977	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
978	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
979	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
980	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
981	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
982	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
983	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
984	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
985	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
986	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
987	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
988	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
989	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
990	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
991	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
992	ChiCTR2200065916	Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Safety and efficacy of chemotherapy combined with tirelizumab plus anlotinib in patients with advanced biliary tract cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065916	Population
993	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
994	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
995	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
996	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
997	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
998	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
999	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
1000	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
1001	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	Studententyp
1002	NCT05675813	Ruijin H. 2024 Jan 15. WHO ICTRP: Genotype-guided Treatment in Newly Diagnosed PTCL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05675813	Population
1003	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
1004	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
1005	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
1006	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1007	NCT05965102	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Monotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05965102	Studientyp
1008	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
1009	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
1010	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
1011	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	Studientyp
1012	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
1013	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
1014	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
1015	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
1016	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1017	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
1018	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
1019	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
1020	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
1021	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
1022	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
1023	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
1024	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1025	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
1026	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
1027	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
1028	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
1029	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
1030	NCT06469060	Shanghai CH. 2024 Jul 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant Immunochemotherapy for Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06469060	Population
1031	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
1032	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
1033	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1034	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
1035	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
1036	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
1037	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
1038	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
1039	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
1040	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
1041	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1042	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
1043	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
1044	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
1045	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
1046	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
1047	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
1048	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
1049	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	Studententyp
1050	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
1051	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1052	ChiCTR2300071346	Shengli Oilfield CH. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: A prospective, single-arm, multicenter clinical study of the chemotherapy regimen (trelizumab, zebutinib and methotrexate) in treating primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071346	Population
1053	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, Trelizumab, and Platinum-Containing Double Drugs as First-Line Treatment for Advanced Lung Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400082375	Population
1054	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
1055	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
1056	ChiCTR2300070503	Sichuan CH. 2023 Jun 4. WHO ICTRP: A Phase II Clinical Study of Preoperative Trelizumab Combined with Radiochemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070503	Intervention
1057	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
1058	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
1059	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1060	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
1061	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
1062	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
1063	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
1064	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
1065	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
1066	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
1067	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
1068	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1069	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
1070	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
1071	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
1072	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
1073	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
1074	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
1075	NCT05941338	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023 Jul 25. WHO ICTRP: Tirelizumab in Combination With Carboplatin and Albumin-binding Paclitaxel for Neoadjuvant Therapy in HNSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05941338	Population
1076	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1077	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
1078	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
1079	NCT06366945	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Trelizumab in Combination With Carboplatin and Polymeric Micellar Paclitaxel for Neoadjuvant Therapy in cN+ HNSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06366945	Population
1080	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
1081	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
1082	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
1083	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
1084	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1085	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
1086	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
1087	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
1088	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
1089	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
1090	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
1091	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
1092	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
1093	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
1094	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
1095	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1096	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
1097	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
1098	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
1099	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
1100	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
1101	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
1102	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
1103	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
1104	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
1105	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
1106	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1107	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
1108	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
1109	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
1110	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
1111	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
1112	ChiCTR2100041675	Sun Yat-Sen 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
1113	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
1114	ChiCTR2100047048	Taizhou CH. 2022 Jan 18. WHO ICTRP: Phase II single-arm clinical study of SBRT in combination with tislelizumab and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for advanced non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047048	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1115	ChiCTR2100051514	Taizhou h. 2022 Jun 20. WHO ICTRP: Single-Arm, multicenter, phase II clinical study of neoadjuvant tislelizumab combined with albumin paclitaxel cisplatin in patients with borderline resectable esophageal squamous cell carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100051514	Population
1116	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
1117	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
1118	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
1119	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
1120	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
1121	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
1122	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
1123	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1124	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
1125	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
1126	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
1127	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
1128	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
1129	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
1130	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 trelizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063134	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1131	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
1132	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
1133	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
1134	ChiCTR2100049693	The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2022 Apr 19. 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=ChiCTR2100049693	Studententyp
1135	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
1136	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1137	ChiCTR2200067043	The First Affiliated Hospital of Naval Medical University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Multi-center clinical study of tislelizumab and axitinib combined with stereotactic radiotherapy SBRT in the treatment of oligometastatic advanced renal carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200067043	Population
1138	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
1139	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 sigglio in the first-line treatment of advanced pancreatic cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054256	Population
1140	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
1141	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
1142	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
1143	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1144	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
1145	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
1146	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
1147	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
1148	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
1149	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
1150	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
1151	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
1152	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1153	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
1154	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
1155	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
1156	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
1157	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
1158	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
1159	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
1160	NCT05291052	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: Tisleizumab 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
1161	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	Studententyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1162	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
1163	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
1164	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
1165	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
1166	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
1167	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
1168	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
1169	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1170	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
1171	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
1172	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
1173	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
1174	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 tislelizumab 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
1175	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
1176	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1177	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 tirelizumab combined with gemcitabine and albumin paclitaxel in the treatment of borderline resectable pancreatic cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063680	Population
1178	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
1179	ChiCTR2300078941	The Second People's Hospital of Neijiang. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Tirelizumab combined with GP induction chemotherapy, sequential concurrent radiotherapy and chemotherapy, followed by tirelizumab 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
1180	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
1181	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
1182	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
1183	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1184	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
1185	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
1186	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
1187	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
1188	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
1189	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
1190	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
1191	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
1192	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1193	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
1194	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
1195	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
1196	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
1197	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
1198	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
1199	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
1200	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
1201	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1202	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
1203	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
1204	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
1205	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
1206	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
1207	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
1208	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
1209	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
1210	CTIS2024-516443-57-00	UNICANCER. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: Testing immunotherapy for patients with liver cancer and moderately altered liver functions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516443-57-00	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1211	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
1212	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
1213	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
1214	NCT05627115	University College L. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: Response Adapted Incorporation of Tislelizumab Into the Front-line Treatment of Older Patients With Hodgkin LYmphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05627115	Population
1215	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
1216	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
1217	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
1218	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
1219	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
1220	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1221	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
1222	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
1223	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
1224	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
1225	NCT05516589	West CH. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Neoadjuvant Chemotherapy, Tislelizumab With Afatinib for HNSCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05516589	Population
1226	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
1227	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
1228	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
1229	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
1230	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1231	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
1232	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
1233	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
1234	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
1235	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
1236	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1237	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
1238	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
1239	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
1240	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
1241	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
1242	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
1243	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
1244	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
1245	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
1246	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1247	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
1248	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
1249	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
1250	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
1251	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
1252	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
1253	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
1254	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
1255	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1256	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
1257	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
1258	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
1259	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
1260	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
1261	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
1262	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
1263	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
1264	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1265	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
1266	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
1267	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	Studententyp
1268	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
1269	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
1270	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
1271	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
1272	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
1273	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
1274	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1275	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
1276	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
1277	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
1278	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
1279	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
1280	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
1281	NCT05245760	Zhonglin H. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: ChemoRadiation And Tislelizumab for Esophageal/EGJ Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05245760	Studientyp
1282	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
1283	ChiCTR2400083699	Zhongnan Hospital Affiliated to Wuhan University. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: The Efficacy and Safety of Utidelone combined with Tirelizumab 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1284	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
1285	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
1286	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
1287	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
1288	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
1289	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
1290	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	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1291	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
1292	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
1293	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	Studientyp
1294	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
1295	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
1296	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
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 4-73 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 4-73 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BGB-A317-306

