

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 4 F

*Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem
oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des
Magens oder des gastroösophagealen Übergangs 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	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	38
4.2.1 Fragestellung	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	41
4.2.3 Informationsbeschaffung	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	49
4.2.5.3 Meta-Analysen	68
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	69
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	70
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	73
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	81
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	108
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	109
4.3.1.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	109
4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)	116

4.3.1.3.3	Morbidität: Objektive Ansprechrate (ORR).....	120
4.3.1.3.4	Morbidität: EQ-5D VAS	123
4.3.1.3.5	Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	131
4.3.1.3.6	Morbidität: EORTC QLQ-STO22	143
4.3.1.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)	156
4.3.1.3.8	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE).....	166
4.3.1.3.8.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	168
4.3.1.3.8.2	Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT	172
4.3.1.3.8.3	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT	180
4.3.1.3.8.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	182
4.3.1.3.8.5	Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.....	184
4.3.1.3.8.6	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	188
4.3.1.3.9	Subgruppenanalysen – RCT	191
4.3.1.3.9.1	Geografische Region (Ostasien vs. ROW)	212
4.3.1.3.9.2	Geografische Region (China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW)	213
4.3.1.3.9.3	Abstammung (Asiatisch vs. kaukasisch vs. andere).....	214
4.3.1.3.9.4	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre).....	215
4.3.1.3.9.5	Geschlecht (Weiblich vs. männlich).....	217
4.3.1.3.9.6	ECOG-PS (0 vs. 1)	218
4.3.1.3.9.7	Lebermetastasen (Ja vs. nein)	220
4.3.1.3.9.8	MSI- oder MMR-Status (MSI-H/dMMR vs. MSI- L/MSS/pMMR vs. unbekannt)	221
4.3.1.3.9.9	Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein).....	222
4.3.1.3.9.10	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU).....	224
4.3.1.3.9.11	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein).....	225
4.3.1.3.9.12	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)	226
4.3.1.3.9.13	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)....	228
4.3.1.3.9.14	EBV-Status (Positiv vs. negativ vs. fehlend)	230
4.3.1.3.9.15	Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. metastasiert)	231
4.3.1.3.9.16	Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)	232
4.3.1.3.9.17	Messbarkeit der Tumorkläsionen (Messbar vs. nicht messbar)	234
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	235
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	236
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	236
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	236
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	236
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	237
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	237
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	239
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	239
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	239

4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	239
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	240
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	240
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	241
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	242
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	242
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	242
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	243
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	243
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	243
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	244
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	245
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	245
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	246
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	264
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	265
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	265
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	265
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	265
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	265
4.6	Referenzliste.....	267
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		275
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		279
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		281
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		283
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		414
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		436
Anhang 4-G : Ergänzende Daten zu den in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigten Ergebnissen für die Studie RATIONALE 305		455

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie – PD-L1-positives Analyseset und PD-L1-positives Safety-Analyseset der Studie RATIONALE 305.....	21
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien.....	41
Tabelle 4-3: Primäre Zensierungsregeln für die Ableitung des progressionsfreien Überlebens (PFS)	53
Tabelle 4-4: Präspezifizierte Subgruppenanalyse der Studie RATIONALE 305	71
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-12: Vorgaben zu Begleittherapien in der Studie RATIONALE 305	88
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset.....	91
Tabelle 4-14: Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset.....	94
Tabelle 4-15: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	104
Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset und PD-L1-positives Safety-Analyseset	105
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)	113
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	114
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts progressionsfreies Überleben (PFS)	116
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	117
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechratte (ORR)	120
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt objektive Ansprechratte (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechratte (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset.....	121
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS.....	123
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	125
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset.....	127
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	129
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	131
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	132
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset.....	134
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset.....	140
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-STO22	143
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	145

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	147
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	153
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand).....	156
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset.....	158
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	163
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse (UE)	166
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset.....	168
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset	172
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset	180
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset.....	182
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset	184
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Infusionsbedingte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset	188
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset	189
Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	194

Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien RATIONALE 305 – Teil 1	197
Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien RATIONALE 305 – Teil 2	204
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	215
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS (0 vs. 1)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset.....	218
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	222
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	225
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	226
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	228
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset	232
Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	237
Tabelle 4-67: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	237
Tabelle 4-68: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	237
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	238
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	238
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	240
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	240
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	241
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	241
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	243

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	243
Tabelle 4-77: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie – PD-L1-positives Analyseset und PD-L1-positives Safety-Analyseset der Studie RATIONALE 305	248
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	264
Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RATIONALE 305, BGB-A317-305, NCT03777657	414
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIONALE 305.....	437

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie RATIONALE 305	96
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	115
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	119
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	128
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	136
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) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	136
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	137
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	137
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	138
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	138
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	139
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	139
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Dysphagie) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	148

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	149
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	149
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Einschränkungen beim Essen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	150
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Angst) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	150
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Haarausfall) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	151
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Mundtrockenheit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	151
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Geschmacksstörungen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	152
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Körperbild) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	152
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	159
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	160
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	160
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	161
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	161

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	162
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu UE unabhängig vom Schweregrad – PD-L1-positives Safety-Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	169
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) – PD-L1-positives Safety-Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	170
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu SUE – PD-L1-positives Safety-Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)	170
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu Therapieabbruch aufgrund von UE – PD-L1-positives Safety-Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023).....	171
Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie RATIONALE 305 (NCT03777657)	435

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AG	Aktiengesellschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem (vormals AMIS)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophile Count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CBR	Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
CIN	Chromosomal instabil
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
CPS	Combined Positive Score
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CSP	Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	Das heißt
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

Abkürzung	Bedeutung
dl	Deziliter
dMMR	Defiziente Mismatch-Reparatur
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
EDC	Electronic Data Capture
EG	Europäische Gemeinschaft
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-STO22	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimensions 5-Level
et al.	Und andere
etc.	Et cetera
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded)
G	Magen (Gastric)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GS	Genomisch stabil
H ₀	Nullhypothese
HBsAg	Hepatitis B Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen)

Abkürzung	Bedeutung
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
ICC	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy)
ICF	Formular für die Einverständniserklärung (Informed Consent Form)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
inkl.	Inklusive
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
max.	Maximal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
min	Minute
Min	Minimum

Abkürzung	Bedeutung
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-High)
MSI-L	Niedrige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-Low)
MSS	Mikrosatellitenstabilität
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
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht berechenbar (Not Estimable)
Non-CR	Kein vollständiges Ansprechen
Non-PD	Keine fortschreitende Erkrankung
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
P + C	Placebo + Chemotherapie
PD	Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	PFS nach Folgelinientherapie
PK	Pharmakokinetik
pMMR	Profiziente Mismatch-Reparatur

Abkürzung	Bedeutung
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcome)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RANK-L	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RKI	Robert Koch-Institut
ROW	Rest of the World
RR	Relatives Risiko
S-1	Arzneistoffkombination zur oralen Applikation von 5-FU (Prodrug 5-FU mit zwei 5-FU-Modulatoren)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease) (im Kontext der Krankheitsaktivität)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T + C	Tislelizumab + Chemotherapie
TAP	Tumor Area Positivity
TEAE	UE, die unter Behandlung auftreten (Treatment-Emergent Adverse Event)
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time-To-Response)

Abkürzung	Bedeutung
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
usw.	Und so weiter
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
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 (Tevimbra®) in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastric or Gastroesophageal Junction, G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ aufweisen (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4 F ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie.

Datenquellen

Für das vorliegende Dossier wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche entsprechend den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt. Zur Identifikation relevanter Studien wurden das Studienregister clinicaltrials.gov, das Studienregister der europäischen Union (European Union Clinical Trials Register, EU-CTR), das Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, ICTRP), das Suchportal für klinische Daten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA), das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie die Internetseite des G-BA nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht. Die Suche wurde auf randomisierte, kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) eingeschränkt. Als Ergebnis der Recherchen werden im vorliegenden Modul 4 F die Daten der RCT RATIONALE 305 präsentiert.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens werden folgende patientenrelevante Endpunkte der RATIONALE 305 dargestellt:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Objektive Ansprechrates (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-Stomach 22 (EORTC QLQ-STO22)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in Tabelle 4-2 zu finden. Es wurde nach vollpublizierten oder vollberichteten RCT gesucht.

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

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wird die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, globale, multizentrische Phase-III-Studie RATIONALE 305, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie untersucht, herangezogen. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird nachfolgend die in der Studie RATIONALE 305 verabreichte fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie mit Chemotherapie abgekürzt. 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 anerkannt (Abschnitt 4.2.5.2).

Die RCT RATIONALE 305 entspricht gemäß dem 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) § 5 Absatz (Abs.) 6 der Evidenzstufe Ib (2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Ziel des vorliegenden Moduls 4 F ist es, auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Studie RATIONALE 305 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Humanem Epidermalem Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung zu vergleichen.

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit für das präspezifizierte PD-L1-positive Analyseset der Studie RATIONALE 305 dargestellt. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der präspezifizierte Datenschnitt der finalen Analyse vom 28.02.2023 herangezogen, der im vorliegenden Modul 4 F dargestellt wird (Abschnitt 4.3.1.3). Darüber hinaus wird für die Ableitung des Zusatznutzens supportiv der nicht präspezifizierte Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 herangezogen, da aufgrund der längeren Beobachtungsdauer von einem Informationsgewinn im Vergleich zur finalen Analyse ausgegangen werden kann (Anhang 4-G).

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für den Datenschnitt der finalen Analyse vom 28.02.2023 für jeden Endpunkt in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie – PD-L1-positives Analyseset und PD-L1-positives Safety-Analyseset der Studie RATIONALE 305

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
Mortalität (PD-L1-positives Analyseset)						
OS	192/274 (70,1)	16,4 [13,6; 19,1]	219/272 (80,5)	12,8 [12,0; 14,5]	HR: 0,709 [0,583; 0,863] 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität (PD-L1-positives Analyseset)						
PFS	189/274 (69,0)	7,2 [5,8; 8,4]	216/272 (79,4)	5,9 [5,6; 7,0]	HR: 0,678 [0,557; 0,826] 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ORR	141/274 (51,5)	-	116/272 (42,6)	-	RR: 1,208 [1,013; 1,440] 0,0346	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	34/274 (12,4)	NR [NE; NE]	52/272 (19,1)	NR [NE; NE]	HR: 0,537 [0,347; 0,833] 0,0048	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	244/274	-	242/272	-	MWD: 2,11 [0,17; 4,05] 0,0328 Hedges' g: 0,32 [0,03; 0,61]	
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
	50/274 (18,2)	NR [NE; NE]	68/272 (25,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,668 [0,463; 0,964] 0,0298	
	<i>Schlaflosigkeit</i>					
	32/274 (11,7)	NR [NE; NE]	45/272 (16,5)	NR [NE; NE]	HR: 0,627 [0,398; 0,989] 0,0426	

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Fatigue</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,96 [-5,41; -0,51] 0,0178 Hedges' g: -0,36 [-0,66; -0,06]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,88 [-4,76; -1,00] 0,0027 Hedges' g: -0,47 [-0,78; -0,16]		
	<i>Schmerzen</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -3,68 [-5,84; -1,51] 0,0009 Hedges' g: -0,52 [-0,83; -0,21]		
<i>Schlaflosigkeit</i>							
244/274	-	242/272	-	MWD: -3,17 [-5,63; -0,70] 0,0119 Hedges' g: -0,40 [-0,71; -0,09]			
EORTC QLQ-STO22	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>						
	52/274 (19,0)	NR [NE; NE]	68/272 (25,0)	NR [14,2; NE]	HR: 0,674 [0,469; 0,968] 0,0310	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Schmerzen</i>						
244/274	-	242/272	-	MWD: -2,21 [-4,23; -0,20] 0,0316 Hedges' g: -0,33 [-0,64; -0,03]			

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-STO22	<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,34 [-4,01; -0,68] 0,0060 Hedges' g: -0,43 [-0,73; -0,12]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Mundtrockenheit</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -3,02 [-5,69; -0,34] 0,0270 Hedges' g: -0,35 [-0,66; -0,04]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PD-L1-positives Analyseset)							
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Physische Funktion</i>						
	67/274 (24,5)	34,0 [26,0; NE]	86/272 (31,6)	16,6 [9,2; NE]	HR: 0,632 [0,458; 0,872] 0,0048	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>Emotionale Funktion</i>						
	30/274 (10,9)	NR [NE; NE]	56/272 (20,6)	35,7 [35,7; NE]	HR: 0,447 [0,286; 0,698] 0,0003		
	<i>Soziale Funktion</i>						
	59/274 (21,5)	NR [NE; NE]	82/272 (30,1)	23,2 [16,5; NE]	HR: 0,612 [0,437; 0,858] 0,0041		
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,43 [1,38; 5,48] 0,0011 Hedges' g: 0,51 [0,21; 0,82]		
<i>Physische Funktion</i>							
244/274	-	242/272	-	MWD: 2,90 [0,97; 4,84] 0,0034 Hedges' g: 0,44 [0,15; 0,73]			

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Rollenfunktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,02 [0,66; 5,38] 0,0121 Hedges' g: 0,39 [0,09; 0,70]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>Emotionale Funktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,72 [1,61; 5,82] 0,0006 Hedges' g: 0,52 [0,22; 0,81]		
	<i>Kognitive Funktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,90 [2,10; 5,70] < 0,0001 Hedges' g: 0,65 [0,35; 0,96]		
	<i>Soziale Funktion</i>						
244/274	-	242/272	-	MWD: 3,27 [0,88; 5,65] 0,0073 Hedges' g: 0,42 [0,11; 0,72]			
Sicherheit (PD-L1-positives Safety-Analyseset)							
<i>Gesamtraten</i>							
UE unabhängig vom Schweregrad	271/272 (99,6)	0,1 [0,1; 0,1]	266/272 (97,8)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,120 [0,944; 1,329] 0,2185	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	186/272 (68,4)	2,3 [1,7; 3,4]	177/272 (65,1)	2,8 [2,1; 3,6]	HR: 1,010 [0,821; 1,243] 0,9394	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE	125/272 (46,0)	13,3 [7,8; 32,3]	100/272 (36,8)	14,5 [9,6; NE]	HR: 1,164 [0,893; 1,518] 0,2632	Zusatznutzen nicht belegt	
Therapie- abbruch aufgrund von UE	66/272 (24,3)	NR [30,2; NE]	36/272 (13,2)	NR [NE; NE]	HR: 1,644 [1,093; 2,473] 0,0160	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering	

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>SOC und PT</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	2/272 (0,7)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,179 [0,039; 0,819] 0,0126	
	<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i>					
	41/272 (15,1)	NR [NE; NE]	7/272 (2,6)	NR [NE; NE]	HR: 5,622 [2,519; 12,544] < 0,0001	
	<i>PT Hypothyreose</i>					
	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	HR: 7,877 [2,791; 22,229] < 0,0001	
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
	87/272 (32,0)	24,7 [14,6; 31,3]	57/272 (21,0)	24,5 [22,8; 38,8]	HR: 1,441 [1,025; 2,026] 0,0342	
	<i>PT Infektion der oberen Atemwege</i>					
	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	HR: 2,572 [1,009; 6,553] 0,0402	
	<i>PT Gewicht erhöht</i>					
	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	HR: 3,124 [1,150; 8,486] 0,0185	
	<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>					
	49/272 (18,0)	NR [NE; NE]	65/272 (23,9)	35,9 [17,2; NE]	HR: 0,635 [0,437; 0,923] 0,0164	
	<i>PT Ausschlag</i>					
	22/272 (8,1)	NR [NE; NE]	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	HR: 2,229 [1,022; 4,861] 0,0387	
<i>SOC Gefäßerkrankungen</i>						
21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	43/272 (15,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,438 [0,259; 0,739] 0,0015		

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Hypertonie</i>					HR: 0,360 [0,139; 0,931] 0,0280	Zusatznutzen nicht belegt
	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	15/272 (5,5)	NR [NE; NE]			
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i>					HR: 3,786 [1,275; 11,245] 0,0101	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]			
	<i>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>						
	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	0/272 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 25,000 [1,488; 420,142] 0,0254		
SUE	<i>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i>					HR: 2,592 [1,024; 6,564] 0,0372	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]			
<i>UE von besonderem Interesse</i>							
<i>Infusionsbedingte UE</i>							
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	78/272 (28,7)	NR [NE; NE]	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	HR: 2,400 [1,603; 3,592] < 0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	69/272 (25,4)	NR [NE; NE]	31/272 (11,4)	NR [NE; NE]	HR: 2,344 [1,533; 3,582] < 0,0001	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	HR: 3,953 [1,488; 10,502] 0,0029	
SUE von besonderem Interesse	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	HR: 3,267 [1,316; 8,108] 0,0069	

Datenschnitt: 28.02.2023

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 mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im T + C-Studienarm und dem Risiko im P + C-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.

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. Die Stratifizierung erfolgte nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Tests berechnet, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.

f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem T + C- und P + C-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde als geschätzte Differenz der Mittelwerte berechnet, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit T + C, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit T + C sprechen.

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse vom 28.02.2023 waren 192 Patienten (70,1 %) im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 219 Patienten (80,5 %) im Placebo + Chemotherapie-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, 16,4 Monate [95 %-Konfidenzintervall (KI): 13,6; 19,1] im Vergleich zu 12,8 Monaten [95 %-KI: 12,0; 14,5] bei Patienten, die Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten. Für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,709 [0,583; 0,863]; $p = 0,0005$).

Darüber hinaus zeigt sich bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von erheblichem Ausmaß gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,703 [0,582; 0,849]; $p = 0,0002$) (Anhang 4-G).

Beim Magenkarzinom handelt es sich um eine schwerwiegende onkologische Erkrankung, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Unter der Bezeichnung Magenkarzinom werden bösartige Neoplasien mit unterschiedlicher Lokalisation im proximalen, mittleren oder distalen Bereich des Magens zusammengefasst. Auch das Adenokarzinom des GEJ wird bei der Klassifikation mit einbezogen (3-5). Somit hat die Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere in dieser Indikation eine große Relevanz für die Patienten. Das Verhindern oder Hinauszögern des krankheitsbedingten Todes hat einen direkten Nutzen für die Patienten und stellt ein primäres Therapieziel der palliativen Behandlung für Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom dar. Basierend auf dem Behandlungsvorteil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Gesamtüberleben lässt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse vom 28.02.2023 erlitten im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm 189 Patienten (69,0 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im Placebo + Chemotherapie-Studienarm 216 Patienten (79,4 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,678 [0,557; 0,826]; $p = 0,0001$).

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Das Magenkarzinom oder das GEJ-Karzinom ist eine Erkrankung, die insbesondere im fortgeschrittenen Stadium mit einer hohen Symptomlast und körperlichen sowie psychischen Belastung für die Patienten einhergeht (4, 6-8). Die Kontrolle des Tumorwachstums und die Verhinderung der Krankheitsprogression sind daher Ziele der Therapie, um eine weitere Erhöhung der Symptomlast und die Notwendigkeit von Folgetherapien, die mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein können, hinauszuzögern. Aufgrund der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie lässt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Objektive Ansprechrate

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.02.2023 zeigten 141 Patienten (51,5 %) im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bei 116 Patienten (42,6 %) lag. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,208 [1,013; 1,440]; p = 0,0346).

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich der objektiven Ansprechrate für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

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

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID) ≥ 15 Punkte) des Gesundheitszustandes ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,537 [0,347; 0,833]; p = 0,0048) zum Datenschnitt vom 28.02.2023.

In der Analyse des gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures, MMRM) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI]: 2,11 [0,17; 4,05]; $p = 0,0328$), der jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichteter Endpunkt, in dem sich Veränderungen in den Symptomen und im Gesundheitszustand der Patienten widerspiegeln. Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom haben insbesondere in einer palliativen Therapie eine hohe Symptomlast aufgrund der Symptome der Erkrankung und der Nebenwirkungen der Behandlung. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sind patientenrelevant (9). Bei der Erhebung des EQ-5D VAS ergab sich ein klinisch relevanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, sodass für den Endpunkt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von geringem Ausmaß für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,463; 0,964]; $p = 0,0298$) und Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,627 [0,398; 0,989]; $p = 0,0426$) zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023. Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Die MMRM-Analysen zeigen darüber hinaus für die Symptomskala Schmerzen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von geringem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (MWD [95 %-KI]: -3,68 [-5,84; -1,51]; $p = 0,0009$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,52 [-0,83; -0,21]). Zudem zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen Fatigue (MWD [95 %-KI]: -2,96 [-5,41; -0,51]; $p = 0,0178$), Übelkeit und Erbrechen (MWD [95 %-KI]: -2,88 [-4,76; -1,00]; $p = 0,0027$) und Schlaflosigkeit (MWD [95 %-KI]: -3,17 [-5,63; -0,70]; $p = 0,0119$), die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Im Rahmen der Erhebung des EORTC QLQ-C30 konnten für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen klinisch relevante Vorteile gezeigt werden. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie für die Symptomskala Fatigue. Für die weiteren Symptomskalen zeigt sich eine gleichbleibende Symptomatik oder Verbesserung der Symptomatik unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Studienverlauf. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

EORTC QLQ-STO22

Für den EORTC QLQ-STO22 zeigt sich für den Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum Placebo + Chemotherapie-Studienarm für die Symptomskala Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) (HR [95 %-KI]: 0,674 [0,469; 0,968]; p = 0,0310) zum Datenschnitt vom 28.02.2023. Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse für die Symptomskalen Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -2,21 [-4,23; -0,20]; p = 0,0316), Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts (MWD [95 %-KI]: -2,34 [-4,01; -0,68]; p = 0,0060) und Mundtrockenheit (MWD [95 %-KI]: -3,02 [-5,69; -0,34]; p = 0,0270), dass statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie vorliegen, die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich des EORTC QLQ-STO22 für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Aufgrund des klinisch relevanten Vorteils bei der Symptomskala Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts, der numerischen Vorteile bei den Symptomskalen Schmerzen und Mundtrockenheit sowie der gleichbleibenden oder verbesserten Symptomatik im Studienverlauf für die weiteren Symptomskalen unter Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie lässt sich für den EORTC QLQ-STO22 ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen sowie die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zum Datenschnitt vom 28.02.2023 herangezogen. Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) zeigt für die Funktionsskala emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,447 [0,286; 0,698]; $p = 0,0003$) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von erheblichem Ausmaß und für die Funktionsskalen physische Funktion (HR [95 %-KI]: 0,632 [0,458; 0,872]; $p = 0,0048$) und soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,612 [0,437; 0,858]; $p = 0,0041$) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von beträchtlichem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse der Funktionsskala kognitive Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,90 [2,10; 5,70]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,65 [0,35; 0,96]) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von beträchtlichem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Sowohl für den allgemeinen Gesundheitszustand (MWD [95 %-KI]: 3,43 [1,38; 5,48]; $p = 0,0011$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,51 [0,21; 0,82]) als auch für die Funktionsskala emotionale Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,72 [1,61; 5,82]; $p = 0,0006$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,52 [0,22; 0,81]) zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von geringem Ausmaß. Für die weiteren Funktionsskalen physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 2,90 [0,97; 4,84]; $p = 0,0034$), Rollenfunktion (MWD [95 %-KI]: 3,02 [0,66; 5,38]; $p = 0,0121$) und soziale Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,27 [0,88; 5,65]; $p = 0,0073$) ergeben sich statistisch signifikante, aber keine klinisch relevanten Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Im Rahmen der Erhebung des EORTC QLQ-C30 konnte anhand der Ereigniszeitanalysen ein klinisch relevanter Vorteil für die Funktionsskalen emotionale Funktion, physische Funktion und soziale Funktion gezeigt werden. Im Rahmen der MMRM-Analysen zeigte sich über alle Funktionsskalen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion ist dieser Vorteil als klinisch relevant zu bewerten. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Für die Gesamtraten der UE zeigen die Ereigniszeitanalysen, dass sich das Auftreten von UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UE (SUE) zwischen einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023 nicht statistisch signifikant unterscheidet. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,644 [1,093; 2,473]; $p = 0,0160$). Das beobachtete Sicherheitsprofil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht den Erwartungen bei einer Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie. Tislelizumab weist ein gut untersuchtes und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf (1, 10, 11).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Studienabschluss vom 27.08.2024 sind trotz der längeren Beobachtungsdauer keine neuen Sicherheitssignale in beiden Studienarmen aufgetreten (Anhang 4-G).