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie BGB-A317-306 (RATIONALE 306) war eine globale randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.</p> <p>Hypothesen:</p> <p>Der primäre Endpunkt OS wurde anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests zwischen dem Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und dem Placebo + Chemotherapie-Studienarm verglichen. Hierzu wurde die folgende Null- bzw. Alternativhypothese festgelegt:</p> <p>H_0: OS im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm \leq OS im Placebo + Chemotherapie-Studienarm</p> <p>H_a: OS im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm $>$ OS im Placebo + Chemotherapie-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"> • Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt) • Definitive Vortherapie (Ja vs. nein) • ICC-Option (Platin mit Fluoropyrimidin vs. Platin mit Paclitaxel) <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Design: zweiarmig, parallel, placebokontrolliert</p> <p>Studienablauf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening: bis zu 28 Tage vor Randomisierung • Behandlung: 3-Wochen-Zyklus bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder dem Widerruf der Einverständniserklärung, je nachdem, was zuerst eintraf. Die Platinbehandlung konnte nach 6 Zyklen, gemäß den Präferenzen des Studienorts oder des Prüfarztes oder gemäß des Standardverfahrens beendet werden. Nach Beenden der Platinbehandlung konnte, wenn angemessen, weiterhin ein Nichtplatinmedikament (Fluoropyrimidin oder Paclitaxel) nach regulärem Schema verwendet werden. Patienten beider Studienarme konnten über die durch den Prüfarzt bewertete und nach RECIST v1.1 definierte Krankheitsprogression hinaus behandelt werden. Voraussetzung war, dass der Patient einen durch den Prüfarzt bewerteten Vorteil hatte und das Studienmedikament vertrug.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Safety Follow-Up: Die Visite nach Studienende und die Safety Follow-Up Visite konnten kombiniert werden. Beide Visiten wurden durchgeführt, sobald der Prüfarzt entschieden hatte, dass Tislelizumab oder Placebo mit Chemotherapie nicht länger verwendet werden. Die Visite sollte 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (Tislelizumab/Placebo oder Chemotherapie) oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, erfolgen. Zusätzlich sollten nach 60 und 90 Tagen (± 14 Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments (inkl. Chemotherapie) Telefonkontakte mit den Patienten durchgeführt werden, um immunvermittelte UE und Begleitmedikationen (wenn angemessen, d. h. mit einem immunvermittelten UE assoziiert oder eine neue Krebstherapie) zu bewerten. Dies war ungeachtet des Beginns einer neuen Krebstherapie. Wurde durch den Patienten über den Verdacht auf ein immunvermitteltes UE im telefonischen Follow-Up Kontakt berichtet, sollte der Prüfarzt, falls eine weitere Untersuchung erforderlich war, eine außerplanmäßige Visite vereinbaren. Patienten, die Paclitaxel erhielten, sollten ein Follow-Up für 180 Tage nach der letzten Dosis erhalten. Frauen im gebärfähigen Alter wurden für 180 Tage nach Studienende (inkl. Chemotherapie) auf eine Schwangerschaft überwacht. • Survival Follow-Up: Bei Patienten, die das Studienmedikament aus anderen Gründen als dem radiografisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung (z. B. Toxizität) absetzten, wurde weiterhin eine Untersuchung bis zur radiografisch bestätigten Krankheitsprogression, Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up oder Tod oder bis zur Beendigung der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat, durchgeführt. Informationen zum Überleben und zur weiteren Krebstherapie wurden bei Patienten, die die Studienmedikation abgesetzt hatten über Telefonanrufe, Krankenakten der Patienten und/oder Klinikbesuche für mindestens 3 Monate (± 14 Tage) oder regelmäßiger erhoben. Dadurch konnte die Datenerfassung nach der Safety Follow-Up Visite oder durch den Sponsor bis zum Tod, Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienabschluss durchgeführt werden. Ein bestätigtes Lost to Follow-Up war definiert als ≥ 3 aufeinanderfolgende erfolglose Kontaktversuche, von denen zwei ≥ 1 Monat auseinander lagen, durch ≥ 2 verschiedene Dokumentationsmethoden. Zum Zeitpunkt des Schließens eines Studienorts wurde ein zusätzlicher finaler Versuch zur Kontaktierung der Lost to Follow-Up Patienten unternommen und dokumentiert, um ein Lost to Follow-Up zu bestätigen. <p>Studienorganisation: multizentrisch Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment v1.0: 19.09.2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen vor Studienbeginn <p>Amendment v2.0: 15.08.2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ergänzt, dass Patienten während des Screenings einen Lungenfunktionstest machen müssen, damit die Patientensicherheit erhöht wird. • Die Behandlungsdauer wurde auf 24 Monate gesetzt und die Option einer Weiterbehandlung nach 24 Monaten ergänzt. • Bezüglich Rekrutierung japanischer Patienten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Anzahl der japanischen Studienorte wurde gelöscht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Die Details über die dosislimitierende Toxizität wurden verdeutlicht. • Es wurde ergänzt, dass Patienten mit einer Adenokarzinom-Differenzierung von < 5 % der vitalen Tumorprobe eingeschlossen werden können. • Bei den Einschlusskriterien wurde ergänzt, dass Patienten mit neu diagnostiziertem Stadium IV eines nicht resezierbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus oder Patienten mit einer nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Erkrankung ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten haben müssen, wenn eine vorherige neoadjuvante/adjuvante platinbasierte Chemotherapie stattfand. • Bei Frauen im gebärfähigen Alter wurde als Einschlusskriterium ergänzt, dass diese bereit sein müssen eine hochwirksame Empfängnisverhütung während der Studiendauer (gemäß Verhütungsrichtlinien), ≥ 120 Tage nach der letzten Dosis Tislelizumab oder ≥ 180 Tage nach der letzten Chemotherapie anzuwenden und zudem der negative Schwangerschaftstest nur noch mit einer Serumprobe, anstatt mit einer Urin- oder Serumprobe, nachgewiesen werden muss. • Das japanische Chemotherapie-Regimen wurde verdeutlicht. • Es wurde verdeutlicht, dass Oxaliplatin in Taiwan nicht zur Erstlinienbehandlung beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zugelassen ist. • Für die Berechnungen der ersten und folgenden Dosen von 5-FU, Platin und Paclitaxel wurde geändert, dass anstelle der Körperoberfläche das Körpergewicht als Kriterium herangezogen wird. Zudem wurde ergänzt, dass eine Neuberechnung der Dosis bei einer Körpergewichtsänderung von ≥ 10 % im Vergleich zum Ausgangswert vorgenommen werden muss. • Bezüglich der Dosisverzögerung oder Modifikation wurden Leitfäden zur Toxizität von Chemotherapie und Tislelizumab/Placebo ergänzt. • Bezüglich der Dosisverzögerung, Unterbrechung oder Modifikation der Chemotherapie wurden Leitfäden zur Dosisanpassung der Chemotherapie aktualisiert. Zudem wurde eine Tabelle zur Dosisreduktion der Chemotherapie ergänzt und ein Symbol in der Tabelle „Paclitaxel Dose Modification For Hepatic Impairment“ korrigiert. • Bei den zulässigen Begleitmedikationen wurde die Behandlungsoption für Patienten mit aktiver Hepatitis B gemäß lokalen Leitlinien/klinischer Praxis ergänzt. Zudem wurde die Limitierung der Bisphosphonate gelöscht. • Bezüglich möglicher Wechselwirkungen der Studienmedikamente mit Begleitmedikationen wurde das mögliche Risiko von ototoxischen Medizinprodukten zu Cisplatin ergänzt. Zudem wurden die SmPC (Summary of Product Characteristics) von Cisplatin, Oxaliplatin, 5-FU, Capecitabin und Paclitaxel für Prüfärzte ergänzt. • Beim Abschnitt über das Testen auf Hepatitis B und C wurde das Hepatitis B Testverfahren verdeutlicht und die HBV Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) und HCV Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA) Testverfahren umformuliert. • Bei den komparatorassoziierten Risiken wurde das Vermeiden einer Ultraviolett (UV)-Lichtbelastung für Patienten, welche Capecitabin oder 5-FU erhielten, ergänzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Im Anhang über den Plan der Events wurde das Testen auf Pharmakokinetik (PK) und Anti-Drug-Antikörper bei der Visite nach Studienende/Safety Follow-Up ergänzt. Zudem wurden einige Fußnoten aufgrund der Anpassungen gelöscht. • Im Anhang über die klinische Laborbewertung wurde folgendes geändert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumchemie: Magnesium wurde hinzugefügt, es wurde die Anfrage auf Lipase und Amylase modifiziert, korrigiertes Calcium wurde zu Gesamtcalcium geändert mit Einfügen der entsprechenden Formel ○ Urinanalyse: Urea wurde entfernt <p>Amendment v3.0: 25.05.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Stichprobengröße wurde angepasst und der Inhalt für die Berücksichtigung des Stichprobenumfangs wurden überarbeitet. <p>Amendment v4.0: 30.04.2021</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einige primäre und sekundäre Endpunkte wurden aktualisiert (siehe Item 6b). Um konsistent mit den Änderungen zu sein, wurde der entsprechende Inhalt der aktualisierten Endpunkte überarbeitet. • Der Zeitpunkt zur Durchführung der Interimsanalyse wurde auf ungefähr 423 Todesfälle (87 % der Zielzahl der OS Events) in beiden Studienarmen angepasst, was nach ungefähr 33 Monaten erwartet wurde. Der Zeitpunkt der finalen Analyse des OS wurde auf 488 Todesfälle angepasst.
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> <ol style="list-style-type: none"> 1. In der Lage sein schriftliche Einverständniserklärung zu erteilen und konnte die Anforderungen der Studie sowie den Zeitplan der Untersuchungen verstehen und der Einhaltung zustimmen 2. Alter ≥ 18 Jahre am Tag der Unterschrift der Einverständniserklärung (oder das nach örtlichen Vorschriften zulässige Alter) 3. Pathologisch (histologisch) bestätigte Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus <u>Anmerkung:</u> Patienten mit Adenokarzinom-Differenzierung $< 5\%$ der vitalen Tumorprobe waren geeignet. 4. Stadium IV eines nicht resezierbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus als Erstdiagnose ODER eine nicht resezierbare, lokal fortgeschrittene, rezidivierende oder metastasierte Erkrankung (gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. Edition), wenn vorher eine neoadjuvant/adjuvante Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie stattfand, war ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten notwendig 5. Messbare oder bewertbare Erkrankung definiert nach RECIST v1.1 <u>Anmerkung:</u> Die ausgewählte(n) Zielläsion(en) innerhalb des Felds einer vorherigen Lokalbehandlung waren anschließend gemäß RECIST v1.1 fortgeschritten 6. ECOG-PS ≤ 1 7. Adäquate Organfunktion angezeigt durch folgende Laborwerte ≤ 14 Tage vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mussten folgende Laborwerte aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophile Count, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ Hämoglobin $\geq 90 \text{ g/l}$ <p><u>Anmerkung:</u> Patienten durften keine Transfusion oder Wachstumsfaktoren ≤ 14 Tage vor Probenentnahme für die Bestimmung der Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin, die unterhalb der in der Studie erforderten Werte lagen, erhalten haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkreatin $\leq 1,5 \text{ mg/100 ml}$ (äquivalent $130 \mu\text{mol/l}$) • Gesamtbilirubin im Serum $\leq 1,5 \times$ obere Grenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) (Gesamtbilirubin musste $< 3 \times$ ULN bei Patienten mit Gilbert-Syndrom sein) • Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 3 \times$ ULN oder AST und ALT $\leq 5 \times$ ULN bei Patienten mit Lebermetastasen <p>8. Es war eine frisch entnommene oder aufbewahrte Gewebeprobe vom Patienten für die Biomarkeruntersuchung verfügbar.</p> <p>9. Frauen im gebärfähigen Alter mussten bereit sein, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer (in Übereinstimmung mit den Verhütungsrichtlinien), ≥ 120 Tage nach der letzten Dosis von Tislelizumab und ≥ 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapie anzuwenden und mussten einen negativen Serumschwangerschaftstest ≤ 7 Tage vor der Randomisierung haben.</p> <p>10. Nicht sterile Männer mussten bereit sein, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung während der gesamten Studiendauer, ≥ 120 Tage nach der letzten Dosis von Tislelizumab und für ≥ 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapie anzuwenden.</p> <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 protokollspezifischen Chemotherapie-Dublette 2. Vorherige systemische Behandlung eines nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus <u>Anmerkung:</u> Patienten mit vorheriger systemisch gleichzeitiger Chemotherapie begleitend zu einer Strahlenchemotherapie waren geeignet. 3. Palliative Strahlenbehandlung gegen das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus innerhalb von 4 Wochen vor der Einleitung der Studienbehandlung 4. Patienten mit Nachweis auf Fisteln (entweder ösophageal/bronchial oder ösophageal/Aorta) 5. Unkontrollierbarer Pleuraerguss, perikardialer Erguss oder Aszites, welche eine regelmäßige Drainage oder medizinischen Eingriff (klinisch signifikant rezidivierend, welches einen zusätzlichen Eingriff innerhalb von 2 Wochen nach dem Eingriff benötigt) erfordern 6. Nachweis einer kompletten ösophagealen Blockierung, die nicht zugänglich für eine Behandlung ist 7. Vorgegangene zielgerichtete Therapien gegen PD-1, PD-L1 oder PD-L2 8. Aktive leptomeningeale Erkrankung oder unkontrollierte Gehirnetastasen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit zuvor behandelten und zum Zeitpunkt des Screenings stabilen Metastasen des Zentrales Nervensystem (ZNS) waren geeignet, vorausgesetzt sie erfüllten folgende Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gehirnbildgebung zum Zeitpunkt des Screenings zeigte keinen Nachweis einer vorläufigen Krankheitsprogression, eine klinische Stabilität für mindestens 2 Wochen und keinen Hinweis auf neue Gehirnetastasen ○ Hatten messbare und/oder bewertbare Erkrankungen außerhalb des ZNS ○ Kein aktueller Bedarf an Kortikosteroiden als Therapie einer ZNS-Erkrankung; ohne Steroide 3 Tage vor der Randomisierung; Antikonvulsiva als stabile Dosis waren erlaubt ○ Keine stereotaktische Strahlung oder Ganzhirnbestrahlung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung • Patienten mit neuen asymptomatischen ZNS-Metastasen, welche durch den Scan beim Screening entdeckt wurden, mussten eine Strahlentherapie und/oder einen Eingriff für ZNS-Metastasen erhalten und mussten die Kortikosteroid-Behandlung abgeschlossen haben. <ul style="list-style-type: none"> ○ Diese Patienten konnten geeignet sein, wenn alle anderen Kriterien inkl. derer für Patienten mit einer Vorgeschichte an Hirnmetastasen erfüllt waren. <p style="margin-left: 20px;"><u>Anmerkung:</u> Dieses Ausschlusskriterium wurde mit Version 3.0 gelöscht.</p> <p>9. Aktive Autoimmunerkrankungen oder Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen, welche rezidivierend sein könnten <u>Anmerkung:</u> Patienten mit folgenden Erkrankungen waren nicht ausgeschlossen und konnten weiter gescreent werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrollierter Diabetes mellitus Typ 1 • Hypothyreose (vorausgesetzt sie konnte nur durch Hormonersatztherapie behandelt werden) • Kontrollierte Zöliakie • Hauterkrankungen, die keine systemische Behandlung erforderten (z. B. Vitiligo, Psoriasis, Alopezie) • Andere Erkrankungen, die ohne äußere Faktoren voraussichtlich nicht wieder auftreten werden <p>10. Jegliche aktive bösartige Erkrankung ≤ 2 Jahre vor Randomisierung, außer des in dieser Studie untersuchten spezifischen Karzinoms und jegliches rezidivierende Karzinom, welches kurativ behandelt wurde (z. B. reseziertes Basal- oder Plattenepithel-Haut-Karzinom, oberflächliches Blasenkarzinom, in situ Karzinom des Gebärmutterhalses oder der Brust)</p> <p>11. Jeglicher Zustand, der eine systemische Behandlung entweder mit Kortikosteroiden (> 10 mg täglichem Prednison oder Äquivalenten) oder andere immunsuppressive Medikamente ≤ 14 Tage vor Randomisierung erforderte <u>Anmerkung:</u> Patienten, die zurzeit oder zuvor mit folgenden Steroidregimen behandelt wurden, waren nicht ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebennierensatzsteroide (Dosis ≤ 10 mg täglichem Prednison oder Äquivalente) • Topische, okuläre, intraartikuläre, intranasale oder inhalative Kortikosteroide mit minimaler systemischer Absorption • Kurze Behandlung (≤ 7 Tage) mit Kortikosteroiden zur Prophylaxe (z. B. für Kontrastmittelallergie) oder zur Behandlung nicht-autoimmuner Zustände (z. B. verzögerte Hypersensitivitätsreaktion durch Kontaktallergene)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung, nicht-infektiöser Pneumonitis oder unkontrollierten Lungenerkrankung inkl. Lungenfibrose, akute Lungenerkrankungen, etc.