Die Kombinationstherapie aus Tislelizumab und Chemotherapie, die eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in der Behandlung von Adenokarzinomen des Magens und des GEJ im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit einer Chemotherapie gezeigt hat, führt zu keiner signifikanten Zunahme an Nebenwirkungen. Im Hinblick auf die Sicherheit ist für die Gesamtrate der UE unabhängig vom Schweregrad, für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und für SUE ist jeweils ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE lässt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering ableiten.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen zu UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zu SUE einige statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023.

Bei den UE unabhängig vom Schweregrad zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Das Ausmaß der Vorteile variiert dabei wie im Folgenden dargestellt (die Ergebnisse zu den Effektunterschieden können Tabelle 4-1 entnommen werden):

- **Beträchtliches Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Gefäßerkrankungen
- **Geringes Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, PT Gewicht erhöht
- **Kein Zusatznutzen:** SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Hypertonie

Neben den Vorteilen im Sicherheitsprofil zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich bei den UE unabhängig vom Schweregrad für die SOC Endokrine Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 5,622 [2,519; 12,544]; $p < 0,0001$) und den PT Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 7,877 [2,791; 22,229]; $p < 0,0001$) statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede von beträchtlichem Ausmaß zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Statistisch signifikante Unterschiede ohne klinische Relevanz ergeben sich für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Infektion der oberen Atemwege, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, und PT Ausschlag (Tabelle 4-1).

Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zeigt sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die Kombinationstherapie von Tislelizumab und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Gabe einer Chemotherapie. Lediglich für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen und den PT Aspartat-Aminotransferase erhöht liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie vor. Das Ausmaß des Unterschieds für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen war bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) beträchtlich (HR [95 %-KI]: 3,786 [1,275; 11,245]; $p = 0,0101$) und bei den SUE gering (HR [95 %-KI]: 2,592 [1,024; 6,564]; $p = 0,0372$). Das Ausmaß des Unterschieds für den PT Aspartat-Aminotransferase erhöht bei den schweren UE war erheblich (RR [95 %-KI]: 25,000 [1,488; 420,142]; $p = 0,0254$). Bei den unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gehäuft aufgetretenen UE nach SOC und PT handelt es sich insbesondere bei den endokrinen Erkrankungen wie Hypothyreosen und den Leber- und Gallenerkrankungen um bekannte Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren (1, 10, 11). Bei der Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase handelt es sich um einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund, sodass dieser als nicht patientenrelevant einzustufen ist.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Studienabschluss vom 27.08.2024 sind trotz der längeren Beobachtungsdauer keine neuen Sicherheitssignale in beiden Studienarmen aufgetreten (Anhang 4-G).

In der Gesamtschau ist für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie auf Ebene der SOC und PT für UE unabhängig vom Schweregrad ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Bei Betrachtung der SOC und PT zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich und für die SUE ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 305 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht.

In Bezug auf immunvermittelte UE zeigt sich sowohl für UE, die unabhängig vom Schweregrad erfasst wurden (HR [95 %-KI]: 2,400 [1,603; 3,592]; $p < 0,0001$), als auch bei den nicht schweren immunvermittelten UE (CTCAE-Grad ≤ 2) (HR [95 %-KI]: 2,344 [1,533; 3,582]; $p < 0,0001$), den schweren immunvermittelten UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 3,953 [1,488; 10,502]; $p = 0,0029$) und den schwerwiegenden immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 3,267 [1,316; 8,108]; $p = 0,0069$) jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Studienabschluss vom 27.08.2024 sind trotz der längeren Beobachtungsdauer keine neuen Sicherheitssignale in beiden Studienarmen aufgetreten (Anhang 4-G).

Das Auftreten immunvermittelter UE ist bedingt durch den Wirkmechanismus von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund dieser bekannten Nebenwirkungen sind Algorithmen mit Handlungsempfehlungen für ein effektives Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren etabliert (10, 11). Die im Rahmen der RATIONALE 305 berichteten immunvermittelten UE wiesen überwiegend einen geringen Schweregrad auf, wodurch sie in der Regel sehr gut behandelbar sind. Dennoch ist für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie in Bezug auf das Auftreten immunvermittelter UE ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß abzuleiten.

Dahingegen konnte bei infusionsbedingten UE in der RATIONALE 305 kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden. Für die infusionsbedingten UE ist somit für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in der Erstlinienbehandlung zeigen sich über die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität deutliche Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie.

Unter Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie wurde eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht. Auch das Tumoransprechen war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie verbessert. Zudem zeigte die Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie insbesondere für die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22) deutliche Vorteile gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie. In Bezug auf die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen (EORTC QLQ-C30) sowie bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts (EORTC QLQ-STO22) zeigten sich deutliche Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Die längerfristige Stabilisierung oder Verbesserung der Symptomatik unter Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie spiegelte sich auch in einem Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Während sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie verbesserte oder stabil blieb, zeigte sich bei einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie vielfach eine Verschlechterung. Dies spiegelte sich in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit teils klinisch relevantem Ausmaß in allen Funktionsskalen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand wider.

Das beobachtete Sicherheitsprofil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von einem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. In der Nutzendimension Sicherheit zeigte sich, dass bezogen auf die Gesamtraten der UE unabhängig vom Schweregrad, der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und der alleinigen Chemotherapie auftraten. Lediglich Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden häufiger unter der Behandlung von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie beobachtet. Auf der Ebene der SOC und PT waren für die UE unabhängig vom Schweregrad die Vor- und Nachteile ausgewogen. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE war das Sicherheitsprofil in beiden Studienarmen mit Ausnahme eines klinisch relevanten Unterschieds vergleichbar. Immunvermittelte UE traten aufgrund des Wirkmechanismus von Tislelizumab als Immuncheckpoint-Inhibitor vermehrt bei der Kombinationstherapie von Tislelizumab und Chemotherapie auf.

Das Sicherheitsprofil dieser Immuntherapeutika ist jedoch bekannt und es bestehen effektive Behandlungsalgorithmen für die immunvermittelten UE. Insgesamt weist Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein gut untersuchtes und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Dies wird auch anhand des statistisch signifikanten Vorteils in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer alleinigen Chemotherapie, bestätigt.

Somit erfüllt die Behandlung mit einer Kombination von Tislelizumab und Chemotherapie die therapeutischen Ziele, die in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation maßgeblich aus einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Linderung bzw. dem Hinauszögern der Krankheitssymptome, der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil bestehen (7).

Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Kombinationstherapie mit Tislelizumab und Chemotherapie deutlich. Gegenüber einer alleinigen Chemotherapie konnten insbesondere das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben verlängert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden, bei einem gleichzeitig gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Darauf basierend ergibt sich eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Kombinationstherapie mit Tislelizumab und Chemotherapie, die einem **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber einer Chemotherapie entspricht.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Tislelizumab (Tevimbra®) in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen (1).

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

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ 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. Tislelizumab wird an Tag 1 jedes 3-Wochen-Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten verabreicht (1).

Vergleichstherapie

Die Festlegung der zVT erfolgte im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11.04.2024 durch den G-BA. Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2024-B-021) lautete das geplante Anwendungsgebiet: Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie ist indiziert zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) (12).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab hat der G-BA folgende zVT-Optionen bestimmt (12).

- Cisplatin + Capecitabin

oder

- Oxaliplatin + Capecitabin

oder

- Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)

oder

- Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU) (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

oder

- Cisplatin + 5-FU + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

oder

- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin

oder

- Epirubicin + Cisplatin + 5-FU

oder

- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin

oder

- Docetaxel + Cisplatin + 5-FU

oder

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (Combined Positive Score, CPS \geq 5))

oder

- 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Die BeiGene Germany GmbH (im Folgenden BeiGene) folgt der Festlegung des G-BA zur zVT. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in der vorliegenden Indikation erfolgt gegenüber der vom G-BA genannten Kombinationstherapie Oxaliplatin + Capecitabin.

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 einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der ausgewählten zVT erfolgt für erwachsene Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score \geq 5 %) in Erstlinienbehandlung. Für die Nutzenbewertung wird die RCT RATIONALE 305 (NCT03777657) herangezogen (13-15).

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 vorliegenden Indikation werden in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ 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 einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + Capecitabin oder • Oxaliplatin + Capecitabin oder • Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder • Cisplatin + 5-FU (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder • Cisplatin + 5-FU + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder • Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder • Epirubicin + Cisplatin + 5-FU 	Andere Therapien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	<p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + Cisplatin + 5-FU <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS \geq 5)) <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) 	
4 Endpunkte	<p>Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	<p>Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte</p>
5 Studientyp	RCT	Andere Studientypen als RCT
6 Studiendauer	keine Einschränkung	
7 Publikationstyp	<p>Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar</p>	<p>Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letter to the editor, Note, Short Survey), unsystematische Reviews</p>
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 (16, 17). Es erfolgte eine Beschränkung auf englisch- und deutschsprachige Literatur. 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/arszneimittel-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 Dossiervorlage wurde in der Datenbank clinicaltrials.gov, dem EU-CTR, dem ICTRP, dem Suchportal für klinische Daten der EMA sowie dem AMIce (vormals AMIS) gesucht. Die Suchen wurden an das jeweilige Register oder die jeweilige 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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

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 in Anhang 4-C aufgeführt.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Grundlage des klinischen Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP), des statistischen Analyseplans (Statistical Analysis Plan, SAP) sowie des klinischen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) der Studie RATIONALE 305 auf Studien- und Endpunktebene (Anhang 4-F) (13, 14, 18, 19). Die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials beruht auf Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie der Verfo des G-BA (2, 20).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden mithilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) inklusive Darstellung des Patientenflusses beschrieben (Anhang 4-E). Die Informationen wurden dem CSP, dem SAP, dem CSR sowie dem Nachberechnungsdokument entnommen (13, 18, 19, 21, 22).

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 Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) erfolgt anhand von Daten der Studie RATIONALE 305.

Patientencharakteristika

Die folgenden demografischen und klinischen Patientencharakteristika werden dargestellt (13, 18, 19):

Demografie

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Gewicht

- Body-Mass-Index (BMI)
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)
- Raucherstatus
- Alkoholkonsum
- Region

Krankheitscharakteristika

- PD-L1-Expression
- Vorhandensein von Peritonealmetastasen
- Lebermetastasen
- Wahl der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy, ICC)
- Zeit von der ersten Krebsdiagnose bis zum Studienbeginn (in Monaten)
- Krankheitsstadium beim Screening
- Primäre Lokalisation
- HER2-Status
- Histologischer Grad
- Histologischer Typ (Laurén-Klassifikation)
- Mikrosatelliteninstabilität (MSI)- oder Mismatch-Reparatur (MMR)-Status
- Epstein-Barr-Virus (EBV)-Status
- Genomisch stabiler (GS) Typ
- Chromosomal instabiler (CIN) Typ
- Patienten ausschließlich mit Nicht-Zielläsionen
- Anzahl der Stellen mit Metastasen bei Studienbeginn
- Patienten mit mindestens einer vorherigen adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie gegen Krebs
- Zeit vom Ende der letzten adjuvanten oder neoadjuvanten systemischen Therapie bis zum Studienbeginn
- Vorherige Radiotherapie gegen Krebs
- Vorherige Operation gegen Krebs
- Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tislelizumab werden die im Folgenden genannten Endpunkte herangezogen und gemäß ihrer Nutzendimension aufgelistet. Die Angaben zur Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz beziehen sich auf die Studie RATIONALE 305.

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-STO22

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

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Operationalisierung

In der Studie RATIONALE 305 ist das Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Alle Patienten, die vor dem Datenschnitt am Leben waren oder die Studie abbrachen (aus anderen Gründen als dem Tod), wurden zu dem letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient entweder zum oder vor dem Datenschnitt am Leben war. Nach Beendigung der Studienmedikation wurde bei den Patienten der Überlebensstatus bis zum Eintritt des Todes, Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor ca. alle drei Monate (± 14 Tage) erfasst (18, 19).

Validität

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

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevanter Endpunkt, da die Verlängerung des Überlebens für den Patienten von direktem Nutzen ist (9). Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist somit ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt in onkologischen Indikationen ein essenzielles Therapieziel dar (23, 24).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Operationalisierung

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Studie RATIONALE 305 ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiv dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Tumorbildgebung (Computertomographie (CT) mit oral/i. v. appliziertem Kontrastmittel (außer bei Kontraindikation) 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 etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage) (18, 19). Die Krankheitsprogression wurde anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) in der Version 1.1 (v1.1) basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache bewertet (25).

Die Ereignis- und Zensierungsregeln für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden auf Grundlage eines Leitfadens der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) definiert (18). Das progressionsfreie Überleben wurde in folgenden Fällen zum Zeitpunkt der letzten validen Tumorbeurteilung zensiert: fehlendes Ereignis, Auftreten des Ereignisses nach Verabreichung einer neuen Krebstherapie oder wenn mindestens zwei aufeinanderfolgende Tumorbeurteilungen fehlten bzw. nicht auswertbar waren (19). In Tabelle 4-3 erfolgt eine detaillierte Darstellung der Ereignis- und Zensierungsregeln für das progressionsfreie Überleben.

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

Situation	Zeitpunkt der Zensierung oder des Ereignisses	Resultat
Keine Krankheitsprogression bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts, Abbruch der Studie oder Lost to Follow-Up	Datum der letzten validen ^a radiologischen Beurteilung vor oder am Datum des Datenschnitts oder Abbruch der Studie oder Lost to Follow-Up	Zensierung
Start einer neuen Krebstherapie vor der Krankheitsprogression oder dem Tod	Datum der letzten validen ^a radiologischen Beurteilung vor dem Start einer neuen Krebstherapie (hypothetische Strategie)	Zensierung
Keine Tumorbeurteilung zur Studienbeginn oder nach Studienbeginn ohne Eintritt des Todes innerhalb von 13 Wochen nach Randomisierung	Datum der Randomisierung	Zensierung
Keine Tumorbeurteilung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn mit Eintritt des Todes innerhalb von 13 Wochen nach Randomisierung	Datum des Todes	Progressionsereignis
Tod oder Krankheitsprogression nach mehr als einer verpassten Tumorbeurteilung	Datum der letzten validen ^a radiologischen Beurteilung vor der verpassten Tumorbeurteilung	Zensierung
<p>a: Eine valide Tumorbeurteilung ist eine radiologische Beurteilung des CR, des PR, des SD, der non-CR/non-PR oder der PD wie durch die Prüfer festgelegt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (19)</p>		

Validität

Die Krankheitsprogression wurde mithilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien festgestellt (18, 19, 25).

Patientenrelevanz

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter kontroverser Diskussionen (24, 26-28). Dies gilt auch für das Plenum des G-BA, in dem unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunkts bestehen (27). 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 (24).

Neben dem klar als patientenrelevant definierten Ereignis Tod ist auch eine Krankheitsprogression von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten. Ein verlängertes progressionsfreies Überleben impliziert für den Patienten eine Verhinderung der weiteren Krankheitsprogression und damit auch eine Verzögerung des Einsatzes von etwaigen Folge-therapien unter schlechten körperlichen Bedingungen mit möglichen starken Nebenwirkungen und eine damit einhergehende Verschlechterung der Lebensqualität.

Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)

Operationalisierung

Die objektive Ansprechrate ist in der Studie RATIONALE 305 definiert als der Anteil der Patienten, deren bestes Ansprechen (Best Overall Response, BOR) einem vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) entspricht. Das beste Ansprechen ist definiert als das beste Ansprechen, das von der Randomisierung bis zum Datenschnitt oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie erreicht wurde. Patienten, bei denen unabhängig von der Ursache keine Bewertung des Ansprechens nach Baseline erhoben wurde, werden als Non-Responder für das beste Ansprechen betrachtet. Die Tumorbildgebung (CT mit oral/i. v. appliziertem Kontrastmittel (außer bei Kontraindikation) 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 etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage) (18, 19). Das Tumoransprechen wurde anhand RECIST v1.1 basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes bewertet (18, 19, 25).

Validität

Die Erhebung der objektiven Ansprechrate zur Beurteilung des Tumoransprechens ist ein verbreitetes und etabliertes Vorgehen in der Onkologie (25, 29). Die objektive Ansprechrate wird von der FDA als valider Wirksamkeitsendpunkt zur Erteilung der Zulassung herangezogen (26, 30).

Das Tumoransprechen wurde in der Studie RATIONALE 305 anhand RECIST v1.1 bewertet (18, 19, 25):

- Vollständiges Ansprechen (CR)
- Partielles Ansprechen (PR)
- Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease, SD) oder kein vollständiges Ansprechen/keine fortschreitende Erkrankung (Non-CR/Non-PD)
- Fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease, PD)
- Nicht auswertbar (Not Evaluable, NE)
- Nicht vorhanden

Die Kategorie „NE“ umfasste Patienten, bei denen mindestens eine Tumorbeurteilung nach Baseline durchgeführt wurde, von denen aber keine gemäß RECIST v1.1 auswertbar war. Die Kategorie „nicht vorhanden“ umfasste Patienten, bei denen keine weitere Tumorbeurteilung nach Baseline durchgeführt wurde, weil sie die Studie abgebrochen hatten oder verstorben waren (13).

Nur Veränderungen des größten Durchmessers (eindimensionales Maß) der Tumorkläsionen werden bei den RECIST-Kriterien berücksichtigt (18, 19, 25). Um als messbare Erkrankung klassifiziert zu werden, muss eine Tumorkläsion folgende minimale Größe aufweisen:

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

Um als pathologisch vergrößert und messbar zu gelten, muss ein Lymphknoten bei der CT-Untersuchung in der kurzen Achse ≥ 15 mm groß sein (es wird empfohlen, dass die Schichtdicke der CT-Untersuchung nicht mehr als 5 mm beträgt). Bei der Untersuchung zur Baseline und bei der Nachuntersuchung wird nur die kurze Achse gemessen und verfolgt (25).

Alle anderen Kläsionen (oder Krankheitsherde), einschließlich kleiner Kläsionen (längster Durchmesser < 10 mm oder pathologische Lymphknoten mit ≥ 10 bis < 15 mm in der kurzen Achse) gelten als nicht messbare Erkrankung. Leptomeningeale Erkrankungen, Aszites, Pleura- oder Perikarderguss, entzündliche Brusterkrankungen, lymphangitischer Befall von Haut oder Lunge, bei der körperlichen Untersuchung festgestellte abdominale Massen/abdominale Organomegalie, die mit reproduzierbaren bildgebenden Verfahren nicht messbar sind, gelten alle als nicht messbar (18, 25).

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

Patientenrelevanz

Die Krankheitsprogression ist häufig mit einer Verschlechterung der tumorassoziierten Symptome verbunden, was sich negativ auf den körperlichen und psychischen Zustand der Patienten auswirken kann (7, 23, 31). Somit ist davon auszugehen, dass ein gutes Therapieansprechen und die damit einhergehende Verringerung der Tumormasse, die durch die objektive Ansprechrate abgebildet werden, einen positiven Einfluss auf die tumorassoziierten Symptome haben und daher direkten Nutzen für den Patienten haben (31-33). Neben der Reduktion oder Stabilisierung der tumorbedingten Symptome nehmen viele Patienten ein Tumorsprechen psychisch als positiv wahr (33).

EQ-5D VAS

Operationalisierung

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

Der zweite Teil umfasst eine visuelle Analogskala (VAS), mithilfe derer der Patient selbständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 („schlechtestmöglicher Gesundheitszustand“) bis 100 („bestmöglicher Gesundheitszustand“) einordnet (34).

Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie RATIONALE 305 zu Beginn eines jeden Zyklus bis Zyklus 6 und anschließend jeden zweiten Zyklus bis zur Krankheitsprogression sowie bei der Visite am Ende der Behandlung jeweils vor der Durchführung klinischer Maßnahmen. Nur Patienten mit einer Erhebung zur Baseline und mindestens einer weiteren vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (13, 18, 19).

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

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein weitverbreitetes und akzeptiertes Instrument zur standardisierten Erhebung des Gesundheitszustands durch die Patienten. Die EQ-5D VAS ist für die deutsche Bevölkerung validiert, wodurch eine objektive Interpretation der gewonnenen Ergebnisse gewährleistet werden kann (35, 36). Zudem wurde die Validität der EQ-5D VAS bereits in Nutzenbewertungsverfahren von onkologischen Indikationen, u. a. bei Karzinomen des Magens und des GEJ sowie des Ösophagus, durch den G-BA bestätigt (z. B. Nivolumab und Pembrolizumab) (27, 37-39).

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 (9).

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 (40, 41). Der EORTC QLQ-C30 besteht insgesamt aus 30 Fragen in Form von Multi-Item-Skalen und Einzel-Items, die wie folgt strukturiert sind (40):

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

Während die Skala zum allgemeinen 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 früherer Nutzenbewertungen onkologischer Medikamente, auch in der Indikation Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom, gefolgt (42-44). Das Einzel-Item „finanzielle Schwierigkeiten“ stellt kein Symptom dar und wird daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Beantwortung der Fragen zur Symptomatik sollen die Patienten ihre Symptome in der vorangegangenen Woche einschätzen und die Antwort jeweils auf einer Vier-Punkte-Skala dokumentieren. Dabei entspricht ein Wert von eins „überhaupt nicht“, ein Wert von zwei „wenig“, ein Wert von drei „mäßig“ und ein Wert von vier „sehr“. Die Multi-Item-Symptomskalen umfassen Fragstellungen zu Übelkeit und Erbrechen, Schmerz sowie Fatigue. Zu den Einzelsymptomen 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 reduzierteren Gesundheitszustand bzw. eine schwerere Symptomatik indiziert (45).

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie RATIONALE 305 zu Beginn eines jeden Zyklus bis Zyklus 6 und anschließend jeden zweiten Zyklus bis zur Krankheitsprogression und bei der Visite am Ende der Behandlung, jeweils vor der Durchführung klinischer Maßnahmen. Nur Patienten mit einer Erhebung zur Baseline und mindestens einer weiteren vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (13, 18, 19).

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

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein weitverbreitet eingesetzter und in verschiedenen Sprachen validierter Fragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands und der Symptomlast (40). Für Responderanalysen wird eine MID von ≥ 10 Punkten als klinisch relevant angesehen (47-49). Dieser Schwellenwert wurde sowohl in vergangenen als auch in aktuellen Nutzenbewertungsverfahren von G-BA und IQWiG akzeptiert (50-55). 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 (20). Aufgrund des Aufbaus der EORTC Fragebögen ergibt sich jedoch für den Großteil der Skalen kein Unterschied zwischen den Responsekriterien 10 Punkte und 15 Punkte (die einer Responseschwelle von 15 % entsprechen), so dass für EORTC Fragebögen weiterhin Auswertungen mit dem Responsekriterium 10 Punkte darzustellen sind (46, 56).

Patientenrelevanz

Krankheitsbedingte Symptome stellen für Patienten eine große Belastung dar. Mithilfe der Symptomskalen bzw. Einzel-Items des EORTC QLQ-C30 kann die Symptomatik der Erkrankung aus Sicht des Patienten berichtet und ausgewertet werden. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (9).

EORTC QLQ-STO22 (Symptomskalen)

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-STO22 ist ein patientenberichtetes, krankheitsspezifisches Ergänzungsmodul zum generischen EORTC QLQ-C30 Fragebogen für Patienten mit Magenkarzinom. Der EORTC QLQ-STO22 besteht aus insgesamt 22 Fragen, die folgenden Kategorien zugeordnet sind (57-59):

- Fünf Symptomskalen: Dysphagie, Schmerzen, Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts, Einschränkungen beim Essen, Angst
- Vier Einzel-Items: Haarausfall, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Körperbild

Die Bewertung der Items erfolgt auf einer Skala von eins („nicht auftretend“) bis vier („sehr stark auftretend“). Die Rohwerte werden mit Hilfe einer linearen Transformation standardisiert, so dass Werte in einem Bereich von 0 bis 100 vorliegen. Ein höherer Punktwert bedeutet ein schlechteres Patientenempfinden (45, 47).

Die Erhebung des EORTC QLQ-STO22 erfolgte in der Studie RATIONALE 305 zu Beginn eines jeden Zyklus bis Zyklus 6 und anschließend jeden zweiten Zyklus bis zur Krankheitsprogression und bei der Visite am Ende der Behandlung, jeweils vor der Durchführung klinischer Maßnahmen. Nur Patienten mit einer Erhebung zur Baseline und mindestens einer weiteren vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (13, 18, 19).

Im vorliegenden Dossier wird jede Auswertung für den EORTC QLQ-STO22 als mittlere Veränderung zur Baseline und als Analyse der Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die klinisch relevante Verschlechterung wird dabei als Verschlechterung um eine MID von ≥ 10 Punkten definiert, welche auch vom G-BA herangezogen wird (46). Für das vorliegende Dossier wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte als Hauptanalyse herangezogen. MMRM-Analysen werden als ergänzende Auswertungen dargestellt.

Validität

Der EORTC QLQ-STO22 Fragebogen wurde spezifisch für die Indikation Magenkarzinom entwickelt und validiert. Er berücksichtigt die charakteristischen mit einem Magenkarzinom einhergehenden Symptome und stellt damit eine krankheitsspezifische Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 dar (57, 58, 60-62). Für Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom wurde der EORTC QLQ-STO22 Fragebogen in der Nutzendimension Morbidität in vorherigen Verfahren vom IQWiG und G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen (63, 64). Analog zum EORTC QLQ-C30 wird bei Responderanalysen eine MID von ≥ 10 Punkten als klinisch relevant angesehen.

Patientenrelevanz

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder GEJ führen die Symptome zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (31, 65). Entsprechend ist die Verbesserung der erkrankungsspezifischen Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-STO22, gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant anzusehen (9, 39, 66).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen 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 Funktionskalen zur Rollenfunktion, emotionalen Funktion, physischen Funktion, sozialen Funktion und kognitiven Funktion (40, 41).

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

Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie RATIONALE 305 zu Beginn eines jeden Zyklus bis Zyklus 6 und anschließend jeden zweiten Zyklus bis zur Krankheitsprogression und bei der Visite am Ende der Behandlung, jeweils vor der Durchführung klinischer Maßnahmen. Nur Patienten mit einer Erhebung zur Baseline und mindestens einer weiteren vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert (13, 18, 19).

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

Validität

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

Der EORTC QLQ-C30 ist ein für onkologische Indikationen etabliertes und validiertes Messinstrument. Er wurde in Studien in der Indikation Adenokarzinom des Magens oder GEJ (67-70) sowie in anderen onkologischen Indikationen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angewandt und ist hierfür validiert (71-76). Der G-BA hat in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Adenokarzinom des Magens oder GEJ sowie Karzinomen des Ösophagus die Validität des EORTC QLQ-C30 bereits anerkannt (39, 64, 66).

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität spiegelt das körperliche und psychische Wohlbefinden von Patienten im Krankheitskontext wider und stellt somit einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar (77). Gemäß IQWiG sowie der AM-NutzenV ist die Erhebung der Lebensqualität unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt (9, 20).

Sicherheit

Operationalisierung

In der Studie RATIONALE 305 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 Events, TEAE) (13, 19). Die Krankheitsprogression einschließlich eines tödlichen Verlaufs, der in dieser Studienpopulation erwartet und als Wirksamkeitsendpunkt gemessen wurde, sollte nicht als UE berichtet werden. Ebenso sollten nicht-schwerwiegende UE, die eindeutig mit der Krankheitsprogression übereinstimmen und eindeutig auf die Krankheitsprogression zurückzuführen waren, nicht berichtet werden. Bei Unklarheit, ob ein nicht-schwerwiegendes UE mit der Krankheitsprogression in Zusammenhang steht, sollte es als UE berichtet werden. Alle SUE und Todesfälle wurden berichtet, unabhängig von einem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression (19).

Als TEAE waren in der Studie RATIONALE 305 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 (13, 19). Nur SUE sollten auch dann gemeldet werden, wenn sie bereits vor der Verabreichung der Studienmedikation, aber nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, auftraten (18). Darüber hinaus sollten alle SUE, von denen der Prüfarzt Kenntnis hatte und ein Zusammenhang mit der Studienmedikation denkbar war, unabhängig von der Zeit seit der letzten Dosis der Behandlung bis zum Tod des Patienten, dem Widerruf der Einverständniserklärung, oder Lost to Follow-Up, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben werden (13). 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 (19). Dabei erfolgte die Einstufung immunvermittelter UE gemäß des Studienberichts (13).

Die Kodierung der UE wurde entsprechend des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 und Einteilung entsprechend National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 5.0 durchgeführt (13).

UE, welche bei einem Patienten mehrfach aufgetreten sind, wurden nur einmalig mit dem jeweils höchsten Schweregrad nach CTCAE Version 5.0 innerhalb einer SOC und eines PT gezählt (13).

Toxizitäten, die nicht in den CTCAE-Kriterien aufgeführt sind, wurden wie folgt definiert (18, 19):

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

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

Im vorliegenden Dossier werden folgende Analysen zur Sicherheit dargestellt:

- UE unabhängig vom Schweregrad
- SUE

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

In der Studie RATIONALE 305 wurde ein SUE als jedes unerwünschte medizinisches Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis auftritt, wie folgt definiert (19):

- 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 z. B. bei Gefährdung des Patienten oder Notwendigkeit eines medizinischen/ chirurgischen Eingriffs, um eines der oben aufgeführten Ereignisse zu verhindern

Als UE von besonderem Interesse wurden folgende UE eingeschlossen:

- Infusionsbedingte UE
- Immunvermittelte UE

Infusionsbedingte UE umfassten gemäß Studienprotokoll die Ereignisse Fieber, Schüttelfrost/Rigor, Übelkeit, Pruritus, Angioödem, Hypotonie, Kopfschmerz, Bronchospasmus, Urtikaria, Ausschlag, Erbrechen, Myalgie, Schwindelgefühl oder Hypertonie. Schwere infusionsbedingte UE umfassten das akute Atemnotsyndrom, Myokardinfarkt, Kammerflimmern und kardiogenen Schock (19). Im vorliegenden Dossier wird die Gesamtrate der infusionsbedingten UE präsentiert.

Als immunvermittelte UE wurden Ereignisse definiert, die den Kategorien Nebenniereninsuffizienz, Kolitis, Hepatitis, Thyreoiditis, Hyperthyreose, Hypothyreose, Hypophysitis, Diabetes mellitus, Myokarditis/Perikarditis, Myositis/Rhabdomyolyse, Nephritis und Nierenfunktionsstörungen, Pneumonitis, unerwünschte Hautreaktionen sowie anderen immunvermittelten Reaktionen zuzuordnen sind. In der Studie RATIONALE 305 erfolgte die Erfassung und Kodierung gemäß internationalem Standard (MedDRA Version 24.0, CTCAE Version 5.0) (19). Im vorliegenden Dossier wird die Gesamtrate der immunvermittelten UE präsentiert.

Validität

Die Erfassung sowie Auswertung der UE und deren Schweregrade ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards (Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP), International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E6) berichtet (78). In der Studie RATIONALE 305 erfolgte die Erfassung und Kodierung gemäß internationalem Standard (MedDRA Version 24.0, CTCAE Version 5.0) (19). 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 (9). Auch durch das IQWiG und die VerFO des G-BA (§ 3 Abs. 1 des 5. Kapitels) werden UE als patientenrelevant eingestuft (2, 20).

Analysepopulation

Patienten mit PD-L1-Expression (TAP-Score ≥ 5 %)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT gemäß der europäischen Zulassung nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit TAP-Score ≥ 5 % indiziert (1). Im Folgenden werden daher die Ergebnisse für Patienten der Studie RATIONALE 305 mit einer PD-L1-Expression mit TAP-Score ≥ 5 % dargestellt und zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung herangezogen.

Analysesets

PD-L1-positives Analyseset

Das PD-L1-positive Analyseset umfasste alle randomisierten Patienten, deren Tumoren einen TAP-Score ≥ 5 % gemessen anhand des VENTANA PD-L1 (SP263)-Assays aufwiesen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlung analysiert, die ihnen bei der Randomisierung zugewiesen wurde. Das PD-L1-positive Analyseset war eines von zwei präspezifizierten primären Analysesets für die Auswertung der demografischen Patientencharakteristika und die Wirksamkeitsanalysen (19).

PD-L1 positives Safety-Analyseset

Das PD-L1-positive Safety-Analyseset umfasste Patienten im Safety-Analyseset, deren Tumoren einen TAP-Score von $\geq 5\%$ gemessen anhand des VENTANA PD-L1 (SP263)-Assays aufwiesen. Das Safety-Analyseset setzt sich aus allen Patienten zusammen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Patienten wurden nach der tatsächlich erhaltenen Behandlung klassifiziert und analysiert, wobei eine erhaltene Behandlung entweder als die beabsichtigte Behandlung, wenn sie mindestens einmal erhalten wurde, oder als die erste Behandlung bei Beginn der Therapie mit dem Studienmedikament, wenn die beabsichtigte Behandlung nie erhalten wurde, definiert ist. Das PD-L1-positive Safety-Analyseset wurde für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte bei Patienten mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ herangezogen (19).

Analysezeitpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen drei Datenschnitte vor:

- Der erste Datenschnitt erfolgte am 08.10.2021. Dabei handelt es sich um eine geplante Interimsanalyse, die für den Zeitpunkt geplant war, an dem 70 % der erwarteten Todesfälle in beiden Analysesets beobachtet wurden (PD-L1-positives Analyseset: 269 Ereignisse, Intention-to-Treat (ITT)-Analyseset: 538 Ereignisse).
- Der zweite Datenschnitt erfolgte am 28.02.2023 und wurde für die geplante finale Analyse der Studienendpunkte herangezogen (19). Der Datenschnitt vom 28.02.2023 wird als Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogen (Abschnitt 4.3.1.3 und Anhang 4-G).
- Der dritte Datenschnitt erfolgte am 27.08.2024 zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte. Der Datenschnitt war nicht präspezifiziert, wird aber der FDA übermittelt. Da aufgrund der längeren Beobachtungsdauer von einem Informationsgewinn im Vergleich zur finalen Analyse ausgegangen werden kann, wird der Datenschnitt vom 27.08.2024 supportiv zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen und vollständig in Anhang 4-G dargestellt.

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 Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach geografischer Region (Ostasien vs. Rest of the World (ROW)) und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen (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 Patienten, die keine Erhebung von patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcome, PRO) zur Baseline hatten, oder solche, die zwar eine Erhebung des Fragebogens zur Baseline, aber keine nachfolgende Erhebung aufwiesen, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

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

Auswertung binärer Endpunkte

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für Binäranalysen zeigt die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und den Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm. Der Behandlungseffekt wurde durch das Odds Ratio (OR), das RR und die Risikodifferenz (RD) mit 95 %-KI und p-Wert abgebildet. Für das OR und das RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Die RD wurde nach der Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und den Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Die Stratifizierung erfolgte gemäß den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests berechnet, stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. ROW) und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein). Falls in beiden Studienarmen keine Ereignisse aufgetreten sind, wurden keine Schätzer berechnet.

Auswertung kontinuierliche 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 geografische Region und das Vorhandensein von Peritonealmetastasen 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 18 Patienten in beiden Behandlungsarmen vorhanden waren. Die Visite zum Ende der Behandlung wurde nicht in das MMRM-Modell aufgenommen. Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende MWD 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 wurde gemäß IQWiG-Methodenpapier Version 7.0 nur dann eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wenn die jeweilige Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasste und bei binären Daten und Ereigniszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten waren (20).

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

Der Interaktions-p-Wert für Endpunkte, deren Auswertung auf Ereigniszeitanalysen beruht, wurde für das PD-L1-positive Analyseset mittels eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Behandlung, Subgruppe sowie Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariaten bestimmt. Dabei werden für Endpunkte, die sowohl mittels Ereigniszeitanalyse als auch supportiv mittels MMRM ausgewertet wurden, 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 des PD-L1-positiven Safety-Analysesets statistisch signifikant war.

In der Studie RATIONALE 305 waren die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppen nur für das Gesamtüberleben präspezifiziert. Zusätzlich post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-4 entsprechend gekennzeichnet (13, 18, 19). Die post hoc definierten Subgruppenanalysen wurden ergänzt, um den Einfluss des Krankheitsstatus der Patienten zu untersuchen. In dem vorliegenden Dossier wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte die in Tabelle 4-4 dargestellten Subgruppen auf eine mögliche Effektmodifikation hin untersucht.

Tabelle 4-4: Präspezifizierte Subgruppenanalyse der Studie RATIONALE 305

Subgruppe	Ausprägung
Geografische Region: Ostasien vs. ROW	Ostasien ROW
Geografische Region: China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW	China (einschließlich Taiwan) Japan und Südkorea ROW
Abstammung	Asiatisch Kaukasisch Andere
Alter	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Weiblich Männlich

Subgruppe	Ausprägung
ECOG-PS	0 1
Lebermetastasen	Ja Nein
MSI- oder MMR-Status	MSI-H/dMMR MSI-L/MSS/pMMR Unbekannt
Vorhandensein von Peritonealmetastasen	Ja Nein
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Oxaliplatin + Capecitabin Cisplatin + 5-FU
Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie ^a	Ja Nein
Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Ja Nein
Anzahl der Stellen mit Metastasen	0 – 2 ≥ 3
EBV-Status ^b	Positiv Negativ Fehlend
Krankheitsstadium ^b	Lokal fortgeschritten Metastasierend
Primäre Lokalisation ^b	GEJ Magen
Messbarkeit der Tumorläsionen ^{b, c}	Messbar Nicht messbar
<p>a: Die Subgruppe wurde post hoc modifiziert und um die Ösophagektomie ergänzt. b: Diese Subgruppe wurde post hoc definiert. c: Die Unterteilung der Messbarkeit der Tumorläsion erfolgte gemäß RECIST v1.1 Kriterien. Die a priori definierte Subgruppenanalyse zur PD-L1-Expression wird nicht analysiert, da im vorliegenden Dossier gemäß der europäischen Zulassung nur das PD-L1-positive Analyseset dargestellt wird. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (13, 18, 19)</p>	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

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

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
RATIONALE 305 BGB-A317-305 NCT03777657	Ja	Ja	Abgeschlossen	12/2018 – 08/2024 <u>1. Datenschnitt (Interimsanalyse)^a</u> : 08.10.2021 <u>2. Datenschnitt (Finale Analyse)^b</u> : 28.02.2023 <u>3. Datenschnitt (Studienabschluss)^c</u> : 27.08.2024	<u>Studienarm A</u> : Tislelizumab + Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU) <u>Studienarm B</u> , Placebo + Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU)
<p>a: Präspezifizierte Interimsanalyse bei 70 % der erwarteten Todesfälle im PD-L1-positiven Analyseset (269 Ereignisse) und ITT-Analyseset (538 Ereignisse). b: Präspezifizierte finale Analyse nach 384 Todesfällen im PD-L1-positiven Analyseset und 768 Todesfällen im ITT-Analyseset. c: Nicht präspezifizierter Datenschnitt für die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie am 27.08.2024 abgeschlossen hat. 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.

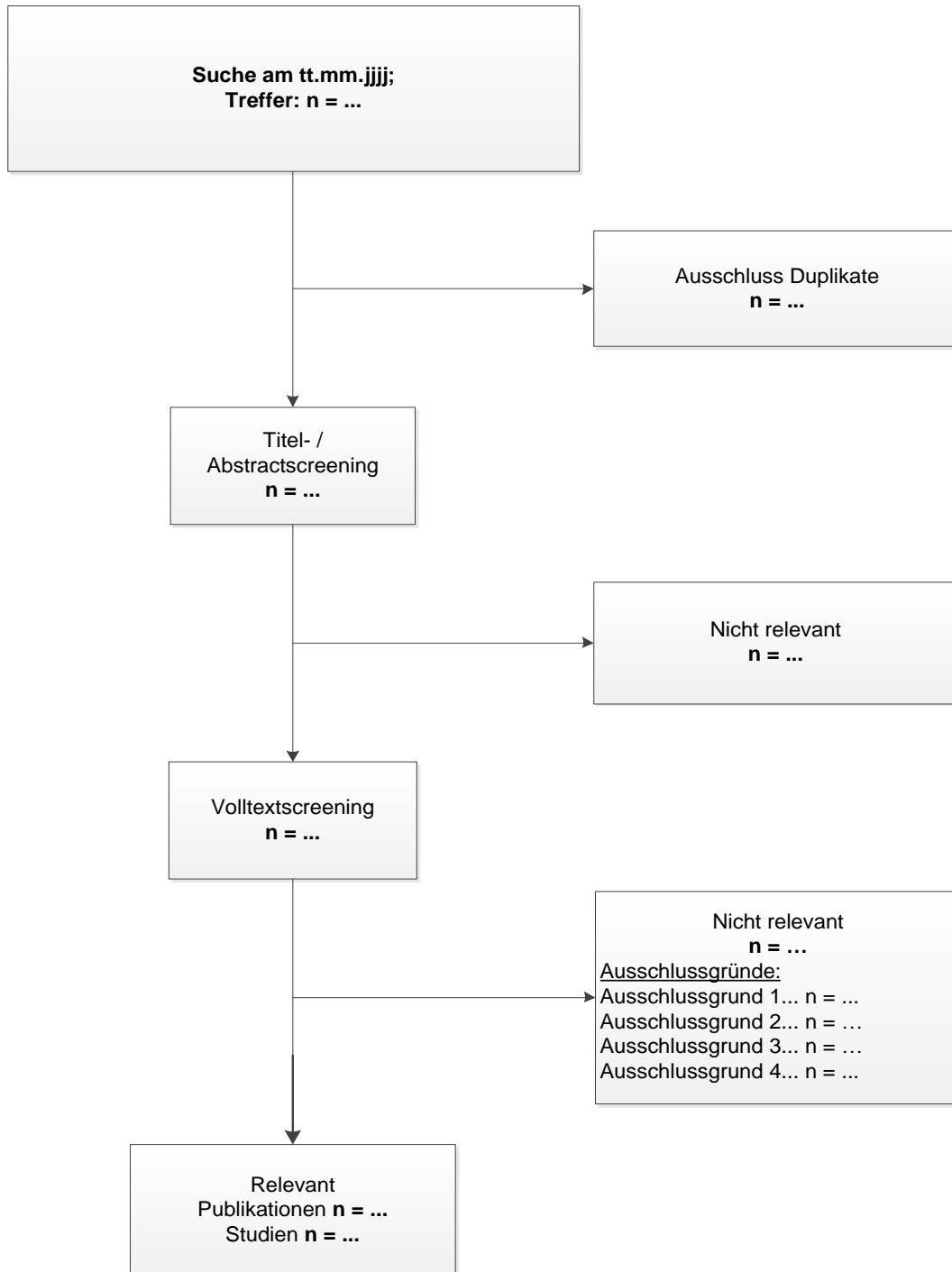


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

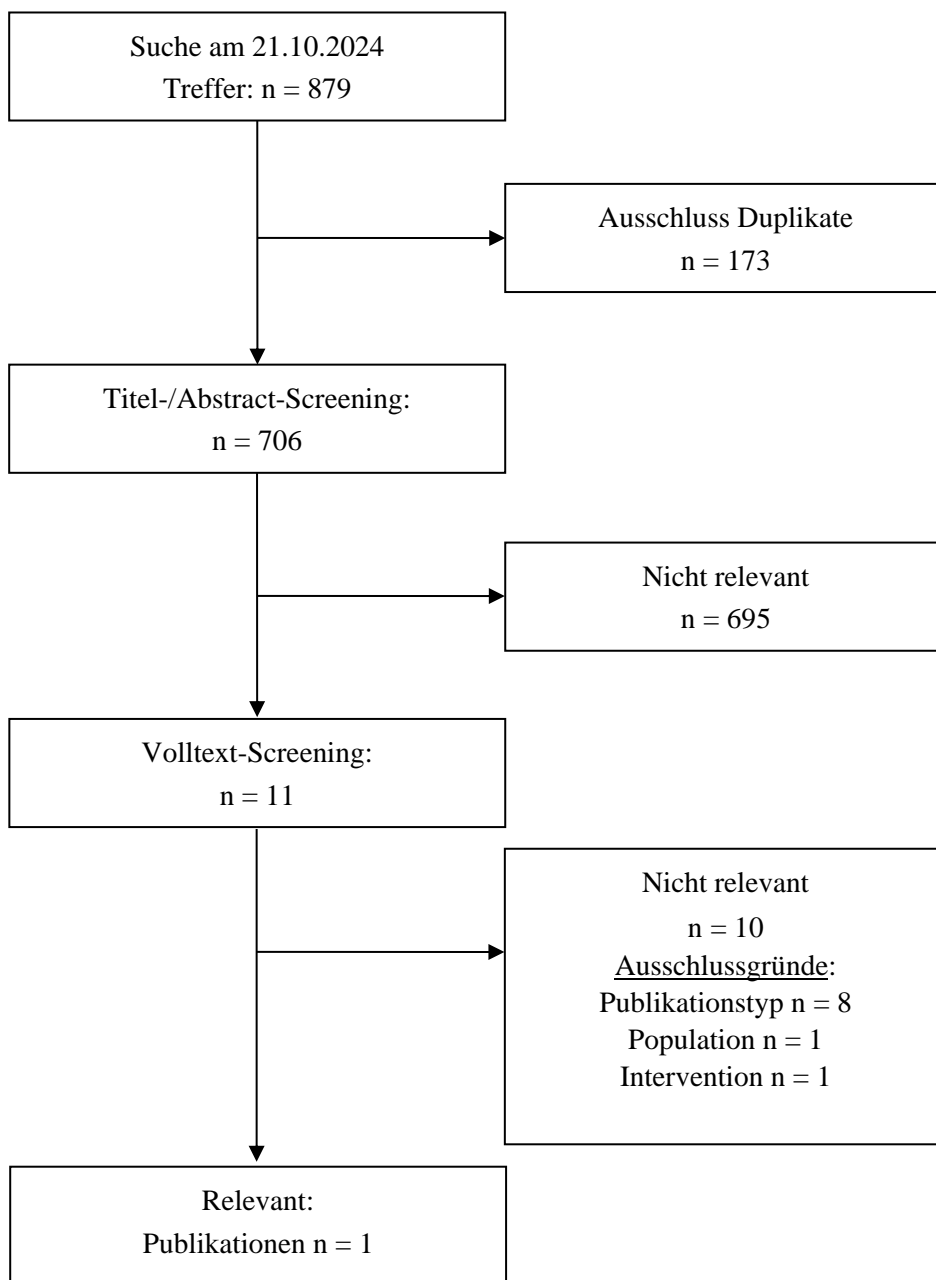


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 von Qiu et al. 2024 zur Studie RATIONALE 305 (14).

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 305	Clinicaltrials.gov (NCT03777657) (15) EU-CTR (EudraCT 2018-000312-24) (79) ICTRP (NCT03777657) (80)	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])
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
RATIONALE 305	Ja	Ja	Nein	Ja (13, 21, 81)	Clinicaltrials.gov (NCT03777657) (15) EU-CTR (EudraCT 2018-000312-24) (79) ICTRP (NCT03777657) (80)	Ja (14)
<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	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
RATIONALE 305	RCT, doppelblind, parallel, global, multizentrisch, Phase-III-Studie mit 1:1-Randomisierung in die Studienarme T + C oder P + C	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung	<p><u>Studienarm A</u> T + C^a ITT-Analyseset^b: n = 501</p> <p>PD-L1-positiv^b: n = 274</p> <p><u>Studienarm B</u> P + C^a ITT-Analyseset^b: n = 496</p> <p>PD-L1-positiv^b: n = 272</p>	<p><u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Randomisierung</p> <p><u>Behandlung:</u> 3-Wochen-Zyklen bis zur Krankheitsprogression^c, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder der Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien^d</p> <p><u>Safety Follow-Up^e:</u> Visite 30 (± 7) Tage nach Absetzen der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat</p> <p><u>Survival Follow-Up:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Überleben^f • Informationen zu weiterer Krebstherapie^e • Tumorbeurteilung^g 	<p><u>Studienort</u> 141 Studienzentren in 13 Ländern bzw. Regionen weltweit (China und Taiwan, Japan, Südkorea, das Vereinigte Königreich, Russland, Frankreich, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, Türkei, USA)</p> <p><u>Studienzeitraum</u> 12/2018 – 08/2024 Die Studie wurde beendet.</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p><u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • ORR • EQ-5D VAS • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQ-STO22 • UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte	
				<p><u>1. Datenschnitt</u> <u>(Interimsanalyse)^l:</u> 08.10.2021</p> <p><u>2. Datenschnitt (Finale</u> <u>Analyse)^j:</u> 28.02.2023</p> <p><u>3. Datenschnitt</u> <u>(Studienabschluss)^k:</u> 27.08.2024</p>			
<p>a: Die Patienten erhielten Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU nach Maßgabe des Arztes. Die Wahl der Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung.</p> <p>b: Es waren zwei Analysesets präspezifiziert. Das ITT-Analyseset umfasst alle randomisierten Patienten und das PD-L1-positive Analyseset beinhaltet alle randomisierten Patienten, die einen TAP-Score ≥ 5 % aufwiesen.</p> <p>c: Patienten, die für Tislelizumab randomisiert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes unter den im Prüfplan festgelegten Bedingungen über die Krankheitsprogression hinaus behandelt werden.</p> <p>d: Andere Behandlungsabbruchkriterien umfassten: Widerruf der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, jeglicher medizinischer Zustand, bei dem die Sicherheit des Patienten durch das Fortführen der Studienbehandlung gefährdet wäre, gleichzeitige antineoplastische Therapie (d. h. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, Standard- oder Prüfpräparate (einschließlich chinesischer pflanzlicher Arzneimittel oder chinesischer Patentarzneimittel) für die Behandlung von Krebs), unzureichende Compliance des Patienten nach Entscheidung des Prüfarztes und des medizinischen Monitors.</p> <p>e Die Visite zum Ende der Behandlung konnte mit der Safety Follow-Up-Visite kombiniert werden, sofern erstere 30 Tage (± 7 Tage) nach der letzten Studienbehandlung erfolgte. Die Bewertungen für beide Visiten mussten durchgeführt werden. Darüber hinaus wurden die Patienten 60 Tage (± 14 Tage) und 90 Tage (± 14 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation telefonisch zur Beurteilung immunvermittelter UE und zu Begleitmedikationen, die beispielsweise mit immunvermittelten UE oder einer neuen Krebstherapie im Zusammenhang stehen, kontaktiert, unabhängig davon, ob der Patient eine neue Krebstherapie begonnen hatte oder nicht. Bestand bei diesen telefonischen Nachsorgeterminen der Verdacht auf ein immunvermitteltes UE, wurde eine außerplanmäßige Visite durch den Prüfarzt zur weiteren Beurteilung veranlasst, falls eine weitere Untersuchung angezeigt war.</p> <p>f: Die Abfrage zum Überleben und der Einnahme von weiteren Krebstherapien nach Beendigung der Studienmedikation erfolgte. alle drei Monate (± 14 Tage) nach der Safety Follow-Up Visite bis zum Eintritt des Todes, Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>g: Patienten, die das Studienmedikament aus anderen Gründen als der Krankheitsprogression (z. B. Toxizität) absetzten, wurden weiterhin gemäß des Studienprotokolls untersucht, bis zum Krankheitsprogress, Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up, Tod oder bis zur Beendigung der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Bewertung des Tumors erfolgte dabei weiterhin in den festgelegten Intervallen, d. h. alle 6 Wochen (± 7 Tage) für die ersten 48 Wochen und anschließend alle 9 Wochen (± 7 Tage) nach der letzten Bewertung.</p>							

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>h: Die Studie wird fortgesetzt, bis der letzte Patient verstirbt, ein Lost to Follow-Up oder Widerruf der Einverständniserklärung auftritt oder der Sponsor entscheidet, dass die Studie abgeschlossen oder abgebrochen ist. Ein Studienabbruch durch den Sponsor erfolgt z. B. aufgrund des Auftretens oder der Schwere von UE in der RATIONALE 305 oder einer anderen Studie, die einen Hinweis auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für Patienten geben, eine unbefriedigende Patientenrekrutierung vorliegt oder eine Rollover-Studie verfügbar ist.</p> <p>i: Präspezifizierte Interimsanalyse zum OS sollte bei Erreichen von ca. 70 % der erwarteten Todesfälle im PD-L1-positiven Analyseset (269 Todesfälle) und ITT-Analyseset (538 Todesfälle) erfolgen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse sind 291 und 559 Todesfälle im PD-L1-positiven Analyseset bzw. ITT-Analyseset eingetreten.</p> <p>j: Die präspezifizierte finale Analyse zum OS sollte bei Erreichen von 384 Todesfällen im PD-L1-positiven Analyseset bzw. 768 Todesfällen im ITT-Analyseset erfolgen. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse sind 411 Todesfälle im PD-L1-positiven bzw. 776 Todesfälle ITT-Analyseset eingetreten.</p> <p>k: Nicht präspezifizierter Datenschnitt für die abschließenden Analysen zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie am 27.08.2024 abgeschlossen hat. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (13, 18, 19)</p>						

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

Studie	T + C (Studienarm A)	P + C (Studienarm B)	<i>Ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
RATIONALE 305	<p><u>Tislelizumab</u>^{a, b} 200 mg i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus</p> <p><u>ICC</u> Oxaliplatin + Capecitabin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatin: 130 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3- Wochen-Zyklus beschränkt auf 6 Zyklen • Capecitabin^c: 1.000 mg/m² KOF oral zweimal täglich konsekutiv für die ersten 14 Tage eines 3-Wochen-Zyklus <p><i>oder</i> Cisplatin + 5-FU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin: 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen- Zyklus beschränkt auf 6 Zyklen • 5-FU: 800 mg/m²/Tag i v. als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden täglich von Tag 1 bis Tag 5 eines 3-Wochen- Zyklus beschränkt auf 6 Zyklen 	<p><u>Placebo</u>^b Applikation analog zu Tislelizumab, i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen- Zyklus</p> <p><u>ICC</u> Oxaliplatin + Capecitabin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxaliplatin: 130 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus beschränkt auf 6 Zyklen • Capecitabin^c: 1.000 mg/m² KOF oral zweimal täglich konsekutiv für die ersten 14 Tage eines 3- Wochen-Zyklus <p><i>oder</i> Cisplatin + 5-FU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin: 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus beschränkt auf 6 Zyklen • 5-FU: 800 mg/m²/Tag i v. als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden täglich von Tag 1 bis Tag 5 eines 3-Wochen-Zyklus beschränkt auf 6 Zyklen 	<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). Eine Liste, der in der RATIONALE 305 verwendeten Begleittherapien und vorherigen Medikationen, kann Anhang 4-G entnommen werden.</p>

Studie	T + C (Studienarm A)	P + C (Studienarm B)	<i>Ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
<p>a: Die erste Infusion (Tag 1 des ersten Zyklus) wurde über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Bei guter Verträglichkeit konnte die Infusionsdauer auf 30 Minuten reduziert werden. Im Anschluss an die Infusion erfolgte eine Nachbeobachtung der Patienten für 60 Minuten im ersten und zweiten Zyklus. Ab dem dritten Zyklus war eine Nachbeobachtung von mindestens 30 Minuten erforderlich.</p> <p>b: Die Gabe von Tislelizumab oder Placebo erfolgt bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder bis zur Erfüllung eines anderen Kriteriums zum Behandlungsabbruch (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-10).</p> <p>c: Capecitabin konnte Patienten ab dem siebten Behandlungszyklus als optionale Erhaltungstherapie in Kombination mit Tislelizumab oder Placebo verabreicht werden, wenn diese zuvor die Kombinationschemotherapie Oxaliplatin und Capecitabin erhalten hatten.</p> <p>d: Alle Begleittherapien wurden im eCRF dokumentiert inkl. aller verschreibungspflichtigen oder frei verkäuflichen Arzneimittel, pflanzlichen Ergänzungsmittel und i. v. Medikamente und Flüssigkeiten. Alle Begleitmedikamente wurden dokumentiert, die die Patienten im Zeitraum von 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und bis 30 Tage nach der letzten Infusion oder Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (13, 18, 19)</p>			

Tabelle 4-12: Vorgaben zu Begleittherapien in der Studie RATIONALE 305

Vorgabe	Begleittherapien
Erlaubte Begleittherapien	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonersatztherapien durften fortgeführt werden, sofern die Einnahme vor dem Studieneinschluss begonnen hatte. • Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen waren zulässig, sofern die Einnahme vor dem Studieneinschluss begonnen hatte. • Systemische Kortikosteroide zur Behandlung von immunvermittelten UE mussten über den Zeitraum von 1 Monat ausgeschlichen werden und vor der nächsten Verabreichung von Tislelizumab eine nicht-immunsuppressive Dosierung (≤ 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) erreichen. Die Gabe von Steroiden als prophylaktische Behandlung von Patienten mit Allergien gegen diagnostische Kontrastmittel oder als antiemetische Therapie bei bestimmten Chemotherapien war erlaubt. • Patienten mit aktiver Hepatitis B (detektierbare HBsAg oder HBV-DNA) zur Baseline mussten eine Behandlung 2 Wochen vor Randomisierung oder der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen haben und bis 6 Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation fortsetzen oder den nationalen Leitlinien entsprechend. Patienten sollten eine effektive antivirale Therapie während der Studie entsprechend der nationalen Leitlinien und dem Ermessen des Prüfarztes fortsetzen, um das Risiko einer Reaktivierung des Virus zu verringern. Sofern keine antivirale Prophylaxe erfolgte, sollte dies im eCRF begründet werden. Eine Interferon-basierte Therapie gegen HBV oder HCV war während der Studie nicht gestattet.

Vorgabe	Begleittherapien
	<ul style="list-style-type: none"> • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren, d. h. G-CSF oder GM-CSF, konnten gemäß den Leitlinien zur Behandlung der febrilen Neutropenie eingesetzt werden, sollten aber nicht als Primärprophylaxe verwendet werden. Die Verwendung von Wachstumsfaktoren musste in der Patientenakte und dem eCRF dokumentiert werden. Die Behandlung mit Wachstumsfaktoren musste mindestens 48 Stunden vor dem nächsten Zyklus der Chemotherapie beendet sein. • Eine erythropoetische Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen konnte zur Behandlung Chemotherapie-induzierter Anämie in Betracht gezogen werden, wenn der Hämoglobin-Wert bei < 11 g/dl lag oder eine Abnahme des Hämoglobins zur Baseline von ≥ 2 g/dl auftrat. Der Patient musste zuvor über die Risiken und den Nutzen der Behandlung aufgeklärt werden. • Eine Verwendung prophylaktischer Medikamente wie Magnesium/Calcium-Infusionen oder andere zur Vorbeugung der Oxaliplatin-induzierten Neuropathie lag im Ermessen des Prüfarztes. Im Rahmen der Studie bestand jedoch dafür keine Empfehlung aufgrund des fehlenden Nutznachweises. • Ganzhirnbestrahlung und stereotaktische Radiochirurgie waren bei Patienten mit fortschreitender Metastasierung des zentralen Nervensystems gestattet. Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen waren zur Teilnahme an der Studie nicht zugelassen (siehe Anhang 4-E) • Palliative Strahlentherapie war nur zur Schmerzkontrolle an Stellen mit Knochenerkrankung, die zur Baseline vorhanden waren, erlaubt. Dabei durften bei wiederholter Bildgebung keine neuen Stellen mit Knochenmetastasen sichtbar sein und der Fall musste mit dem medizinischen Monitor diskutiert und dessen Zustimmung zur palliativen Strahlentherapie eingeholt werden. • Zusätzlich waren eine palliative Strahlentherapie oder andere fokale ablative Therapien für Nicht-Zielläsionen der Erkrankung bei klinischer Indikation nach Ermessen des Prüfarztes und nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor gestattet. Eine Tumorbeurteilung der Patienten sollte vor Beginn der Strahlentherapie durchgeführt werden, um eine Krankheitsprogression auszuschließen.
Nicht erlaubte Begleittherapien zum Zeitpunkt des Screenings sowie während der Studie	<ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppressive Wirkstoffe (außer zur Behandlung arzneimittelbezogener UE) • Systemische Kortikosteroide > 10 mg/Tag (Prednison oder ein Äquivalent) außer zur Behandlung oder Kontrolle arzneimittelbezogener UE oder zur kurzfristigen prophylaktischen Behandlung (z. B. als antiemetische Therapie bei bestimmten Chemotherapien) • Jede begleitende antineoplastische Therapie (z. B. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie oder Standard- oder Prüfpräparate (inkl. chinesischer pflanzlicher Arzneimittel und chinesischer Patentarzneimittel) zur Behandlung von Krebs) • Intensive Strahlentherapie (außer lokale, palliative Strahlentherapie, sofern keine Beeinflussung der Tumorbeurteilung der Zielläsion bestand; siehe erlaubte Begleittherapien) • Lebendimpfstoffe (zwischen ≤ 28 Tagen vor der ersten Dosis und 60 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation)

Vorgabe	Begleittherapien
	<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung oder entsprechende Überwachung der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln mit potenziell ototoxischer und nephrotoxischer Wirkung (z. B. Aminoglykoside, Cefalotin, Furosemid, Amphotericin B) • Pflanzliche Heilmittel mit immunstimulierenden Eigenschaften (z. B. Mistelextrakt) oder die die Funktion der Leber oder anderer wichtiger Organe beeinträchtigen können (z. B. Hypericin)
Nicht erlaubte Begleittherapien zum Zeitpunkt des Screenings sowie während der chemotherapeutischen Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung der Einnahme von Allopurinol bei Patienten, die 5-FU erhalten, aufgrund von Arzneimittelinteraktionen, die möglicherweise die Wirkung von 5-FU vermindern • Virostatika und Antiprotozoika: 5-FU sollte nicht zusammen mit dem antiviralen Medikament Sorivudin oder chemischen Analoga (z. B. Brivudin) verabreicht werden aufgrund einer potenziell tödlichen Toxizität von 5-FU durch Arzneimittelwechselwirkungen • Vorsicht bei der Verwendung von Metronidazol, das bei Patienten mit Kolorektalkarzinom vermutlich durch verminderte Clearance des antineoplastischen Medikaments zu einer erhöhten Toxizität von 5-FU führte • Sorgfältige Überwachung der Phenytoin-Konzentrationen bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin und Capecitabin zur Vermeidung einer Phenytoin-Toxizität • Vorsicht bei der Verwendung von Cumarin-basierten Antikoagulantien bei Patienten, die Capecitabin erhielten, da bei gleichzeitiger Einnahme veränderte Gerinnungsparameter oder Blutungen berichtet wurden
Weitere Anforderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Verbot der Einnahme von pflanzlichen Heilmitteln mit immunstimulierenden Eigenschaften (z. B. Mistelextrakt) oder mit bekannter bis potenzieller Beeinträchtigung der Funktion der Leber oder anderer wichtiger Organe (z. B. Hypericin) • Alkohol- oder Drogenmissbrauch waren während der Studie untersagt
<p>a: Alle Begleittherapien wurden im eCRF dokumentiert inkl. aller verschreibungspflichtigen oder frei verkäuflichen Arzneimittel, pflanzlichen Ergänzungsmittel und i. v. Medikamente und Flüssigkeiten. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (13, 18, 19)</p>	