</p> <p>13. Mit Infektionen (einschließlich Tuberkuloseinfektion, etc.), die eine systemische antibakterielle, antimykotische oder antivirale Therapie innerhalb 14 Tage vor Randomisierung erforderten <u>Anmerkung:</u> Antivirale Behandlungen bei Patienten mit chronischen Infektionen mit HBV oder HCV waren erlaubt.</p> <p>14. Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit HIV</p> <p>15. Jegliche Operation mit Allgemeinanästhesie ≤ 28 Tage vor Randomisierung</p> <p>16. Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder Organtransplantation</p> <p>17. Jegliche der folgenden kardiovaskulären Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzschmerzen definiert als mäßige Schmerzen, die instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken, ≤ 28 Tage vor Randomisierung • Lungenembolie ≤ 28 Tage vor Randomisierung • Jegliche Vorgeschichte eines akuten Myokardinfarkts ≤ 6 Monate vor Randomisierung • Jegliche Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association Klassifikation III oder IV ≤ 6 Monate vor Randomisierung • Jegliches Ereignis einer ventrikulären Arrhythmie von \geq Schweregrad 2 ≤ 6 Monate vor Randomisierung • Jegliche Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Unfalls ≤ 6 Monate vor Randomisierung • Unkontrollierter Bluthochdruck: systolischer Druck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Druck ≥ 100 mmHg trotz Bluthochdruckmedikation ≤ 28 Tage vor Randomisierung • Jegliche Episode einer Synkope oder eines Krampfanfalls ≤ 28 Tage vor Randomisierung <p>18. Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf andere monoklonale Antikörper</p> <p>19. Hat chinesische pflanzliche Arzneimittel oder chinesische Patentarzneimittel zur Krebsbekämpfung innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments erhalten</p> <p>20. Hat einen Lebendimpfstoff ≤ 4 Wochen vor Randomisierung erhalten <u>Anmerkung:</u> Saisonale Influenzavakzine sind im Allgemeinen inaktivierte Vakzine und waren erlaubt. Intranasale Vakzine sind Lebendvakzine und waren nicht erlaubt.</p> <p>21. Grunderkrankungen (einschließlich Laboranomalien) oder Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit, welcher nachteilig für die Verabreichung der Studienmedikation war oder die Erklärung der Medikamententoxizität oder UE beeinflussen oder die Einhaltung der Studiendurchführung beeinträchtigen könnte</p> <p>22. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie</p> <p>23. Ungewollter Gewichtsverlust ≥ 5 % innerhalb eines Monats vor Randomisierung oder Nutritional Risk Index (NRI) $< 83,5$ nach Maßgabe des Prüfarztes</p> <p>24. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>25. Patienten, die Chemotherapie-Dublette C (Platin und Paclitaxel) erhalten, durften zu Behandlungsbeginn keine periphere Neuropathie \geq Grad 2 haben</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>26. Bei unkontrolliertem Diabetes oder > Grad 1 Labortestabnormalien von Kalium, Natrium oder korrigiertem Calcium trotz Standardmedikationsmanagement oder ≥ Grad 3 einer Hypoalbuminämie ≤ 14 Tage vor Randomisierung</p> <p>27. Jegliche Chemotherapie, Immuntherapie (z. B. Interleukin, Interferon, Thymoxin, etc.) oder andere Untersuchungstherapien innerhalb von 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer war) vor der erstmaligen Verabreichung des Studienmedikaments</p> <p>28. 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 und spezifische Laboranomalien)</p> <p>29. Lokal fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom, welches resezierbar oder potenziell kurativ durch Strahlentherapie nach Maßgabe des Prüfarztes war</p> <p>30. Patienten mit nicht behandelten chronischen Hepatitis B oder chronische HBV-Träger mit HBV DNA ≥ 500 IU/ml oder Patienten mit aktivem HCV</p> <p><u>Anmerkung:</u> Patienten, die inaktive Träger waren oder mit behandelten und stabilen Hepatitis B (nachweisbares B Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen, HBsAg), HBV DNA < 500 IU/ml) und Patienten mit nicht aktiven Hepatitis C konnten eingeschlossen werden. Prophylaktische antivirale Behandlung sollte nach lokalen Leitlinien erfolgen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Ort der Studiendurchführung: Die Studie wurde an 162 Studienzentren in 16 Ländern/Regionen weltweit durchgeführt. Patienten aus Asien (Taiwan, Japan, Korea, China), Europa (Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich (United Kingdom, UK), Nordamerika (Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America, USA)) und Ozeanien (Australien) nahmen an der Studie teil.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg Tislelizumab als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit einer der drei folgenden Chemotherapien nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> ○ 60 – 80 mg/m² KOF Cisplatin <u>oder</u> 130 mg/m² KOF Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 750 – 800 mg/m² KOF 5-FU als i. v. Infusion an Tag 1 – 5 eines jeden 3-Wochen-Zyklus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 60 – 80 mg/m² KOF Cisplatin <u>oder</u> 130 mg/m² KOF Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 1000 mg/m² KOF Capecitabin als orale Verabreichung zweimal täglich an Tag 1 – 4 eines jeden 3-Wochen-Zyklus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 60 – 80 mg/m² KOF Cisplatin <u>oder</u> 130 mg/m² KOF Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 oder 2 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 175 mg/m² KOF Paclitaxel als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus <p>Placebo + Chemotherapie-Studienarm:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Entsprechendes Placebo (sterile isotonische Lösung) als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit einer der drei folgenden Chemotherapien nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> ○ 60 – 80 mg/m² KOF Cisplatin <u>oder</u> 130 mg/m² KOF Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 750 – 800 mg/m² KOF 5-FU als i. v. Infusion an Tag 1 – 5 eines jeden 3-Wochen-Zyklus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 60 – 80 mg/m² KOF Cisplatin <u>oder</u> 130 mg/m² KOF Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 1000 mg/m² KOF Capecitabin als orale Verabreichung zweimal täglich an Tag 1 – 4 eines jeden 3-Wochen-Zyklus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 60 – 80 mg/m² KOF Cisplatin <u>oder</u> 130 mg/m² KOF Oxaliplatin als i. v. Infusion an Tag 1 oder 2 eines jeden 3-Wochen-Zyklus in Kombination mit 175 mg/m² KOF Paclitaxel als i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus <p><u>Auf beide Studienarme zutreffend:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Platinbehandlung konnte nach 6 Zyklen, je nach Präferenz des Studienorts oder des Prüfarztes oder gemäß dem Standardverfahren beendet werden. Nach Beenden der Platinbehandlung konnte ein Nichtplatinmedikament (Fluoropyrimidin oder Paclitaxel) nach regulärem Schema verwendet werden. • Je nach Studienort oder Präferenz des Prüfarztes oder gemäß des vor Randomisierung festgelegten Standardverfahrens, konnte das Platinmedikament entweder Cisplatin oder Oxaliplatin sein (Ausnahmen waren China, Taiwan, Japan und Länder, in denen eine Oxaliplatin Substitution nicht erlaubt war). • Capecitabin wurde jeweils morgens und abends durch den Patienten selbst eingenommen. • Für Chemotherapie-Dublette Cisplatin/Oxaliplatin + Paclitaxel galt, dass Cisplatin an den Tagen 1 oder 2 oder in drei Dosen an den Tagen 1, 2 und 3, abhängig von den lokalen Richtlinien, verabreicht werden konnte. Die Gesamtdosis musste zwischen 60 – 80 mg/m² KOF pro Zyklus liegen. <p>Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression (bewertet durch den Prüfarzt mittels RECIST v1.1), nicht tolerierbarer Toxizität oder dem Widerruf der Einverständniserklärung, je nachdem, was zuerst eintraf, durchgeführt.</p> <p>Patienten konnten die Behandlung fortsetzen, wenn eine Pseudoprogression vermutet wurde und/oder es eine begründete Vermutung gab, dass der Patient einen Vorteil durch die Studienmedikation gemäß den RECIST v1.1 Kriterien zur progressiven Erkrankung hatte und alle folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abwesenheit klinischer Symptome und Anzeichen einer Krankheitsprogression (inkl. klinisch relevante verschlechterte Laborwerte) • Stabiler ECOG-PS ≤ 1 • Keine rasche Krankheitsprogression oder progressive Tumoren an anatomisch kritischen Stellen (z. B. Wirbelsäulenkompression) mit dringender alternativer medizinischer Intervention