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Parameter	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Analyseset^a)		
Demografische Patientencharakteristika		
Alter (in Jahren)		
n	274	272
MW (SD)	59,8 (10,79)	61,1 (9,87)
Median (Min; Max)	61,0 (23,0; 83,0)	62,0 (30,0; 84,0)
Altersgruppen (n (%))		
< 65 Jahre	175 (63,9)	157 (57,7)
≥ 65 Jahre	99 (36,1)	115 (42,3)
Geschlecht (n (%))		
Weiblich	81 (29,6)	71 (26,1)
Männlich	193 (70,4)	201 (73,9)
Abstammung (n (%))		
Asiatisch	202 (73,7)	201 (73,9)
Chinesisch	133 (48,5)	133 (48,9)
Japanisch	38 (13,9)	35 (12,9)
Koreanisch	31 (11,3)	33 (12,1)
Kaukasisch	64 (23,4)	62 (22,8)
Nicht berichtet	7 (2,6)	8 (2,9)
Andere	1 (0,4)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,4)
Ethnie (n (%))		
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	268 (97,8)	264 (97,1)
Nicht berichtet	6 (2,2)	8 (2,9)
Region (n (%))		
Ostasien	202 (73,7)	201 (73,9)
China (inkl. Taiwan)	133 (48,5)	132 (48,5)
Japan und Südkorea	69 (25,2)	69 (25,4)
ROW (USA und Europa und andere Regionen)	72 (26,3)	71 (26,1)
Gewicht (in kg)		
n	274	272
MW (SD)	61,4 (12,84)	62,7 (13,42)
Median (Min; Max)	60,0 (32,1; 112,0)	61,8 (35,5; 111,0)
BMI (in kg/m ²)		
n	273	271
MW (SD)	22,3 (3,89)	22,6 (3,73)
Median (Min; Max)	21,9 (13,6; 38,7)	22,4 (13,8; 34,3)

Parameter	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Analyseset^a)		
Raucherstatus (n (%))		
Derzeitig	41 (15,0)	32 (11,8)
Ehemals	97 (35,4)	108 (39,7)
Nie	136 (49,6)	132 (48,5)
Alkoholkonsum (n (%))		
Derzeitig	29 (10,6)	38 (14,0)
Ehemals	75 (27,4)	87 (32,0)
Nie	170 (62,0)	147 (54,0)
ECOG-PS (n (%))		
0	98 (35,8)	86 (31,6)
1	176 (64,2)	186 (68,4)
Klinische Patientencharakteristika		
PD-L1-Expression (n (%)) ^{a, b}		
TAP-Score 5 % bis < 10 %	138 (50,4)	127 (46,7)
TAP-Score ≥ 10 %	136 (49,6)	145 (53,3)
ICC-Option (n (%))		
Oxaliplatin + Capecitabin	254 (92,7)	254 (93,4)
Cisplatin + 5-FU	20 (7,3)	18 (6,6)
Zeit von der ersten Krebsdiagnose bis zum Studienbeginn (in Monaten) ^c		
n	274	272
MW (SD)	8,7 (30,97)	8,0 (18,67)
Median (Min; Max)	1,3 (0,3; 442,1)	1,4 (0,3; 190,2)
Krankheitsstadium beim Screening (n (%)) ^d		
Lokal rezidivierend	0 (0,0)	1 (0,4)
Lokal fortgeschritten	4 (1,5)	3 (1,1)
Metastasiert	270 (98,5)	268 (98,5)
Primäre Lokalisation (n (%))		
GEJ	51 (18,6)	59 (21,7)
Magen	223 (81,4)	213 (78,3)
Anzahl der Stellen mit Metastasen bei Studienbeginn (n (%))		
0 – 2	183 (66,8)	180 (66,2)
≥ 3	91 (33,2)	92 (33,8)
Lebermetastasen (n (%))		
Ja	121 (44,2)	117 (43,0)
Nein	153 (55,8)	155 (57,0)
Vorhandensein von Peritonealmetastasen (n (%))		
Ja	110 (40,1)	107 (39,3)
Nein	164 (59,9)	165 (60,7)

Parameter	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Analyseset^a)		
Patienten ausschließlich mit Nicht-Zielläsionen	13 (4,7)	6 (2,2)
Histologischer Grad (n (%))		
Gx – Grad nicht bestimmbar	68 (24,8)	66 (24,3)
G1 – gut differenziert	6 (2,2)	11 (4,0)
G2 – mäßig differenziert	55 (20,1)	53 (19,5)
G3 – kaum differenziert	144 (52,6)	141 (51,8)
Unbekannt	1 (0,4)	1 (0,4)
Histologischer Typ (Laurén-Klassifikation) (n (%))		
Diffuser Typ	56 (20,4)	56 (20,6)
Intestinaler Typ	47 (17,2)	51 (18,8)
Mischtyp	14 (5,1)	23 (8,5)
Unbekannt	157 (57,3)	142 (52,2)
HER2-Status (n (%))		
Negativ	274 (100,0)	271 (99,6)
Zweideutig	0 (0,0)	1 (0,4)
MSI- oder MMR-Status (n (%))		
MSI-H/dMMR	11 (4,0)	14 (5,1)
MSI-L/MSS/pMMR	245 (89,4)	238 (87,5)
Unbekannt	18 (6,6)	20 (7,4)
Genomisch stabiler Typ (n (%))		
Ja	4 (1,5)	9 (3,3)
Nein	2 (0,7)	3 (1,1)
Nicht bestimmt	268 (97,8)	260 (95,6)
Chromosomal instabiler Typ (n (%))		
Ja	1 (0,4)	1 (0,4)
Nein	5 (1,8)	5 (1,8)
Nicht bestimmt	268 (97,8)	266 (97,8)
EBV-Status (n (%))		
Positiv	4 (1,5)	3 (1,1)
Negativ	27 (9,9)	35 (12,9)
Nicht bestimmt	243 (88,7)	234 (86,0)
Patienten mit mindestens einer vorherigen adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie gegen Krebs (n (%))	39 (14,2)	38 (14,0)
Adjuvant	27 (9,9)	37 (13,6)
Neoadjuvant	17 (6,2)	4 (1,5)
Zeit vom Ende der letzten adjuvanten oder neoadjuvanten systemischen Therapie bis zum Studienbeginn (in Monaten)		
n	39	38
MW (SD)	37,0 (66,47)	21,5 (16,92)
Median (Min; Max)	19,5 (6,0; 408,0)	15,0 (6,0; 93,9)

Parameter	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Analyseset^{a)})		
Vorherige Radiotherapie gegen Krebs (n (%))	5 (1,8)	2 (0,7)
Vorherige Operation gegen Krebs (n (%))	66 (24,1)	69 (25,4)
Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	50 (18,2)	56 (20,6)
Datenschnitt: 28.02.2023		
a: Alle Patienten des PD-L1-positiven Analysesets wiesen eine PD-L1-Expression des Tumors mit einem TAP-Score ≥ 5 % auf.		
b: PD-L1-positiv war definiert als TAP-Score ≥ 5 %, PD-L1-negativ war definiert als TAP-Score < 5 %. Im Gegensatz zum CPS, der sich auf die PD-L1-positiven Tumorzellen und die PD-L1-positiven tumorinfiltrierenden Immunzellen jeweils in Relation zu allen Tumorzellen bezieht, wird beim TAP-Score die Fläche der PD-L1-positiven Tumorzellen und Immunzellen innerhalb der Tumorfläche bestimmt.		
c: Das Datum des Studieneintritts bezieht sich auf das Datum der Randomisierung.		
d: Die Einstufung des Krankheitsstadiums beim Screening basierte auf der TNM-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (82).		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (22)		

Tabelle 4-14: Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Parameter	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Analyseset)		
Patienten mit jeglicher Folgetherapie (n (%))		
Strahlentherapie oder Operation	37 (13,5)	56 (20,6)
Systemische Therapie	136 (49,6)	161 (59,2)
Zielgerichtete Therapie	81 (29,6)	93 (34,2)
Chemotherapie	131 (47,8)	156 (57,4)
Immuntherapie	32 (11,7)	55 (20,2)
Andere Therapien	6 (2,2)	8 (2,9)
Zeit bis zur ersten Folgetherapie nach der Behandlung (Monate)		
n	136	161
MW (SD)	0,82 (0,795)	1,04 (1,218)
Median (Min; Max)	0,66 (0,0; 6,9)	0,66 (0,2; 8,2)
Zeit bis zur ersten Immuntherapie nach der Behandlung (Monate)		
n	32	55
MW (SD)	7,28 (5,686)	5,40 (4,934)
Median (Min; Max)	6,92 (0,4; 25,5)	4,60 (0,2; 21,9)
Dauer der systemischen Therapie nach der Behandlung (Monate)		
n	136	161
MW (SD)	6,64 (6,729)	7,17 (6,676)
Median (Min; Max)	4,39 (0,0; 30,7)	5,52 (0,0; 32,5)

Parameter	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
Dauer der Immuntherapie nach der Behandlung (Monate)		
n	32	55
MW (SD)	2,98 (3,026)	3,84 (5,017)
Median (Min; Max)	1,82 (0,0; 12,2)	1,87 (0,0; 25,6)
Datenschnitt: 28.02.2023		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (22)		

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 305 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, globale, multizentrische Phase-III-Studie. Ziel der Studie RATIONALE 305 war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ in der Erstlinienbehandlung zu vergleichen. Das primäre Studienziel bestand im Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen dem Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und dem Placebo + Chemotherapie-Studienarm im PD-L1-positiven und im ITT-Analyseset (13, 14, 18). Das Studiendesign der Studie RATIONALE 305 ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

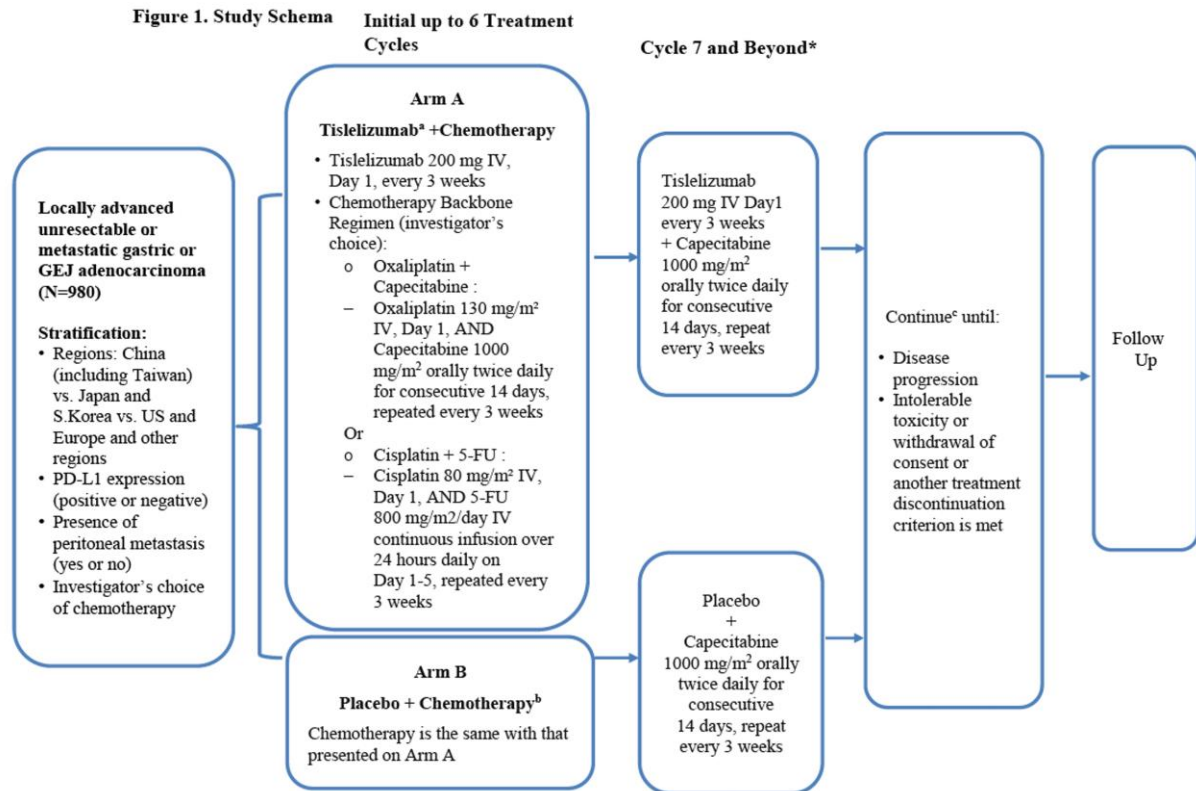


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie RATIONALE 305

* Capecitabin als Erhaltungstherapie ist optional und nur für Patienten des Oxaliplatin + Capecitabin-Regime

a: Verabreichung der ersten Infusion (Tag 1 des ersten Zyklus) erfolgte über einen Zeitraum von 60 Minuten, bei guter Verträglichkeit Reduktion auf 30 Minuten bei nachfolgenden Zyklen. Eine Nachbeobachtung der Patienten war für 60 Minuten (erster und zweiter Zyklus) bzw. mindestens 30 Minuten (ab dem dritten Zyklus) erforderlich.

b: Optionale Erhaltungstherapie mit Capecitabin in Kombination mit Tislelizumab oder Placebo ab dem siebten Behandlungszyklus für Patienten mit vorheriger Kombinationschemotherapie Oxaliplatin + Capecitabin. Die Gabe von Tislelizumab oder Placebo erfolgt bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder bis zur Erfüllung eines anderen Abbruchkriteriums (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-10).

c: Eine Behandlung über die anfängliche, nach RECIST v1.1 definierte Progression hinaus war zulässig bei Verdacht auf Pseudoprogression und/oder klinischen Vorteil der Studienmedikation sowie Erfüllung aller Kriterien (Fehlen klinischer Symptome und Anzeichen einer Krankheitsprogression; stabiler ECOG-PS ≤ 1 ; keine schnelle Krankheitsprogression oder kein progressiver Tumor an kritischen anatomischen Stellen, die eine dringende alternative medizinische Intervention erforderte; eine zusätzliche schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung). Der Prüfarzt musste die Entscheidung zur Weiterbehandlung mit dem medizinischen Monitor besprechen und in den Studienunterlagen dokumentieren. Nach Bestätigung der Krankheitsprogression (nach vier bis acht Wochen nach Progressionsdiagnose) durch den Prüfarzt konnten die Patienten die Behandlung fortsetzen, unter Berücksichtigung des klinischen Vorteils und der Risiken für den Patienten Die anschließende Tumorbeurteilung sollte wie geplant bis zum Abbruch der Studienbehandlung fortgesetzt werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (18)

Insgesamt wurden 997 Patienten durch eine Interactive Response Technology (IRT) in einem Verhältnis von 1:1 in die Studienarme randomisiert (501 Patienten in den Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 496 Patienten in den Placebo + Chemotherapie-Studienarm), stratifiziert nach Region (China inkl. Taiwan vs. Japan und Südkorea vs. ROW (USA, Europa, weitere Regionen)), der PD-L1-Expression (Positiv vs. negativ), dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein) und der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU) (13, 14, 18).

Die Studie RATIONALE 305 bestand aus einer Screening-Phase (bis zu 28 Tage vor Randomisierung), einer Behandlungsphase, einem Safety Follow-Up und einem Survival Follow-Up. Die Behandlungsphase dauerte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder der Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien an. Diese umfassten dabei den Widerruf der Einverständniserklärung, Schwangerschaft, jeglichen medizinischen Zustand, bei dem die Sicherheit des Patienten durch das Fortführen der Studienbehandlung gefährdet wäre, eine gleichzeitige antineoplastische Therapie (d. h. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, Standard- oder Prüfpräparate (einschließlich chinesischer pflanzlicher Arzneimittel oder chinesischer Patentarzneimittel) für die Behandlung von Krebs) und eine unzureichende Compliance des Patienten nach Entscheidung des Prüfarztes und des medizinischen Monitors (Tabelle 4-10). Das Safety Follow-Up umfasste eine Visite, die innerhalb von 30 Tagen nach Absetzen der Studienmedikation oder vor Beginn einer neuen Krebstherapie stattfand, je nachdem, was zuerst eintrat, um aufgetretene UE oder SUE unabhängig vom Schweregrad nach Absetzen der Studienmedikation zu erfassen. Darüber hinaus wurden ca. 60 und 90 Tage nach Behandlungsende immunvermittelte UE sowie Begleitmedikationen telefonisch erhoben, auch dann, wenn der Patient eine neue Krebstherapie begonnen hatte. Bei Verdacht eines immunvermittelten UE bei der telefonischen Befragung, erfolgte eine außerplanmäßige Visite zur weiteren Untersuchung. Im Anschluss erfolgte das Survival Follow-Up, in dem das Überleben der Patienten verfolgt und Informationen zu nachfolgenden Krebstherapien nach Behandlungsende erfasst wurden. Die Erhebung erfolgte telefonisch, über die medizinische Patientenakte und/oder mittels Vor-Ort-Visiten etwa alle drei Monate nach dem Behandlungsende bzw. dem Safety Follow-Up oder auf Veranlassung des Sponsors bis zum Tod, Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor. Weiterhin sollte im Rahmen des Survival Follow-Up bei Patienten, die die Studienmedikation aus einem anderen Grund als einer Krankheitsprogression absetzten (z. B. Toxizität), die Tumorbeurteilung fortgesetzt werden (13, 14, 18).

Die Studie wurde bis zum Tod, dem Lost to Follow-Up oder dem Widerruf der Einverständniserklärung des letzten Patienten oder bis zum Abschluss der Studie durch den Sponsor fortgesetzt. 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 (13, 14, 18). Weitere Details zum Studiendesign sind in Anhang 4-E beschrieben.

Ziel der Studie RATIONALE 305 war die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ in Erstlinienbehandlung zu untersuchen.

Endpunkte

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie wurden in der Studie RATIONALE 305 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 305 war das Gesamtüberleben im PD-L1-positiven und 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-STO22 zum Einsatz. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) erhoben. Die Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie wurde auf Basis der im Studienverlauf auftretenden UE untersucht (Tabelle 4-18). Die Validität und die Operationalisierung der Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Intervention und Vergleichstherapie

Die ICC-Option stellte einen Stratifizierungsfaktor in der Studie RATIONALE 305 dar. Der Prüfarzt wählte vor Randomisierung aus, welche der möglichen Chemotherapien (Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU) der Patient zusätzlich zur Gabe von Tislelizumab oder Placebo erhalten würde. Anschließend wurden die Patienten stratifiziert nach der ICC-Option gleichmäßig auf beide Studienarme verteilt (13, 18).

Im Interventionsarm erhielten die Patienten an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus 200 mg Tislelizumab i. v. Die Infusion wurde in Zyklus 1 über einen Zeitraum von 60 Minuten appliziert und konnte bei guter Verträglichkeit in den nachfolgenden Zyklen auf 30 Minuten reduziert werden. Im Anschluss an die Infusion wurden die Patienten für 60 Minuten in Zyklus 1 und Zyklus 2 und für mindestens 30 Minuten in den nachfolgenden Zyklen nachbeobachtet, bevor sie die Kombinationschemotherapie erhielten. Im Falle der Kombination aus Oxaliplatin + Capecitabin wurde Oxaliplatin an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus mit einer Dosis von 130 mg/m² KOF i. v. verabreicht. Die Gabe von Capecitabin erfolgte konsekutiv von Tag 1 bis Tag 14 eines 3-Wochen-Zyklus zweimal täglich oral mit 1.000 mg/m² KOF. Bei der Kombination von Cisplatin + 5-FU wurde im Anschluss an die Infusion mit Tislelizumab Cisplatin mit 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus verabreicht, gefolgt von 5-FU mit 800 mg/m² KOF/Tag als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden von Tag 1 bis Tag 5. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte sequenziell beginnend mit Tislelizumab gefolgt von Oxaliplatin bzw. Cisplatin und im Anschluss Capecitabin bzw. 5-FU. Die Behandlung mit Tislelizumab und Capecitabin als Erhaltungstherapie wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizitäten oder bis zur Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien fortgesetzt. Die Gabe von Oxaliplatin, Cisplatin und 5-FU erfolgte für bis zu 6 Zyklen.

Die Behandlung mit Tislelizumab konnte bei Pseudoprogression und nach radiologisch bestätigter Krankheitsprogression unter bestimmten Voraussetzungen (Fehlen klinischer Symptome und Anzeichen einer Krankheitsprogression; stabiler ECOG-PS ≤ 1; keine schnelle Krankheitsprogression oder kein progressiver Tumor an kritischen anatomischen Stellen, die eine dringende alternative medizinische Intervention erforderte; eine zusätzliche schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung) fortgesetzt werden, wenn die Patienten nach Ermessen des Prüfarztes von einer Fortsetzung der Behandlung profitierten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patienten anstelle vom Tislelizumab ein Placebo i. v. an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus. Die Verabreichung der Chemotherapie sowie die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation und die Behandlungsabbruchkriterien waren identisch mit dem Interventionsarm.

Eine Dosisreduktion von Tislelizumab war in der Studie RATIONALE 305 nicht vorgesehen. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Tislelizumab oder Placebo war möglich, wenn Toxizitäten in Zusammenhang mit Tislelizumab oder Placebo aufgetreten waren, die eine verzögerte Gabe von Tislelizumab erforderten, oder aus logistischen Gründen, die nicht mit der Studienbehandlung zusammenhingen. Wenn die Verzögerung der nächsten Tislelizumab-Dosis ≤ 10 Tage betrug, wurde die Tislelizumab-Dosis trotzdem verabreicht. Bei einer Verzögerung > 10 Tage wurde die Tislelizumab-Dosis im betroffenen Zyklus ausgelassen. Bei Auftreten von Toxizitäten sollte schnellstmöglich zur Behandlung mit Tislelizumab oder Placebo zurückgekehrt werden, sofern für das UE der Stand zur Baseline oder Grad 1 wiederhergestellt werden konnte, je nachdem, was schwerer ist. Bei einer Verzögerung > 12 Wochen wurde die Behandlung mit Tislelizumab oder 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 des Sponsors wieder aufgenommen werden (18). Sofern die Behandlung mit Tislelizumab oder Placebo innerhalb der ersten sechs Zyklen aufgrund der Verträglichkeit beendet wurde, konnte die Gabe der Chemotherapie mit einer oder beiden Komponenten bei Zustimmung des Prüfarztes und des Patienten fortgeführt werden. Wenn eine geplante Gabe von Tislelizumab oder Placebo bedingt durch logistische Gründe (z. B. eine elektive Operation, ein anderweitiges medizinisches Ereignis, Urlaub des Patienten, Feiertage) nicht verabreicht werden konnte, erfolgte die weitere Behandlung zum nächstmöglichen Zeitpunkt und wurde nach einem mit diesem Datum beginnenden neuen 21-Tage-Zeitplan fortgeführt.

Eine Reduktion der Dosis der Chemotherapie war höchstens zweimal pro Chemotherapeutikum erlaubt. Wenn weitere Dosisreduktionen erforderlich waren, musste das jeweilige Chemotherapeutikum abgesetzt werden. Die reduzierte Dosis wurde für alle folgenden Gaben beibehalten oder wurde, wenn nötig, weiter reduziert. Die Anfangsdosen von Capecitabin ($1.000 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$), 5-FU ($800 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) und Cisplatin ($80 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) konnten in einem ersten Schritt auf 75 % reduziert werden. In einem zweiten Reduktionsschritt konnten die Dosen auf 50 % reduziert werden. Bei Oxaliplatin konnte die ursprüngliche Dosis von $130 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ auf $100 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ und in einem weiteren Schritt auf $80 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ reduziert werden. Empfehlungen für Dosisanpassungen für spezielle UE sind im Studienprotokoll beschrieben (18). Bei Auftreten von Toxizitäten in Zusammenhang mit der Chemotherapie war die Verabreichung der nächsten Gabe erst zulässig, wenn die Toxizität auf den Wert zur Baseline oder Grad 1 zurückgegangen war, mit Ausnahme von Alopezie, Fatigue Grad 2 oder andere UE, die nach Ermessen des Prüfarztes keinen Einfluss auf die Bewertung der Sicherheit der Studienmedikation hatten. Wenn die Behandlung mit der Chemotherapie nicht innerhalb von sechs Wochen nach der letzten Dosis wieder aufgenommen werden konnte, wurde sie dauerhaft beendet. Bei unvorhersehbaren, nicht medikationsbedingten Gründen konnte mit Zustimmung des medizinischen Monitors die Behandlung auch bei einer Unterbrechung > 6 Wochen fortgesetzt werden. Unterbrechungen der Behandlung mit der Chemotherapie waren bei medizinischen oder chirurgischen Ereignissen oder aus logistischen Gründen, die nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang standen (z. B. elektive Operation, ein anderweitiges medizinisches Ereignis, Urlaub des Patienten, Feiertage), erlaubt.

Innerhalb von drei Wochen musste die Studienbehandlung fortgesetzt werden, sofern nicht anders mit dem Sponsor vereinbart, und der Unterbrechungsgrund wurde dokumentiert. Die Chemotherapie konnte auch nach mehreren Zyklen dauerhaft beendet werden, wenn nach der Bewertung des Prüfarztes eine kumulative Toxizität wahrscheinlich und problematisch war.

Bei Patienten, die aufgrund des Auftretens von Toxizitäten in Zusammenhang mit Tislelizumab, Placebo und/oder der Chemotherapie die Behandlung beendeten, aber bei denen keine Krankheitsprogression vorlag, sollte die Tumorbeurteilung bis zur Krankheitsprogression fortgeführt werden.

Zudem waren im Rahmen der Studie RATIONALE 305 die meisten Begleitmedikamente und -therapien erlaubt, wenn sie im Interesse des Patienten und nach Ermessen des Prüfarztes im Einklang mit den lokalen Standards der medizinischen Versorgung waren (Tabelle 4-12).

Studienpopulation

In die Studie RATIONALE 305 wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ eingeschlossen, die für diese Indikation zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben. Patienten konnten eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, sofern diese abgeschlossen war, kein Rezidiv oder keine Krankheitsprogression innerhalb der letzten sechs Monate vorlag. Die Patienten mussten einen ECOG-PS ≤ 1 innerhalb der letzten sieben Tage vor der Randomisierung haben, mindestens eine nach RECIST v1.1 auswertbare Läsion aufweisen und über eine adäquate Organfunktion verfügen, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Von jedem Patienten musste eine Tumorgewebeprobe mit zugehörigem pathologischem Bericht sowie auswertbare Ergebnisse der PD-L1-Expression vorliegen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit anderen histologischen Typen als dem Adenokarzinom des Magens inkl. GEJ (z. B. Plattenepithelkarzinom, undifferenzierte Typen) oder mit HER2-positivem Adenokarzinom. Zudem konnten Patienten nicht an der Studie teilnehmen, wenn sie zuvor bereits eine gegen Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), PD-L1 oder PD-L2 gerichteten Therapie, einen anderen Antikörper oder ein Medikament erhalten haben, die spezifisch auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwege abzielen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E und im Studienprotokoll aufgeführt (18).

Im vorliegenden Dossier steht zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie die Studie RATIONALE 305 zur Verfügung. Zusätzlich zum ITT-Analyseset (N = 997), das alle randomisierten Patienten umfasste, wurde ein PD-L1-positives Analyseset präspezifiziert, in das alle randomisierten Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) eingeschlossen wurden. Insgesamt umfasste das PD-L1-positive Analyseset 546 Patienten, von denen 274 Patienten im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 272 Patienten im Placebo + Chemotherapie-Studienarm waren. Basierend auf dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tislelizumab, das Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) umfasst, wird im vorliegenden Dossier die Population des präspezifizierten PD-L1-positiven Analysesets dargestellt (siehe Tabelle 4-13) (83).

Im Beratungsgespräch wurde von Seiten des G-BA Oxaliplatin + Capecitabin als eine zVT-Option bestimmt (12). In der Studie RATIONALE 305 erhielten im PD-L1-positiven Analyseset 92,7 % der Patienten im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 93,4 % der Patienten im Placebo + Chemotherapie-Studienarm als Chemotherapie die zVT Oxaliplatin + Capecitabin. BeiGene folgt der Festlegung des G-BA zur zVT. Darüber hinaus erfüllt die Studie RATIONALE 305 das Einschlusskriterium für Studien gemäß den Vorgaben des IQWiG, dass mindestens 80 % der herangezogenen Population mit der relevanten Prüfintervention und der relevanten zVT behandelt wurden (20).

Die Patientencharakteristika im PD-L1-positiven Analyseset waren in den beiden Studienarmen ausgeglichen und vergleichbar. Die Patienten waren überwiegend männlich (70,4 % im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 73,9 % im Placebo + Chemotherapie-Studienarm). Das mediane Alter im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm lag bei 61,0 Jahren und bei 62,0 Jahren im Placebo + Chemotherapie-Studienarm. Der überwiegende Anteil der Patienten war asiatischer Abstammung (Chinesisch, Japanisch, Koreanisch) (73,7 % im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 73,9 % im Placebo + Chemotherapie-Studienarm), 23,4 % der Patienten im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm bzw. 22,8 % der Patienten im Placebo + Chemotherapie-Studienarm waren kaukasischer Abstammung. Im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm hatten 35,8 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 64,2 % einen ECOG-PS von 1. Die Verteilung im Placebo + Chemotherapie-Studienarm war vergleichbar mit 31,6 % der Patienten mit ECOG-PS 0 und 68,4 % der Patienten mit ECOG-PS 1. Die primäre Lokalisation des Tumors war im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm bei 81,4 % der Patienten der Magen und bei 18,6 % der GEJ. Im Placebo + Chemotherapie-Studienarm war der Tumor bei 78,3 % der Patienten im Magen und bei 21,7 % im GEJ lokalisiert. Die weiteren Patientencharakteristika waren ebenfalls vergleichbar zwischen den Studienarmen und sind in Tabelle 4-13 dargestellt.

Datenschnitte und Beobachtungszeiten

Bei der Planung der Studie RATIONALE 305 wurde berechnet, dass im ITT-Analyseset 768 Todesfälle und im PD-L1-positiven Analyseset 384 Todesfälle erforderlich sind, um eine Überlegenheit von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben als primären Endpunkt nachzuweisen. Insgesamt wurden für die Studie RATIONALE 305 drei Datenschnitte erhoben. Der erste Datenschnitt zum 08.10.2021 stellt die präspezifizierte Interimsanalyse für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen dar. Die Interimsanalyse wurde protokollgemäß durchgeführt, nachdem 559 Todesfälle im ITT-Analyseset und 291 Todesfälle im PD-L1-positiven Analyseset eingetreten waren. Der zweite präspezifizierte Datenschnitt erfolgte am 28.02.2023 und stellt die finale Analyse dar. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 776 Todesfälle im ITT-Analyseset und 411 Todesfälle im PD-L1-positiven Analyseset eingetreten. Der dritte Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 27.08.2024 zum Studienende, nachdem der letzte Patient die Studie abgeschlossen hatte.

Im vorliegenden Dossier werden die Daten des präspezifizierten finalen Datenschnitts (28.02.2023) präsentiert. Die Auswertungen der präspezifizierten Interimsanalyse (08.10.2021) und der nicht präspezifizierten Analyse zu Studienabschluss (27.08.2024) befinden sich in Anhang 4-G.

Insgesamt wurden im ITT-Analyseset 501 Patienten mittels IRT auf den Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 496 Patienten auf den Placebo + Chemotherapie-Studienarm randomisiert. Im PD-L1-positiven Analyseset wurden 274 Patienten in den Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 272 Patienten in den Placebo + Chemotherapie-Studienarm randomisiert (Tabelle 4-15) (13). Von den randomisierten Patienten im PD-L1-positiven Analyseset erhielten zwei Patienten aus dem Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm keine Dosis der Studienmedikation und wurden somit nicht in das Safety-Set eingeschlossen. Die häufigste Ursache für den Abbruch der Behandlung war eine radiologische Krankheitsprogression (Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm: 54,4 %, Placebo + Chemotherapie-Studienarm: 67,6 %), Therapieabbrüche aufgrund von UE (Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm: 13,5 %, Placebo + Chemotherapie-Studienarm: 5,9 %) oder eine klinische Krankheitsprogression (Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm: 8,0 %, Placebo + Chemotherapie-Studienarm: 7,4 %). Tabelle 4-14 enthält eine Darstellung der Folgetherapien für Patienten, die nach Abschluss der Behandlungsphase der RATIONALE 305 eine neue Krebstherapie begannen.

Die mediane Expositionszeit der Patienten im PD-L1-positiven Analyseset in der RATIONALE 305 betrug im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm 6,9 Monate gegenüber einer medianen Expositionszeit von 5,8 Monaten im Placebo + Chemotherapie-Studienarm (Tabelle 4-16). Die mediane Beobachtungsdauer betrug für Patienten im PD-L1-positiven Analyseset im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm 15,0 Monate und im Placebo + Chemotherapie-Studienarm 12,4 Monate. Die Follow-Up-Zeiten je Endpunkt sind der Tabelle 4-16 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-15: Patientendisposition und Gründe für den Studienabbruch – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseaset

Kategorie	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Analyseaset)		
Disposition		
Anzahl der randomisierten Patienten, n (%)	274 (100,0)	272 (100,0)
Randomisiert, nicht behandelt	2 (0,7)	0 (0,0)
Anzahl der behandelten Patienten	272 (99,3)	272 (100,0)
Behandlungsabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studienmedikation abgebrochen oder beendet haben	247 (90,1)	257 (94,5)
Krankheitsprogression	171 (62,4)	204 (75,0)
Radiologische Krankheitsprogression	149 (54,4)	184 (67,6)
Klinische Krankheitsprogression	22 (8,0)	20 (7,4)
UE	37 (13,5)	16 (5,9)
In Zusammenhang mit COVID-19	0 (0,0)	1 (0,4)
Widerruf der Einverständniserklärung	24 (8,8)	17 (6,3)
Abgeschlossene Chemotherapie	7 (2,6)	5 (1,8)
Entscheidung des Prüfarztes	2 (0,7)	6 (2,2)
Beginn einer neuen Krebstherapie	3 (1,1)	2 (0,7)
Lost to Follow-Up	0 (0,0)	3 (1,1)
Abgeschlossene Behandlung mit Tislelizumab/Placebo	2 (0,7)	0 (0,0)
Non-Compliance der Studienmedikation	0 (0,0)	2 (0,7)
Andere Gründe	1 (0,4)	2 (0,7)
In Zusammenhang mit COVID-19	0 (0,0)	1 (0,4)
Studienabbruch		
Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben	205 (74,8)	233 (85,7)
Tod	192 (70,1)	219 (80,5)
In Zusammenhang mit COVID-19	0 (0,0)	2 (0,7)
Widerruf der Einverständniserklärung	11 (4,0)	9 (3,3)
Lost to Follow-Up	2 (0,7)	5 (1,8)
In der Studie verbliebene Patienten	69 (25,2)	39 (14,3)

Kategorie	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
Datenschnitt: 28.02.2023		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (22)		

Tabelle 4-16: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset und PD-L1-positives Safety-Analyseset

Kategorie	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
Behandlungsdauer (in Monaten)^a		
n	272	272
MW (SD)	10,8 (10,50)	8,3 (8,45)
Median (Min; Max)	6,9 (0,1; 47,0)	5,8 (0,5; 44,6)
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
OS^{b, c}		
n	274	272
MW (SD)	17,99 (12,195)	14,89 (10,341)
Median (Min; Max)	15,01 (0,0; 49,2)	12,34 (0,2; 46,0)
PFS^{b, d}		
n	274	272
MW (SD)	10,59 (11,004)	7,66 (8,083)
Median (Min; Max)	5,77 (0,0; 46,3)	5,42 (0,0; 44,4)
ORR^{b, e}		
n	274	272
MW (SD)	10,95 (11,181)	8,05 (8,381)
Median (Min; Max)	6,90 (0,0; 46,3)	5,54 (0,0; 44,4)
EQ-5D-VAS^{b, f}		
n	274	272
MW (SD)	9,86 (10,534)	7,41 (8,329)
Median (Min; Max)	6,23 (0,0; 46,1)	5,03 (0,0; 44,4)
EORTC QLQ-C30^{b, f}		
n	274	272
MW (SD)	9,88 (10,561)	7,41 (8,329)
Median (Min; Max)	6,23 (0,0; 46,1)	5,03 (0,0; 44,4)
EORTC QLQ-STO22^{b, f}		
n	274	272
MW (SD)	9,88 (10,561)	7,41 (8,331)
Median (Min; Max)	6,23 (0,0; 46,1)	5,03 (0,0; 44,4)

Kategorie	T + C (N = 274)	P + C (N = 272)
UE ^{a, g}		
n	272	272
MW (SD)	11,18 (10,426)	8,64 (8,393)
Median (Min; Max)	7,16 (0,1; 47,0)	6,06 (0,5; 44,6)
Immunvermittelte UE ^{a, h}		
n	272	272
MW (SD)	12,80 (10,235)	10,29 (8,226)
Median (Min; Max)	8,92 (0,1; 47,0)	7,97 (0,5; 44,6)
Nachbeobachtungsdauer (in Monaten)^{b, i}		
n	274	272
MW (SD)	18,2 (12,45)	15,1 (10,58)
Median (Min; Max)	15,0 (0,1; 50,1)	12,4 (0,5; 46,3)
Datenschnitt: 28.02.2023 a: PD-L1-positives Safety-Analyseset b: PD-L1-positives Analyseset c: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder Zensierungsdatum d: Zeit von der Randomisierung bis zum letzten progressionsfreien Überlebenszeitpunkt oder Zensierungsdatum e: Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt gemäß RECISTv1.1. Bei Patienten ohne Tumorbeurteilung nach der Baseline gilt als letzte Tumorbeurteilung das Datum der Randomisierung. Die Tumorbeurteilung nach Beginn einer neuen Krebstherapie wurde nicht berücksichtigt. f: Zeit von der Randomisierung bis zur letzten validen Beurteilung des patientenberichteten Endpunkts. Für Patienten ohne eine Baseline- oder Post-Baseline-Erhebung wurde das Datum der Randomisierung berücksichtigt. g: Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum frühesten Datum zwischen dem Datum des Todes, dem Datum des Studienabbruchs, dem Datum des Datenschnitts, dem letzten Datum der Studienbehandlung + 30 Tage und dem Datum des Beginns einer neuen Krebstherapie h: 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 i: Die Dauer der Nachbeobachtung der Studie ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Studienabbruchs (Tod, Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up) oder dem Datenschnitt, wenn sich ein Patient noch in der Studie befindet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (13, 22)		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIONALE 305 auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der demografischen Patientencharakteristika und des Studiendesigns vorgenommen.

Für die Patientenpopulation im PD-L1-positiven Analyseset der RATIONALE 305 lag das Alter im Median im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm bei 61,0 Jahren und im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bei 62,0 Jahren (22). Damit liegt das Alter in beiden Patientenpopulationen etwas unterhalb des Erkrankungsalters bei Erstdiagnose des Magenkarzinoms in Deutschland. Gemäß Auswertung des Robert Koch-Instituts (RKI) für 2019/2020 betrug der Median bei Männern 71 Jahre und bei Frauen 75 Jahre (3).

In der Studie RATIONALE 305 war mit einem Anteil von 70,4 % im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 73,9 % im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bezogen auf das PD-L1-positive Analyseset der Großteil der Patienten männlich (22). Auch in Deutschland sind Männer unter den Patienten mit Magenkarzinom überrepräsentiert und erkranken zweimal häufiger als Frauen (3).

In das Anwendungsgebiet von Tislelizumab fallen Patienten mit Adenokarzinom des Magens sowie des GEJ. In der Studie RATIONALE 305 waren Patienten beider Tumorlokalisationen eingeschlossen. Im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm war bei 81,4 % der Patienten der Tumor im Magen und bei 18,6 % der Patienten im GEJ lokalisiert und im Placebo + Tislelizumab-Studienarm hatten 78,3 % der Patienten ein Adenokarzinom des Magens und 21,7 % der Patienten ein Adenokarzinom des GEJ. Auch in Deutschland treten die Karzinome überwiegend im Magen auf und der Anteil der Kardiakarzinome des GEJ liegt geschlechtsspezifisch zwischen 19 % und 40 % (84).

In der Studie RATIONALE 305 lag der Anteil an Patienten mit asiatischer Abstammung bei Betrachtung des PD-L1-positiven Analysesets im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm bei 73,7 % und im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bei 73,9 %. Der Anteil an Patienten mit kaukasischer Abstammung betrug im PD-L1-positiven Analyseset 23,4 % im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 22,8 % im Placebo + Chemotherapie-Studienarm. Diese Werte decken sich mit der Beobachtung, dass weltweit über 70 % der neu auftretenden Magenkarzinomfälle auf Asien entfallen (85, 86). Da es sich bei der Studie RATIONALE 305 um eine globale Studie handelt, war ein entsprechend großer Anteil asiatischer Studienteilnehmer zu erwarten. Im Hinblick auf die Risikofaktoren zur Entstehung des Magenkarzinoms unterscheiden sich die asiatische und nicht-asiatische Bevölkerung jedoch nicht. Den Hauptrisikofaktor stellt eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* dar, das weltweit verbreitet ist (86-88). Hinzu kommen weitere Risikofaktoren, die auf äußeren Einflüssen beruhen, wie eine EBV-Infektion, Tabakrauchen, Alkoholkonsum oder eine obst- und gemüsearme Ernährung mit hohem Salz- und Fleischkonsum (87, 88). Hereditäre Erkrankungen, die auf eine genetische Prädisposition zurückgehen, machen lediglich 1 bis 3 % aller Magenkarzinomfälle aus (87). Daher ist trotz des großen Anteils asiatischer Studienteilnehmer eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIONALE 305 auf die deutsche Bevölkerung möglich. Zudem zeigen die Daten aus den Subgruppenanalysen zur Studie RATIONALE 305, dass es keine Modifikation des Behandlungseffekts basierend auf der geografischen Region (Abschnitte 4.3.1.3.9.1 und 4.3.1.3.9.2) und der Abstammung (Abschnitt 4.3.1.3.9.3) gibt, da keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Interaktionstests ermittelt wurden.