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Prüfarzte mussten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Behandlung über die radiologische Krankheitsprogression hinaus erhalten und die Patienten darüber informieren, dass dies nicht als Standardkrebsbehandlung erachtet wird. <p>Therapieabbruch:</p> <p>Patienten hatten das Recht jederzeit aus jedem Grund die Studienbehandlung abzubrechen. Des Weiteren hatte der Prüfarzt jederzeit das Recht bei einem Patienten die Studienbehandlung abzubrechen. Mögliche Gründe (jedoch nicht darauf beschränkt) waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf über die Studienbehandlung durch den Patienten • Schwangerschaft • Jeglicher medizinische Zustand, welcher nach Sicht des Prüfarztes oder Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährdete, sollte dieser die Studienbehandlung fortsetzen • Zeitgleiche antineoplastische Therapie (d. h. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie oder Standard- oder Untersuchungswirkstoff (inkl. chinesische pflanzliche Arzneimittel oder chinesische Patentarzneimittel) zur Krebsbehandlung) • Non-Compliance des Patienten <p>Zudem war ein vorzeitiger Therapieabbruch aus folgenden Gründen (jedoch nicht darauf beschränkt) möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung des Patienten • Tod des Patienten • Lost to Follow-Up des Patienten • Erfüllen aller Studienuntersuchungen des Patienten • Auftreten oder Schweregrad eines UE in dieser oder einer anderen Studie deutet auf ein mögliches Gesundheitsrisiko für Patienten hin • Einschluss von Patienten insgesamt nicht befriedigend
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>Sekundäre Endpunkte</p> <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. <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>OS in der PD-L1-Expression $\geq 10\%$ Subgruppe</p> <p>Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definiert als die Zeit der ersten Bestimmung des objektiven Ansprechens bis zur ersten Dokumentation der Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 oder dem 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"> • Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) – definiert als der Anteil der Patienten, dessen BOR eine CR und eine PR ist und ein SD, bewertet durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 • PFS, ORR, DOR und DCR bewertet durch verblindetes unabhängiges Review-Komitee (Blinded Independent Review Committee, BIRC) gemäß RECIST v1.1 • PFS nach Folgelinientherapie (PFS2) – definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur objektiven Krankheitsprogression nach nächster Linienbehandlung oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintritt • Untersuchung von Biomarkern, einschließlich, aber nicht beschränkt auf PD-L1-Expression, Genexpressionsprofil (GEP), tumorinfiltrierende Lymphozyten (TIL), Tumormutationsprofil/Tumormutationslast (Tumor Mutation Burden, TMB)/ Hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-High) Status in Tumorgewebe und/oder Blutproben vor und nach Studienbehandlung und/oder bei PD/Wiederauftreten und die Assoziation zwischen diesen Biomarkern mit der klinischen Wirksamkeit, dem Krankheitsstatus und der Resistenz • Bewertung der PK von Tislelizumab bei Verabreichung mit Chemotherapie • Bewertung der Immunogenität von Tislelizumab zur Bestimmung des Auftretens von Anti-Drug-Antikörper
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Anstelle der beiden primären Endpunkte OS und PFS, wurde nur noch das OS als primärer Endpunkt erfasst. • PFS (bewertet durch BIRC) wurde als dualer primärer Endpunkt entfernt und als explorativer Endpunkt aufgenommen. Diese Änderung basierte auf kürzlich veröffentlichten Daten, welche zeigten, dass die Erstlinienbehandlung des Ösophaguskarzinoms mit Anti-PD-1 eine statistisch signifikante und klinisch bedeutende Verbesserung des OS hervorrief. Das verbesserte PFS um 0,5 Monate, welches durch den Prüfarzt untersucht wurde, wurde als nicht ausreichend angesehen, um PFS als Surrogatendpunkt zum OS anzusehen. • ORR und DOR, welche durch BIRC bewertet werden, wurden von den sekundären zu den explorativen Endpunkten verschoben, um die Bewertung durch BIRC mit dem PFS (bewertet durch BIRC) konsistent zu halten. • Zudem wurde folgendes sekundäres Ziel ergänzt, um die Wirksamkeit in der wichtigen Untergruppe (PD-L1-Expression $\geq 10\%$) zu untersuchen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Untersuchung und Vergleich der Wirksamkeit von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie mit der Wirksamkeit von Placebo in Kombination mit Chemotherapie als Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen, rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus gemessen anhand des OS in der PD-L1-Expression $\geq 10\%$ Subgruppe. Die PD-L1-Expression wird durch das VENTANA PD-L1 (SP263) Assay mittels des TAP-Scores bewertet. TAP-Score ist der Gesamtprozentsatz an Fläche mit PD-L1-positiven Tumorzellen und tumorassoziierenden Immunzellen im Verhältnis zur Gesamtfläche des Tumors. • OS in der PD-L1-Expression $\geq 10\%$ Subgruppe wurde als sekundärer Endpunkt ergänzt. • Bei der Wirksamkeitsanalyse ergab sich folgende Änderung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der primäre Endpunkt OS im ITT-Analyseset wird bei einem einseitigen $\alpha = 0,025$ getestet. ○ Durch Nutzen des grafischen Ansatzes von Bretz et al. 2009 (83): Falls die Nullhypothese des OS im ITT-Analyseset abgelehnt wird, wird das korrespondierende α auf die Hypothesentests der sekundären Endpunkte PFS (gemäß Prüfarzt im ITT-Analyseset), ORR (gemäß Prüfarzt im ITT-Analyseset), OS (TAP-Score $\geq 10\%$ Subgruppe) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset) verschoben, welche sequenziell getestet werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der ursprünglichen Stichprobengröße basierte auf der primären Wirksamkeitsanalyse des PFS und OS im Vergleich zwischen den Studienarmen Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie im ITT-Analyseset. Der Typ I Fehler war durch die initiale Zusammenstellung eines einseitigen $\alpha = 0,005$ für die PFS-Hypothese und $0,02$ für die OS-Hypothese streng kontrolliert. HR für PFS und OS wurden als $0,62$ bzw. $0,73$ angenommen mit einem medianen PFS von 5 Monaten und OS von 9 Monaten im Komparator-Studienarm. Insgesamt konnten 480 Patienten über einen Zeitraum von 17 Monaten im Verhältnis 1:1 eingeschlossen werden (1. Monat: 10 Patienten/Monat, 2. Monat: 30 Patienten/Monat; folgende 15 Monate: 30 Patienten/Monat). Ungefähr 319 PFS-Events waren in der PFS-Hypothese auf Basis eines einseitigen $\alpha = 0,005$ mit einer Teststärke von 90% geplant. Ein Gruppen-Sequentialtest des OS wurde durchgeführt. Die Interimsanalyse war nach Eintreten von ungefähr 87% der gesamt geplanten Todesfälle (423) geplant. Die finale Analyse des OS war nach Eintreten von ungefähr 488 Todesfällen geplant. Die Berechnung der Stichprobengröße des OS basierte auf einer gesamten Teststärke von 82% und einem einseitigen $\alpha = 0,02$.