Somit lassen sich die Ergebnisse der Studie RATIONALE 305 im Hinblick auf die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten und auf die mit der Fachinformation konforme Anwendung von Tislelizumab in der Studie RATIONALE 305 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RATIONALE 305	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie RATIONALE 305 ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele, globale, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde adäquat mittels eines IRT durchgeführt, um die Patienten nach dem Zufallsprinzip den verschiedenen Behandlungsgruppen objektiv und verdeckt zuzuweisen. Die Stratifizierung erfolgte nach geografischer Region (China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW), PD-L1-Expression (Positiv vs. negativ), Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein) und ICC-Option (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU). Die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes wurde vor der Randomisierung durch den Prüfarzt festgelegt. Durch das doppelblinde Studiendesigns waren sowohl Patienten als auch Prüfarzte gegenüber der Behandlung und dem PD-L1-Status verblindet. Darüber hinaus gab es keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie auf sonstige endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie RATIONALE 305 daher als niedrig eingestuft. Details zur Studienmethodik können dem Anhang 4-E entnommen werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	OS	PFS	ORR	EQ-5D VAS	EORTC QLQ-C30 ^a	EORTC QLQ-STO22	UE
RATIONALE 305	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

a: Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der allgemeine Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden in der Nutzendimension Morbidität sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 305	<p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Alle Patienten, die vor dem Datenschnitt am Leben waren oder die Studie abbrachen (aus anderen Gründen als dem Tod), wurden zu dem letzten bekannten Datum zensiert, an dem der Patient entweder zum oder vor dem Datenschnitt am Leben war. Nach Beendigung der Studienmedikation wurde bei den Patienten der Überlebensstatus bis zum Eintritt des Todes, Lost to Follow-Up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Beendigung der Studie durch den Sponsor ca. alle drei Monate (± 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 PD-L1-positiven 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 geschätzt. Eine Stratifizierung nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.02.2023.</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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 305	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Gesamtüberleben handelt es sich um einen objektiv bestimmbarer Endpunkt. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. Das Gesamtüberleben wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
OS	192/274 (70,1)	16,4 [13,6; 19,1]	219/272 (80,5)	12,8 [12,0; 14,5]	0,709 [0,583; 0,863] 0,0005
Datenschnitt: 28.02.2023					
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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (22)					

Zum Datenschnitt vom 28.02.2023 waren im PD-L1-positiven Analyseset im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm 70,1 % der Patienten, also 192 der 274 Personen verstorben. Im Placebo + Chemotherapie-Studienarm waren zu diesem Zeitpunkt 80,5 % der Patienten, also 219 der 272 Personen verstorben. Die mediane Überlebenszeit im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm war mit 16,4 Monaten [95 %-KI: 13,6; 19,1] länger als im Placebo + Chemotherapie-Studienarm, welche 12,8 Monate [95 %-KI: 12,0; 14,5] betrug. Für das PD-L1-positive Analyseset zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,709 [0,583; 0,863]; p = 0,0005).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für das PD-L1-positive Analyseset ist nachfolgend in Abbildung 4-4 dargestellt.

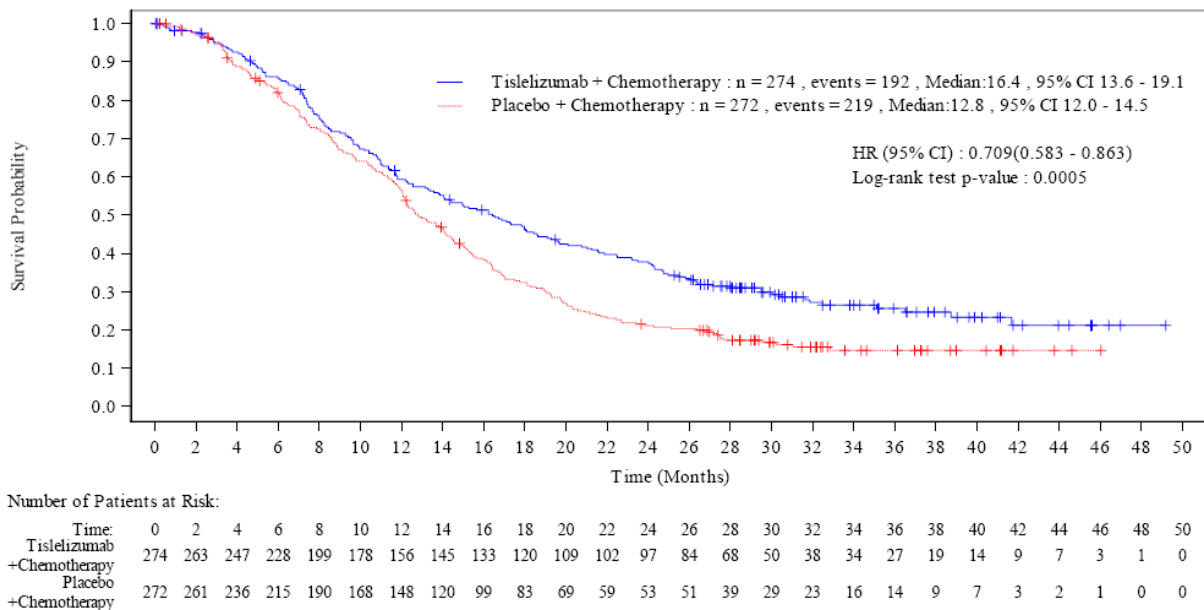


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

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

4.3.1.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

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

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 305	<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 jeglicher Ursache, 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, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen, die Studie abbrachen oder Lost to Follow-Up waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten validen^a radiologischen Beurteilung vor oder am Datum des Datenschnitts oder des Abbruchs der Studie oder Lost to Follow-Up zensiert. • Patienten, die eine neue Krebstherapie vor der Krankheitsprogression oder dem Tod erhalten haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten validen^a radiologischen Tumorbeurteilung vor dem Start der neuen Krebstherapie zensiert. • Patienten, für die zur Baseline keine Daten zur Tumorbeurteilung vorlagen oder für die keine Tumorbeurteilung nach Baseline erfolgte, ohne dass der Tod innerhalb von 13 Wochen eintrat, wurden für den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. • Patienten, bei denen Tod oder Krankheitsprogression nach mehr als einer verpassten Tumorbeurteilung eingetreten war, wurden für den Zeitpunkt der letzten validen^a radiologischen Beurteilung vor der verpassten Tumorbeurteilung zensiert. <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Tumorbildgebung (CT mit oral/i. v. appliziertem Kontrastmittel (außer bei Kontraindikation) 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 etwa alle sechs Wochen (± 7 Tage), danach alle neun Wochen (± 7 Tage). Die Krankheitsprogression wurde anhand der RECIST v1.1 basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache bewertet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des PD-L1-positiven 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.02.2023.</p>
<p>a: Eine valide Tumorbeurteilung ist eine radiologische Beurteilung des CR, des PR, des SD, der non-CR/non-PR oder der PD wie durch die Prüfarzte festgelegt.</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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 305	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben ist ein objektiv bestimmbarer Endpunkt. Die Tumorprogression wurde anhand bildgebender Verfahren (CT, MRT) festgestellt und das Ansprechen anhand der RECIST v1.1 Kriterien beurteilt. Es handelt sich hierbei um objektiv messbare Kriterien. Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. Das progressionsfreie Überleben wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

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

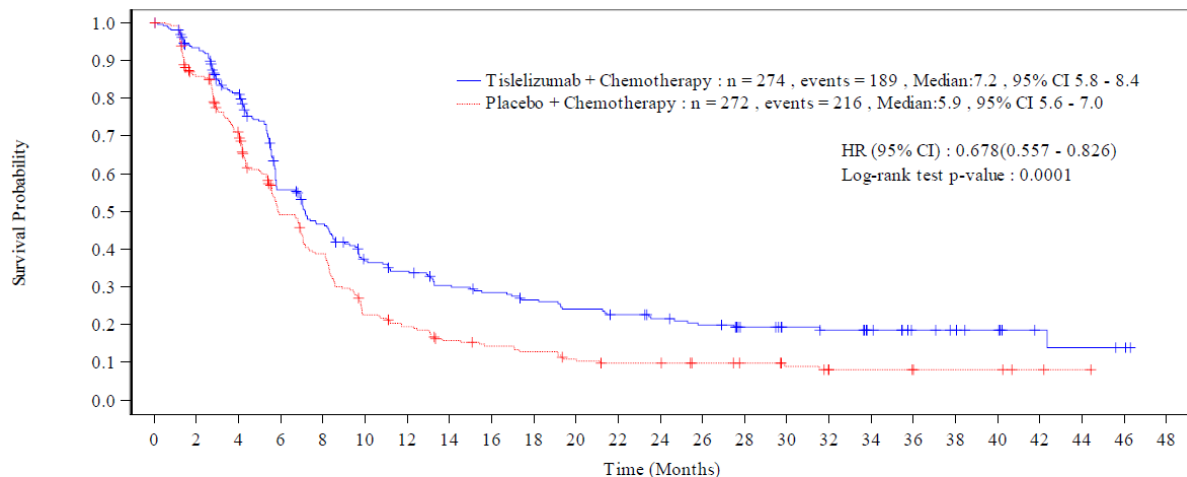
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
PFS	189/274 (69,0)	7,2 [5,8; 8,4]	216/272 (79,4)	5,9 [5,6; 7,0]	0,678 [0,557; 0,826] 0,0001

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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: 28.02.2023 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)					

Zum Datenschnitt vom 28.02.2023 zeigten in dem PD-L1-positiven Analyseset im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm 69,0 % der Patienten (189/274) im Vergleich zu 79,4 % der Patienten (216/272) im Placebo + Chemotherapie-Studienarm eine Krankheitsprogression oder waren verstorben. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm war mit 7,2 Monaten [95 %-KI: 5,8; 8,4] länger als im Placebo + Chemotherapie-Studienarm, welche 5,9 Monate [95 %-KI: 5,6; 7,0] betrug. Für das PD-L1-positive Analyseset zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,678 [0,557; 0,826]; p = 0,0001).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für das PD-L1-positive Analyseset ist nachfolgend in Abbildung 4-5 dargestellt.



Number of Patients at Risk:

Time:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Tislelizumab + Chemotherapy	274	237	200	131	107	81	74	64	59	54	49	45	40	36	28	24	22	18	13	11	8	4	3	2	0
Placebo + Chemotherapy	272	219	176	114	89	51	43	33	29	26	21	18	18	15	13	10	7	6	5	4	4	2	1	0	0

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.3 Morbidität: Objektive Ansprechrate (ORR)

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

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

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 305	<p><u>Definition:</u> Die objektive Ansprechrate ist definiert als der Anteil der Patienten, deren bestes Ansprechen einem vollständigen Ansprechen oder partiellen Ansprechen entspricht. Das beste Ansprechen ist definiert als das beste Ansprechen, das von der Randomisierung bis zum Datenschnitt oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie erreicht wurde. Patienten, bei denen unabhängig von der Ursache keine Bewertung des Ansprechens nach Baseline erhoben wurde, wurden als Non Responder für das beste Ansprechen betrachtet.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des Endpunkts objektive Ansprechrate erfolgte in der Studie RATIONALE 305 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 PD-L1-positiven 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. Die RD wurde nach Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Die Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen berechnet. Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.02.2023.</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 4-26: 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 305	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 gegenüber der Intervention verblindet. Die objektive Ansprechrates wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

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 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C	P + C	T + C vs. P + C ^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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
ORR	141/274 (51,5)	116/272 (42,6)	1,448 [1,026; 2,043]	1,208 [1,013; 1,440]	8,850 [0,667; 17,034]
			0,0346		

Studie	T + C	P + C	T + C vs. P + C ^c		
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)	OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d	RD [%] [95 %-KI] ^d
			p-Wert ^e		
Datenschnitt: 28.02.2023 a: Anzahl der 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 T + C. d: Für OR und RR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. RD wurde nach Mantel-Haenszel-Methode geschätzt. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. e: Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test berechnet, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)					

Zum Datenschnitt vom 28.02.2023 zeigten in dem PD-L1-positiven Analyseset 141 von 274 Patienten (51,5 %) des Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarms ein vollständiges oder partielles Ansprechen. Im Placebo + Chemotherapie-Studienarm hingegen konnte ein vollständiges oder partielles Ansprechen bei 116 von 272 Patienten (42,6 %) nachgewiesen werden. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (RR [95 %-KI]: 1,208 [1,013; 1,440]; p = 0,0346).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.4 Morbidität: EQ-5D VAS

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

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

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 305	<p><u>Definition:</u> Der EQ-5D-5L ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Bewertung des patientenberichteten Gesundheitszustandes. Es erfolgt die Darstellung der EQ-5D VAS. Mithilfe der VAS kann der Patient selbständig seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala in einem Wertebereich von 0 („schlechtestmöglicher Gesundheitszustand“) bis 100 („bestmöglicher Gesundheitszustand“) einordnen.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte in der Studie RATIONALE 305 zu Beginn eines jeden Zyklus bis Zyklus 6 und anschließend jeden zweiten Zyklus bis zur Krankheitsprogression sowie bei der Visite am Ende der Behandlung jeweils vor der Durchführung klinischer Maßnahmen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des PD-L1-positiven Analysesets. Nur Patienten mit einer Erhebung zur Baseline und mindestens einer weiteren vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. 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 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen 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 geografische Region und das Vorhandensein von Peritonealmetastasen als Kovariaten einbezogen. 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 18 Patienten in beiden Behandlungsarmen vorhanden waren. Die Visite zum Ende der Behandlung wurde nicht in das MMRM-Modell aufgenommen.</p> <p>Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende MWD 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 28.02.2023.</p>

Studie	Operationalisierung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 305	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. Die EQ-5D VAS wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Zeitpunkt	T + C		P + C	
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)				
	N = 274		N = 272	
Baseline	274	256 (93,4)	272	252 (92,6)
Zyklus 2	262	251 (95,8)	264	248 (93,9)
Zyklus 3	243	230 (94,7)	238	220 (92,4)
Zyklus 4	234	213 (91,0)	226	212 (93,8)
Zyklus 5	215	192 (89,3)	201	174 (86,6)
Zyklus 6	207	200 (96,6)	187	179 (95,7)
Zyklus 8	177	159 (89,8)	146	132 (90,4)
Zyklus 10	140	135 (96,4)	121	113 (93,4)
Zyklus 12	114	107 (93,9)	95	89 (93,7)
Zyklus 14	92	88 (95,7)	75	67 (89,3)
Zyklus 16	85	78 (91,8)	56	56 (100,0)
Zyklus 18	77	73 (94,8)	45	39 (86,7)
Zyklus 20	70	64 (91,4)	40	33 (82,5)
Zyklus 22	64	62 (96,9)	36	36 (100,0)
Zyklus 24	61	60 (98,4)	34	31 (91,2)
Zyklus 26	53	52 (98,1)	26	22 (84,6)
Zyklus 28	51	49 (96,1)	25	25 (100,0)
Zyklus 30	49	44 (89,8)	20	19 (95,0)
Zyklus 32	47	46 (97,9)	20	20 (100,0)
Zyklus 34	46	43 (93,5)	19	18 (94,7)
Zyklus 36	38	35 (92,1)	19	19 (100,0)
Zyklus 38	33	31 (93,9)	19	17 (89,5)
Zyklus 40	31	26 (83,9)	18	16 (88,9)
Zyklus 42	26	21 (80,8)	17	16 (94,1)
Zyklus 44	20	17 (85,0)	14	13 (92,9)

Zeitpunkt	T + C		P + C	
	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 46	18	17 (94,4)	11	11 (100,0)
Zyklus 48	17	15 (88,2)	8	8 (100,0)
Zyklus 50	14	14 (100,0)	7	6 (85,7)
Zyklus 52	11	9 (81,8)	7	6 (85,7)
Zyklus 54	8	8 (100,0)	7	5 (71,4)
Zyklus 56	8	6 (75,0)	5	4 (80,0)
Zyklus 58	7	6 (85,7)	5	4 (80,0)
Zyklus 60	5	5 (100,0)	4	4 (100,0)
Zyklus 62	4	3 (75,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 64	3	3 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 66	3	2 (66,7)	2	1 (50,0)
Zyklus 68	2	2 (100,0)	0	0 (0,0)
Ende der Behandlung	191	156 (81,7)	212	174 (82,1)
Datenschnitt: 28.02.2023 Als Baseline wurde die Erhebung der EQ-5D VAS in Zyklus 1 an Tag 1 definiert. Bei fehlender Erhebung zur Baseline wurde die Erhebung beim Screening als Baseline verwendet. a: Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)				

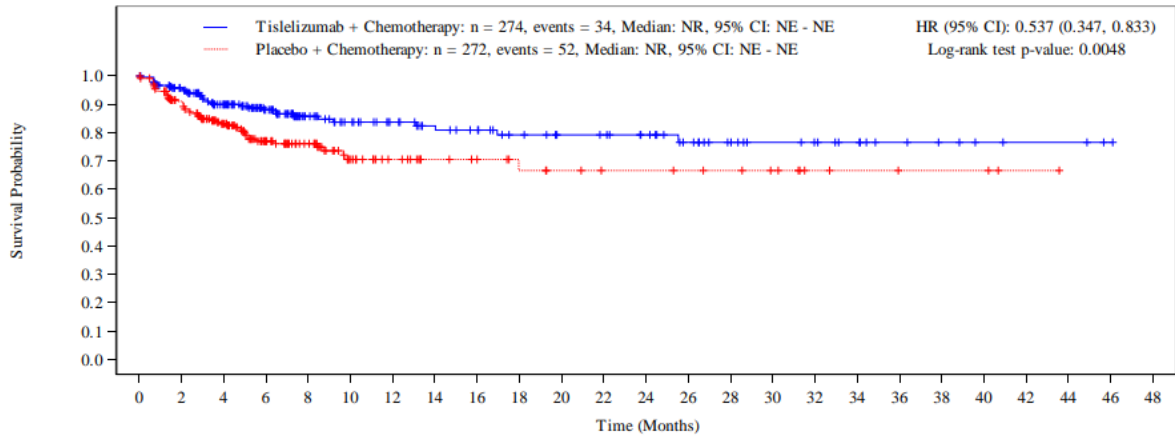
Die Tabelle 4-30 zeigt die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS. Im PD-L1-positiven Analyseset lagen die Rücklaufquoten für beide Studienarme ab Zyklus 2 bis Zyklus 52 konstant über 80 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm bei 81,7 % und im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bei 82,1 %.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte)					
EQ-5D VAS	34/274 (12,4)	NR [NE; NE]	52/272 (19,1)	NR [NE; NE]	0,537 [0,347; 0,833] 0,0048
Datenschnitt: 28.02.2023 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)					

Hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS, MID \geq 15 Punkte) zeigte sich für das PD-L1-positive Analyseset ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer Therapie mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,537 [0,347; 0,833]; p = 0,0048) (Tabelle 4-31).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve für das PD-L1-positive Analyseset ist nachfolgend in Abbildung 4-6 dargestellt.



Number of Patients at Risk:

Time:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48
Tislelizumab + Chemotherapy	274	210	166	127	89	76	65	56	52	45	41	40	36	27	21	17	15	12	8	6	4	3	3	1	0
Placebo + Chemotherapy	272	196	141	93	69	40	30	23	21	17	15	13	13	12	11	9	5	4	3	3	3	1	0	0	0

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C			P + C			T + C vs. P + C	
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)								
EQ-5D VAS – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
EQ-5D VAS	244/274	75,30 (17,67)	3,53 (0,68)	242/272	76,52 (16,17)	1,42 (0,83)	2,11 [0,17; 4,05] 0,0328	0,32 [0,03; 0,61]
Datenschnitt: 28.02.2023 a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinerwert b: Anzahl der Patienten im Analyseset c: Mittelwert und SD zur Baseline basieren auf Patienten mit Baselinewert. d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Studienarm. Positive Werte sprechen für eine Verbesserung der Symptomatik. e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem T + C- und P + C-Studienarm. Positive Differenzen sprechen für die Behandlung mit T + C. 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: (22)								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-32 zeigt sich für den Endpunkt EQ-5D VAS im PD-L1-positiven Analyseset ein statistisch signifikanter Vorteil für den Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm gegenüber dem Placebo + Chemotherapie-Studienarm (MWD [95 %-KI]: 2,11 [0,17, 4,05]; $p = 0,0328$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,32 [0,03; 0,61]).