</p> <p>Die Fallzahl wurde mit Amendment v3.0 des Studienprotokolls angepasst (siehe Item 3b).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse:</p> <p>Es gab eine Interimsanalyse zum Zeitpunkt als 422 Todesfälle (87 % der Zielpopulation der OS-Events) in beiden Studienarmen beobachtet wurden. Die Interimsanalyse wurde durch einen unabhängigen, für den Sponsor externen, Statistiker durchgeführt. Der Statistiker arbeitete mit dem verblindeten Statistiker der Studie zusammen, um statistische Ergebnisse dem IDMC zur Verfügung zu stellen und um durch das IDMC erfragte Ad hoc-Analysen durchzuführen. Ziel der Interimsanalyse war es die Studie frühzeitig hinsichtlich der Wirksamkeit zu beenden, falls es überzeugende Beweise eines herausragenden Vorteils des OS gab.</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 in dieser oder einer anderen Studie deutet auf ein mögliches Gesundheitsrisiko für Patienten hin • Einschluss 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"> ○ Geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt) ○ Definitive Vortherapie (Ja vs. nein) ○ ICC-Option (Platin mit Fluoropyrimidin vs. Platin mit Paclitaxel) <p>Die Chemotherapie wurde vor Randomisierung durch den Prüfarzt bestimmt.</p>
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 Art der Behandlung war verblindet und somit war die Geheimhaltung der Behandlungsfolge gewährleistet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Patientenummer 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) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet Die Verblindung bezog sich auf die Verabreichung von Tislelizumab und Placebo (siehe Item 11b).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die verwendeten Einmalflaschen, Verschluss der Einmalflaschen und die Umverpackung von Tislelizumab und Placebo waren identisch. Zudem befanden sich in den Einmalflaschen mit Tislelizumab und Placebo jeweils 10 ml isotonische Lösung. Beide Studienmedikamente mussten unter denselben Temperaturen und geschützt vor Licht gelagert werden. Die Verabreichung von Tislelizumab und Placebo war identisch.
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 ihres randomisierten Studienarms ausgewertet. Das ITT-Analyseset stellte die primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsanalysen dar. Das Safety-Analyseset beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es stellte die primäre Analysepopulation der Sicherheitsanalysen dar. Das PK-Analyseset beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tislelizumab protokollgemäß erhalten hatten und für die PK-Daten nach Gabe von Tislelizumab verfügbar waren. Das Anti-Drug-Antikörper-Analyseset beinhaltet alle Patienten für die sowohl ein Baseline- als auch mindestens ein post-Baseline-Anti-Drug-Antikörper-Ereignis vorlag. Primärer Endpunkt: OS <ul style="list-style-type: none"> Das OS im ITT-Analyseset wurde bei einem einseitigen $\alpha = 0,025$ getestet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Falls die Nullhypothese des OS im ITT-Analyseset abgelehnt wurde, wurde das korrespondierende α auf die Hypothesentests der sekundären Endpunkte PFS (gemäß Prüfarzt im ITT-Analyseset), ORR (gemäß Prüfarzt im ITT-Analyseset), OS (PD-L1-Expression ≥ 10 % Subgruppe) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset) verschoben, welche sequenziell getestet wurden. Der Folgetest wurde beim ersten nicht signifikanten Endpunkt gestoppt. • Wenn kein Tod bestätigt wurde, wurden die Patienten zum Zeitpunkt zensiert an dem bekannt war, dass sie lebten oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintrat. • OS beider Studienarme wurde in einem einseitigen, stratifizierten Log-Rank-Test nach den ausgewählten Stratifizierungsfaktoren (gepoolte geografische Region (Asien (inkl. Japan) vs. Rest der Welt), definitive Vortherapie (Ja vs. nein) und ICC-Option (Platin mit Fluoropyrimidin vs. Platin mit Paclitaxel) verglichen. • Das mediane OS und die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit des OS nach jedem 3. Monat, einschließlich des OS des 9. und 18. Monats (sofern abschätzbar), wurde für jeden Studienarm ausgerechnet und durch ein zweiseitiges 95 %-KI dargestellt. • Eine entsprechende Kaplan-Meier-Kurve wurde für jeden Studienarm erstellt. • OS an Monat 9 und 18, basierend auf der Abschätzung durch Kaplan-Meier, wurden von beiden Studienarmen für eine Meilenstein-Analyse verglichen. • Der Behandlungseffekt wurde durch Anpassung eines Cox-Regressionsmodells berechnet, mit der OS-Zeit einschließlich des Studienarms als Kovariate sowie der gepoolten geografischen Region und definitiver Vortherapie als Stratifizierungsfaktoren. Anhand dieses Modells wurde das HR des OS geschätzt und mit einem zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die PFS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem die Überlegenheit des OS in dem ITT-Analyseset gezeigt wurde. • Ähnliche statistische Analysemethoden wie beim Testen des OS wurden für die PFS-Analyse verwendet. • Der p-Wert des einseitigen, stratifizierten Log-Rank-Tests wurde mittels der Stratifizierungsfaktoren gepoolte geografische Region, definitive Vortherapie und ICC-Option dargestellt. • Das PFS, beurteilt durch den Prüfarzt, wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode im ITT-Analyseset geschätzt. • Die Zensierungsregeln des PFS erfolgten gemäß der FDA Guidance for Industry, Clinical Trial Endpoints for Approval of Cancer drugs and Biologics der USA. • Daten von Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung zensiert. • Daten von Patienten, die vor Dokumentation der Krankheitsprogression Lost to Follow-Up waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung, als sie progressionsfrei waren, zensiert. • Daten von Patienten, die eine neue Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumoruntersuchung vor Beginn der neuen Behandlung zensiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das mediane PFS und die kumulative Wahrscheinlichkeit des PFS nach jeweils 3 Monaten, inkl. das sechsmonatige PFS (sofern abschätzbar), wurden für jeden Studienarm berechnet und mit zweiseitigem 95 %-KI dargestellt. • Eine entsprechende Kaplan-Meier-Kurve für jeden Studienarm wurde erstellt. • Das PFS nach 6 Monaten basierend auf Kaplan-Meier wurde zwischen beiden Studienarmen als Meilenstein-Analyse verglichen. • Das HR, welches durch ein Cox-Regressionsmodell bestimmt wurde, wurde mit dessen 95 %-KI dargestellt. <p>OS in TAP-Score \geq 10 % Subgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Baseline TAP-Score \geq 10 % Subgruppe wurde wie die OS-Analyse der ITT-Analyse durchgeführt. <p>ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nullhypothese ohne Unterschied in der ORR gemäß RECIST v1.1 durch den Prüfarzt bewertet, wurde mittels CMH-Methode getestet, angepasst für die Stratifizierungsfaktoren gepoolte geografische Region, definitive Vortherapie und ICC-Option im ITT-Analyseset. • Patienten mit fehlender post-Baseline Ansprechuntersuchung (aus jeglichem Grund), wurden als Non-Responder bewertet. • Die zweiseitigen 95 %-KI für die OR der ORR wurden zusammen mit den Clopper-Pearson 95 %-KI des ORR für jeden Studienarm berechnet. <p>DOR (beurteilt durch den Prüfarzt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ähnliche Berechnung wie PFS • Die medianen DOR beider Studienarme wurden, wenn abschätzbar, dargestellt. <p>Patientenberichtete Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse und Vergleich zwischen beiden Studienarmen durch post-Baseline-Scores von QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Funktionsskalen und Symptomskalen und Einzel-Item-Scores, QLQ-OES18 Multi-Item-Skalen-Scores und Einzel-Item-Scores sowie Scores der VAS • Beobachtete Werte und Veränderungen gegenüber des Baselinewerts wurden mit Hilfe deskriptiver Statistiken zusammengefasst. • Eine MMRM-Analyse zur Messung klinisch relevanter Änderungen post-Baseline wurde mittels des allgemeinen Gesundheitszustands, physischer Funktion und Fatigue des QLQ-C30 und Dysphagie, Reflux, Schmerzen und Einschränkungen beim Essen des QLQ-OES18 durchgeführt. • Zeit zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der zuvor genannten Skalen wurde mittels Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regressionsmodell abgeschätzt. Schwellenwerte der Verschlechterung wurden basierend auf dem veröffentlichten 10-Punkte EORTC Schwellenwert definiert und es konnte basierend auf Daten der Schwellenwert der sekundären Verschlechterung untersucht werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative Endpunkte:</p> <p>BOR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definiert als bestes Ansprechen durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1 erfasst vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenschnitt, Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease, PD) oder Beginn einer neuen Krebsbehandlung. • Der Anteil und dessen Clopper-Pearson 95 %-KI für jede Antwortkategorien (CR, PR, SD und PD) wird pro Studienarm dargestellt. <p>DCR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ähnliche Analyse wie ORR im ITT-Analyseset <p>PFS2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten von Patienten ohne Krankheitsprogression nach nächster Linienbehandlung oder die gestorben waren zum Zeitpunkt der Analyse wurden zum Zeitpunkt an dem bekannt war, dass sie lebten, zensiert. • Gleiche Kaplan-Meier-Methode wie in den Analysen von PFS und OS <p>PFS, ORR, DOR und DCR bewertet durch BIRC gemäß RECIST v1.1 wurden wie die durch den Prüfarzt bewerteten und in den explorativen Analysen zusammengefassten Daten bewertet.</p> <p>Explorative Biomarker konnten auch bewertet werden.</p> <p>Sicherheitsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheit wurde basierend auf dem Überwachen und Aufzeichnen aller UE gemäß NCI-CTCAE v4.03 bewertet. • Laborwerte (z. B. Hämatologie, klinische Chemie, Gerinnung und Urinanalyse), Dosierung, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG) und ärztliche Untersuchungen wurden zum Definieren der Sicherheitsprofile beider Studienarme bewertet. • Zur Analyse aller Sicherheitsdaten im Safety-Analyseset wurden deskriptive Statistiken verwendet. <p>PK-Analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Tislelizumab Konzentrationen werden tabellarisch mit Zeitpunkt der Probenentnahme dargestellt. • Zusätzliche PK-Analysen wurden, wenn angemessen, durchgeführt. • Expositionsantwort (Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkte) wurde, sofern die Daten dies unterstützten, analysiert. <p>Immunogenitätsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse der Immunogenität wurden mittels deskriptiver Statistiken als Anzahl und Prozentzahl der Patienten, die nachweisbare Anti-Drug-Antikörper hatten, zusammengefasst. • Das Auftreten positiver und neutralisierender Anti-Drug-Antikörper wurde dokumentiert. • Der Effekt der Immunogenität auf die PK, Wirksamkeit und Sicherheit wurde, sofern die Daten dies unterstützen, bewertet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt OS wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Zur Bestimmung, ob der Behandlungseffekt konsistent unter den verschiedenen Subgruppen war, wurde das HR des OS und dessen 95 %-KI geschätzt und innerhalb jeder Kategorie der folgenden Variablen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte geografische Region (Asien (ohne Japan) vs. Japan vs. Rest der Welt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region (Asien (mit Japan) vs. Rest der Welt) • ICC-Optionen (Platin mit Fluoropyrimidin vs. Platin mit Paclitaxel) • ECOG (0 vs. 1) • Altersgruppe (≤ 65 vs. > 65) • Geschlecht (Weiblich vs. männlich) • Raucherstatus (Ehemals/aktuell vs. Nichtraucher) • Abstammung (Kaukasisch vs. asiatisch und andere) • Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. Metastasierend) • Definitive Vortherapie (Ja vs. nein) • PD-L1-Expression zur Baseline (TAP-Score ≥ 10 % vs. TAP-Score < 10 %, unbekannt)
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	<p>Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm:</p> <p>a) 326 b) 324 c) 326</p> <p>Placebo + Chemotherapie-Studienarm:</p> <p>a) 323 b) 321 c) 323</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Die folgenden Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 28.02.2022.</p> <p>Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm</p> <p><u>Behandlungsabbruch: n = 286</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische Krankheitsprogression: n = 162 • Klinische Krankheitsprogression: n = 15 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 41 • UE: n = 39 <ul style="list-style-type: none"> ○ In Zusammenhang mit Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): n = 0 • Behandlungsunterbrechung: n = 5 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 4 • Non-Compliance der Studienmedikation: n = 0 • Andere: n = 20 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n = 12 <p><u>Vollständiger Studienabbruch: n = 212</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod: n = 196

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Tod in Zusammenhang mit COVID-19: n = 3 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 14 • Lost to Follow-Up: n = 2 <p>Placebo + Chemotherapie-Studienarm</p> <p><u>Behandlungsabbruch: n = 306</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische Krankheitsprogression: n = 202 • Klinische Krankheitsprogression: n = 21 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 35 • UE: n = 20 <ul style="list-style-type: none"> ○ In Zusammenhang mit COVID-19: n = 1 • Behandlungsunterbrechung: n = 1 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 7 • Non-Compliance der Studienmedikation: n = 1 • Andere: n = 19 <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod: n = 16 <p><u>Vollständiger Studienabbruch: n = 246</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod: n = 226 <ul style="list-style-type: none"> ○ In Zusammenhang mit COVID-19: n = 2 • Widerruf der Einverständniserklärung: n = 17 • 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: 11.12.2018</p> <p>Einschluss des letzten Patienten: 24.11.2020</p> <p>Finaler Datenschnitt: 22.08.2024</p> <p>Studienende: 22.08.2024</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 22.08.2024 beendet. Zu diesem Zeitpunkt hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

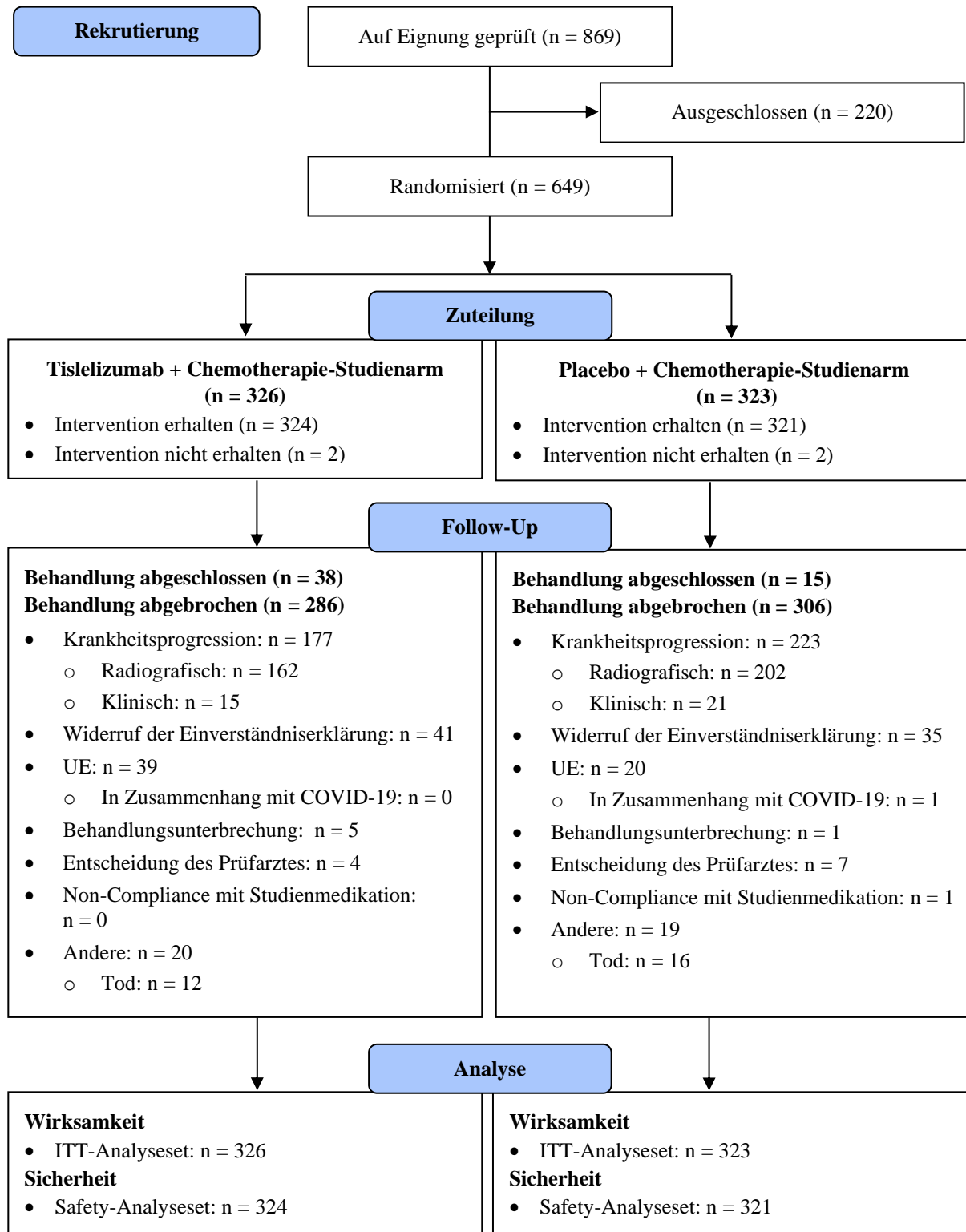


Abbildung 4-35: Patientenfluss der Studie RATIONALE 306 (NCT03783442)

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 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIONALE 306

Studie: RATIONALE 306

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, placebokontrollierte, doppelblinde 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. Es wurden identisch aussehende Arzneimittel/Arzneimittelbehälter für Tislelizumab und Placebo verwendet.

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

Die Studie war doppelblind hinsichtlich der Gabe von Tislelizumab oder Placebo. Alle Patienten waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Die Verabreichung von Placebo im Placebo + Chemotherapie-Studienarm erfolgte analog zum Verabreichungsschema von Tislelizumab im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm. Die Behandlungszuteilung eines Patienten wurde nur in Notfallsituationen zum Wohl des Patienten entblindet (beim Auftreten von UE, welches mit einem oder mehreren Arzneimitteln mit substanzieller Toxizität behandelt werden musste oder welches invasive Maßnahmen erforderte). Zudem konnte eine Entblindung auf individueller Patientenbasis nach Absprache mit und Bestätigung durch den medizinischen Monitor bei dokumentierter Krankheitsprogression und Beendigung aller Studienbehandlungen oder bei Beendigung aller Studienbehandlungen aufgrund von Toxizität und dem Beginn einer neuen Krebstherapie stattfinden. Ein IDMC führte die regelmäßige Überwachung der Verträglichkeit und Wirksamkeit in der Studie durch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Studie war doppelblind hinsichtlich der Gabe von Tislelizumab oder Placebo. Das gesamte Personal in den Prüfzentren sowie der Sponsor waren in Bezug auf die Behandlung der Studie verblindet. Die Verabreichung von Placebo im Placebo + Chemotherapie-Studienarm erfolgte analog zum Verabreichungsschema von Tislelizumab im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm. Die Behandlungszuteilung eines Patienten wurde nur in Notfallsituationen zum Wohl des Patienten entblindet (beim Auftreten von UE, welches mit einem oder mehreren Arzneimitteln mit substanzieller Toxizität behandelt werden musste oder welches invasive Maßnahmen erforderte). Zudem konnte eine Entblindung auf individueller Patientenbasis nach Absprache mit und Bestätigung durch den medizinischen Monitor bei dokumentierter Krankheitsprogression und Beendigung aller Studienbehandlungen oder bei Beendigung aller Studienbehandlungen aufgrund von Toxizität und dem Beginn einer neuen Krebstherapie stattfinden. Ein IDMC führte die regelmäßige Überwachung der Verträglichkeit und Wirksamkeit in der Studie durch.

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 nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen können. Nach Sichtung der Daten der geplanten Interimsanalyse durch das IDMC, wurde der primäre Endpunkt Gesamtüberleben getroffen und die Studie wurde aufgrund der Empfehlung des IDMC entblindet und als finale Analyse ausgewertet.

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, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Patienten und Studienpersonal waren gegenüber der Studienmedikation (Tislelizumab vs. Placebo) verblindet. Es wurden keine Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen können. Das Verzerrungspotenzial 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 randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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. Das Gesamtüberleben wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. 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 randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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 randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. 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 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 und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben 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 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 des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. Die EQ-5D VAS wurde im ITT-Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Der Endpunkt EQ-5D VAS wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig 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, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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 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. Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig 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, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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 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. Der Endpunkt EORTC QLQ-OES18 wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig 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, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention 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 sie zuvor einer anderen Behandlung zugeordnet wurden. 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

Die mediane Follow Up-Zeit für UE in den Studienarmen lag bei 16,3 Monaten im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm versus 9,8 Monaten im Placebo + Chemotherapie-Studienarm. 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 checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input 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 checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	Therapieabbruch aufgrund von UE

niedrig **hoch** **UE von besonderem Interesse**

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. 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 wurden nach ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, auch wenn sie zuvor einer anderen Behandlung zugeordnet wurden. 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. Alle Endpunkte zu den UE wurden nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP ausgewertet. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Analysen post hoc definiert und ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2). Durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten kann es zu einer Verzerrung zuungunsten der länger verabreichten Therapie (Tislelizumab + Chemotherapie) kommen. Daher werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE und UE von besonderem Interesse 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 306

Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Daten befinden sich in einem separaten Dokument (Modul 4 E Anhang 4-G).