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

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.5 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

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

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

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 305	<p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, welches zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit Karzinomen 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 305 zu Beginn eines jeden Zyklus bis Zyklus 6 und anschließend jeden zweiten Zyklus bis zur Krankheitsprogression und bei der Visite am Ende der Behandlung, jeweils vor der Durchführung klinischer Maßnahmen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des PD-L1-positiven Analysesets. Nur Patienten mit einer Erhebung zur Baseline und mindestens einer weiteren vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen 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 geografische Region und das Vorhandensein von Peritonealmetastasen als Kovariaten einbezogen. 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 18 Patienten in beiden Behandlungsarmen vorhanden waren. Die Visite zum Ende der Behandlung wurde nicht in das MMRM-Modell aufgenommen.</p> <p>Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende MWD 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 28.02.2023.</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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 305	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. Der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Zeitpunkt	T + C		P + C	
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)				
	N = 274		N = 272	
Baseline	274	256 (93,4)	272	252 (92,6)
Zyklus 2	262	251 (95,8)	264	248 (93,9)

Zeitpunkt	T + C		P + C	
	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 3	243	230 (94,7)	238	220 (92,4)
Zyklus 4	234	213 (91,0)	226	212 (93,8)
Zyklus 5	215	192 (89,3)	201	174 (86,6)
Zyklus 6	207	200 (96,6)	187	179 (95,7)
Zyklus 8	177	160 (90,4)	146	132 (90,4)
Zyklus 10	140	135 (96,4)	121	113 (93,4)
Zyklus 12	114	107 (93,9)	95	89 (93,7)
Zyklus 14	92	88 (95,7)	75	67 (89,3)
Zyklus 16	85	78 (91,8)	56	56 (100,0)
Zyklus 18	77	73 (94,8)	45	39 (86,7)
Zyklus 20	70	63 (90,0)	40	33 (82,5)
Zyklus 22	64	62 (96,9)	36	36 (100,0)
Zyklus 24	61	60 (98,4)	34	31 (91,2)
Zyklus 26	53	52 (98,1)	26	22 (84,6)
Zyklus 28	51	49 (96,1)	25	25 (100,0)
Zyklus 30	49	44 (89,8)	20	19 (95,0)
Zyklus 32	47	46 (97,9)	20	20 (100,0)
Zyklus 34	46	43 (93,5)	19	18 (94,7)
Zyklus 36	38	35 (92,1)	19	19 (100,0)
Zyklus 38	33	31 (93,9)	19	17 (89,5)
Zyklus 40	31	27 (87,1)	18	16 (88,9)
Zyklus 42	26	21 (80,8)	17	16 (94,1)
Zyklus 44	20	17 (85,0)	14	13 (92,9)
Zyklus 46	18	17 (94,4)	11	11 (100,0)
Zyklus 48	17	15 (88,2)	8	8 (100,0)
Zyklus 50	14	14 (100,0)	7	6 (85,7)
Zyklus 52	11	9 (81,8)	7	6 (85,7)
Zyklus 54	8	8 (100,0)	7	5 (71,4)

Zeitpunkt	T + C		P + C	
	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 56	8	6 (75,0)	5	4 (80,0)
Zyklus 58	7	6 (85,7)	5	4 (80,0)
Zyklus 60	5	5 (100,0)	4	4 (100,0)
Zyklus 62	4	3 (75,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 64	3	3 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 66	3	2 (66,7)	2	1 (50,0)
Zyklus 68	2	2 (100,0)	0	0 (0,0)
Ende der Behandlung	191	156 (81,7)	212	174 (82,1)

Datenschnitt: 28.02.2023

Als Baseline wurde die Erhebung des EORTC QLQ-C30 in Zyklus 1 an Tag 1 definiert. Bei fehlender Erhebung zur Baseline wurde die Erhebung beim Screening als Baseline verwendet.

a: Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

Die Tabelle 4-35 zeigt die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) im PD-L1-positiven Analyseset. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme ab Zyklus 2 bis Zyklus 52 konstant über 80 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm bei 81,7 % und im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bei 82,1 %.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Fatigue	106/274 (38,7)	14,1 [6,3; NE]	103/272 (37,9)	9,4 [4,9; NE]	0,914 [0,695; 1,201] 0,5203

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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
Übelkeit und Erbrechen	50/274 (18,2)	NR [NE; NE]	68/272 (25,0)	NR [NE; NE]	0,668 [0,463; 0,964] 0,0298
Schmerzen	52/274 (19,0)	NR [NE; NE]	54/272 (19,9)	NR [18,9; NE]	0,868 [0,592; 1,273] 0,4725
Dyspnoe	48/274 (17,5)	NR [NE; NE]	47/272 (17,3)	NR [NE; NE]	0,947 [0,631; 1,421] 0,7892
Schlaflosigkeit	32/274 (11,7)	NR [NE; NE]	45/272 (16,5)	NR [NE; NE]	0,627 [0,398; 0,989] 0,0426
Appetitverlust	56/274 (20,4)	NR [NE; NE]	67/272 (24,6)	NR [26,3; NE]	0,748 [0,524; 1,068] 0,1085
Verstopfung	42/274 (15,3)	NR [NE; NE]	39/272 (14,3)	NR [NE; NE]	0,994 [0,640; 1,542] 0,9786
Diarrhö	37/274 (13,5)	NR [NE; NE]	29/272 (10,7)	NR [NE; NE]	1,238 [0,760; 2,015] 0,3903

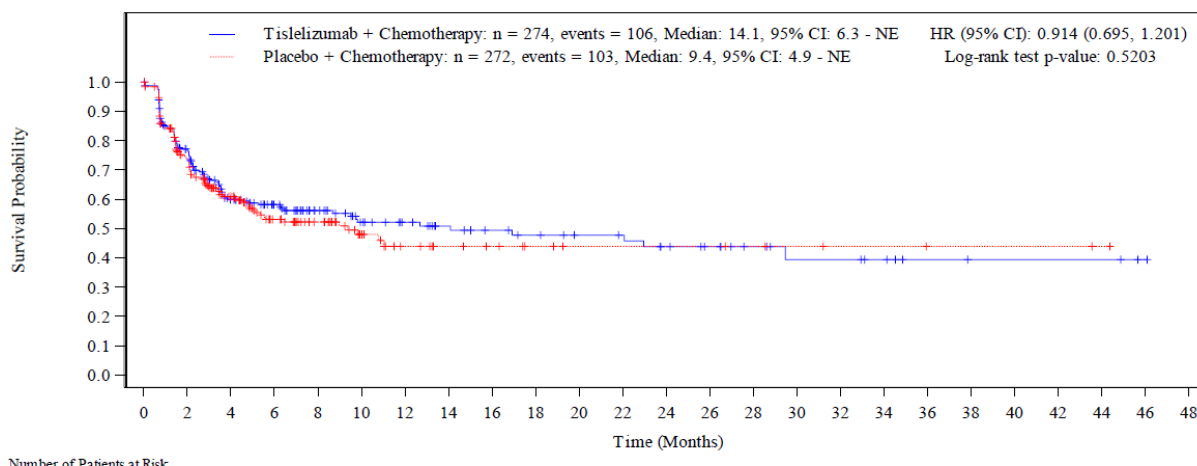
Datenschnitt: 28.02.2023

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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt.
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (22)

Zum Datenschnitt vom 28.02.2023 zeigen die Ereigniszeitanalysen des PD-L1-positiven Analysesets zum EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,463; 0,964]; p = 0,0298) sowie Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,627 [0,398; 0,989]; p = 0,0426) (Tabelle 4-36) einen statistisch signifikanten Vorteil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für das PD-L1-positive Analyseset sind nachfolgend in Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-14 dargestellt.



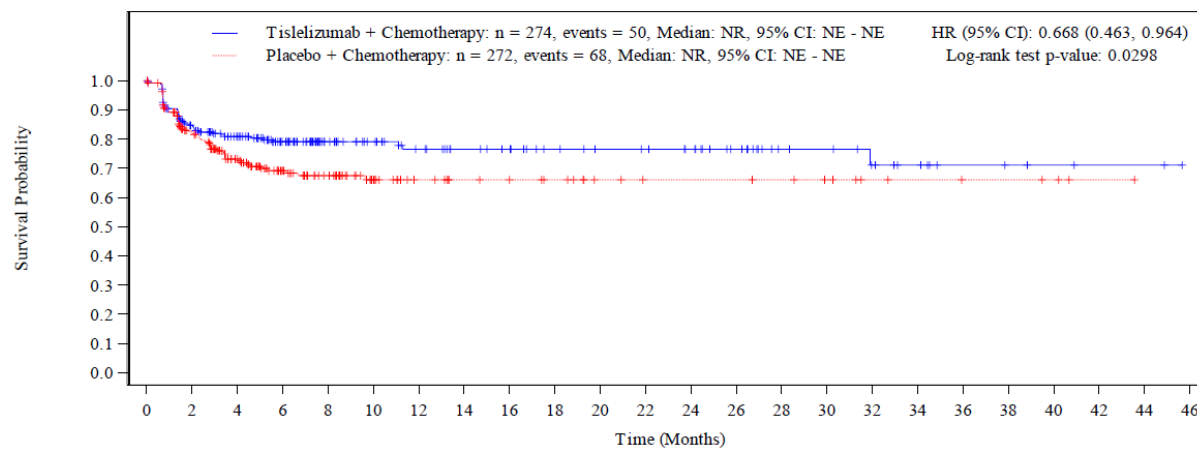
Number of Patients at Risk

Time:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	
Tislelizumab + Chemotherapy	274	170	113	90	64	49	42	35	31	28	25	24	20	16	12	9	9	7	4	3	3	3	3	3	1	0
Placebo + Chemotherapy	272	156	99	63	48	26	17	13	11	8	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	2	2	1	0	0

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Fatigue) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)



Number of Patients at Risk

Time:	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Tislelizumab + Chemotherapy	274	183	150	116	81	70	58	51	48	41	38	37	34	26	17	16	12	9	5	4	3	2	2	0
Placebo + Chemotherapy	272	174	121	86	66	40	28	23	22	19	14	12	12	12	11	9	6	5	4	4	3	1	0	0

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) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

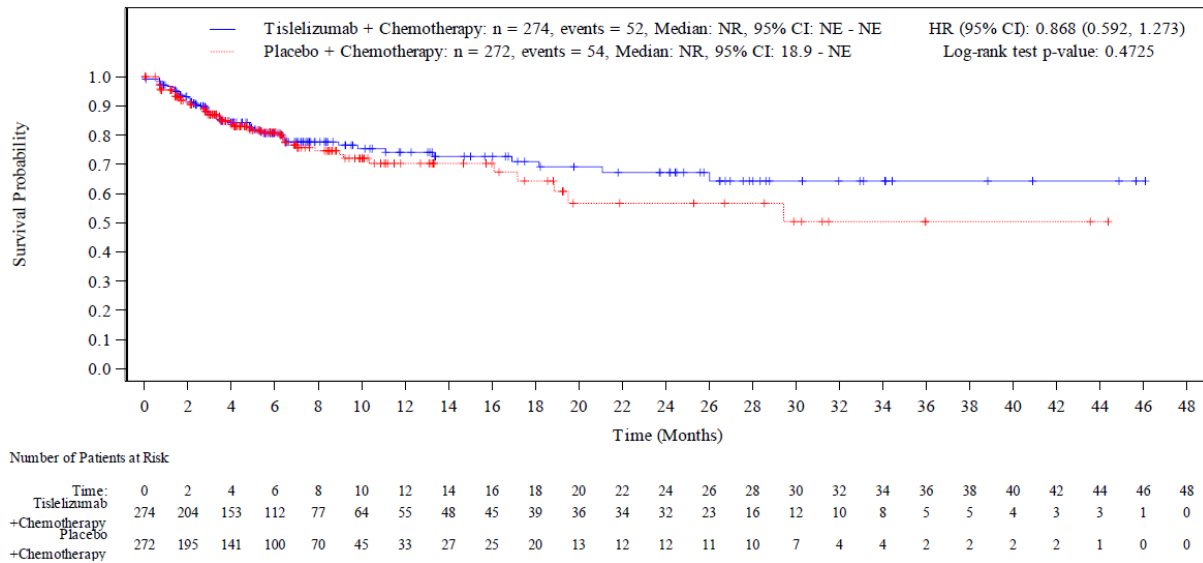


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

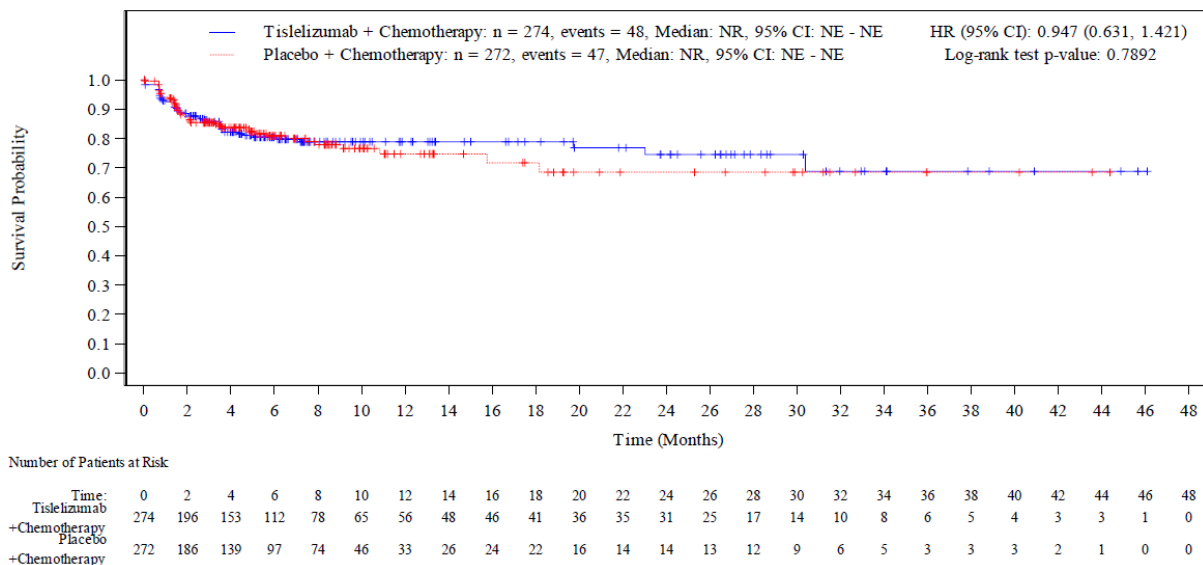


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

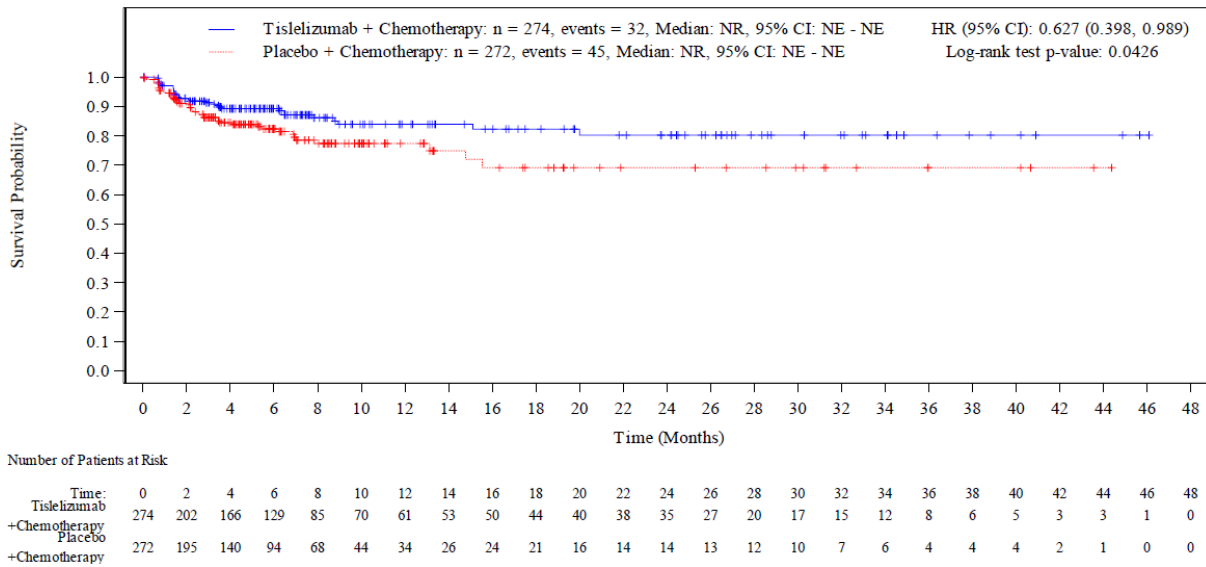


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

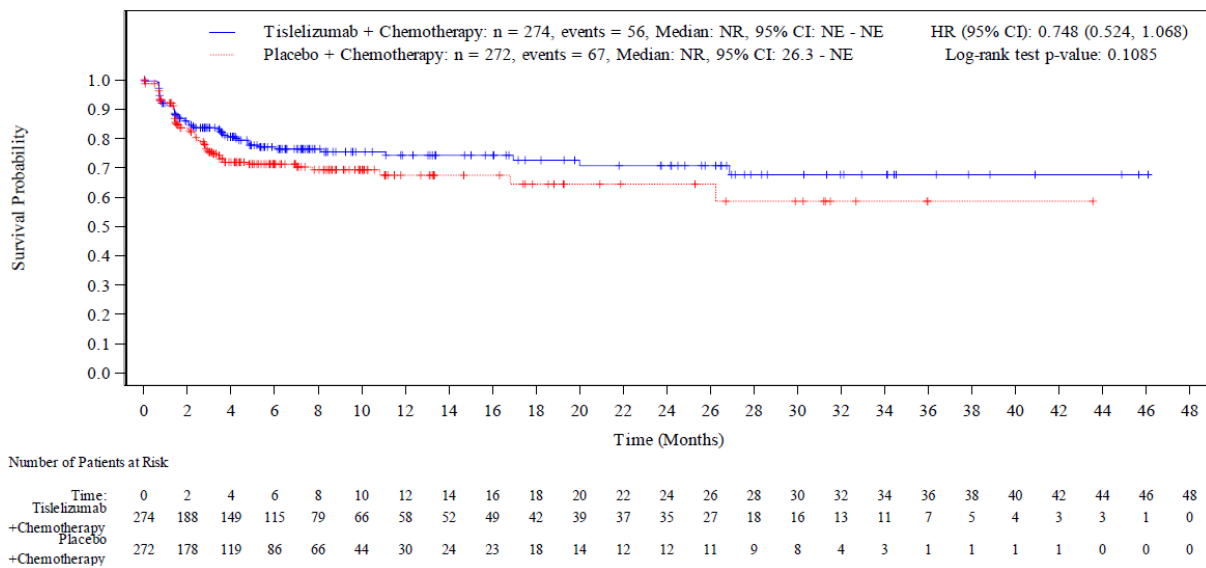


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

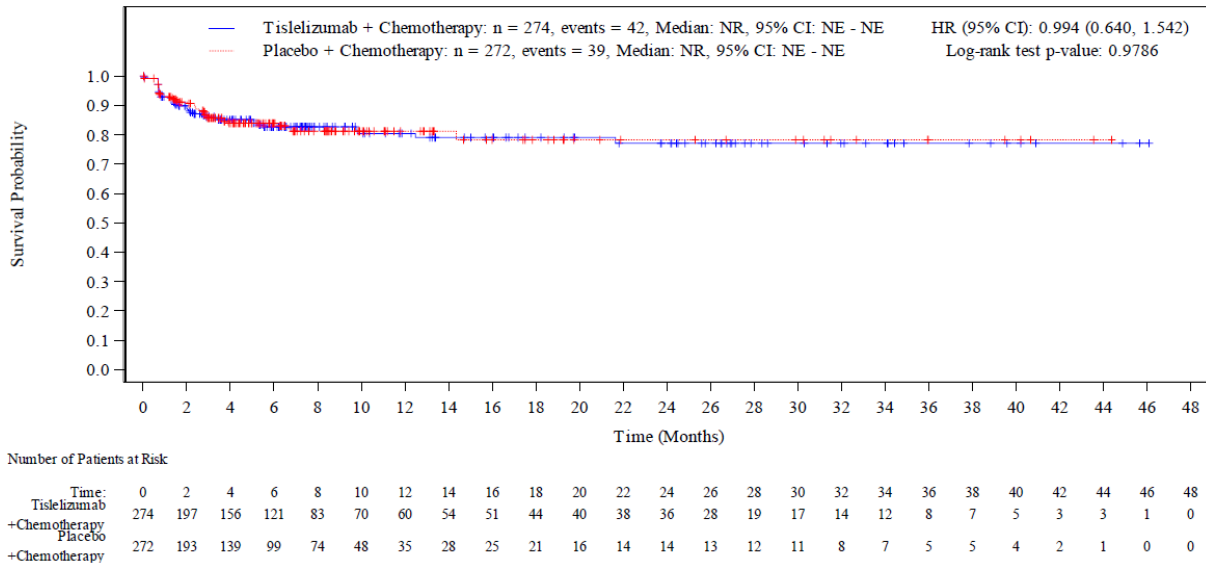


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

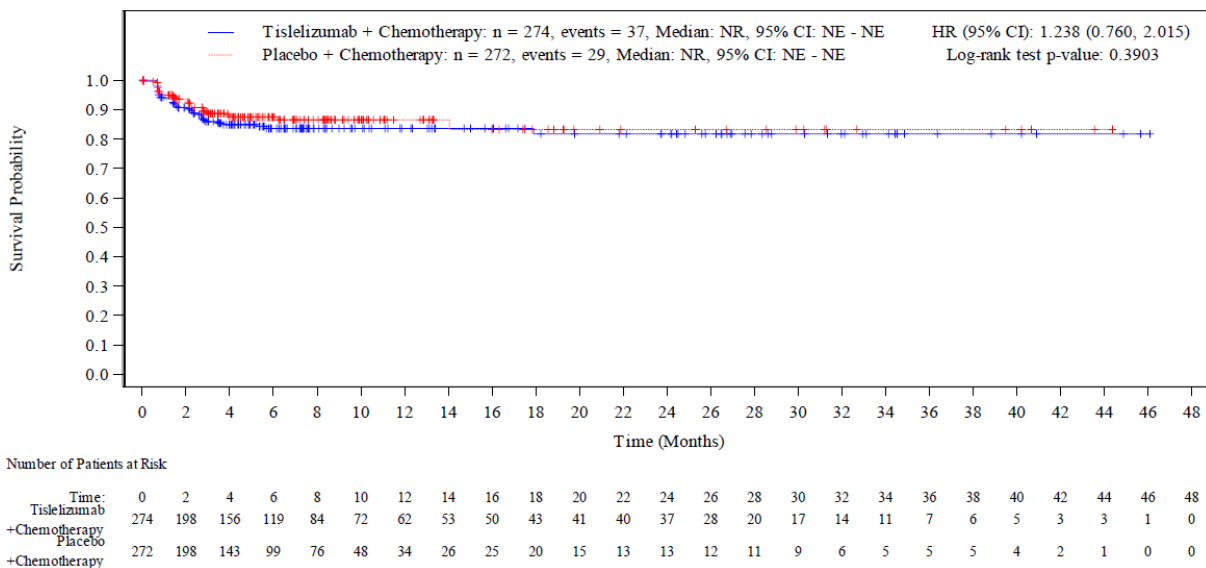


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C			P + C			T + C vs. P + C	
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)								
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Fatigue	244/274	21,48 (21,69)	-2,99 (0,86)	242/272	22,18 (20,39)	-0,03 (1,05)	-2,96 [-5,41; -0,51] 0,0178	-0,36 [-0,66; -0,06]
Übelkeit und Erbrechen	244/274	8,40 (16,76)	-2,90 (0,66)	242/272	8,40 (19,02)	-0,03 (0,81)	-2,88 [-4,76; -1,00] 0,0027	-0,47 [-0,78; -0,16]
Schmerzen	244/274	18,42 (20,88)	-8,31 (0,76)	242/272	18,98 (21,51)	-4,64 (0,93)	-3,68 [-5,84; -1,51] 0,0009	-0,52 [-0,83; -0,21]
Dyspnoe	244/274	7,55 (16,81)	-0,10 (0,78)	242/272	8,86 (16,46)	1,80 (0,95)	-1,91 [-4,13; 0,32] 0,0925	-0,26 [-0,57; 0,04]
Schlaflosigkeit	244/274	19,01 (26,95)	-7,68 (0,87)	242/272	17,72 (22,73)	-4,51 (1,07)	-3,17 [-5,63; -0,70] 0,0119	-0,40 [-0,71; -0,09]
Appetitverlust	244/274	22,40 (27,41)	-7,34 (1,00)	242/272	19,71 (25,33)	-5,66 (1,23)	-1,68 [-4,53; 1,17] 0,2485	-0,18 [-0,49; 0,13]
Verstopfung	244/274	14,84 (26,17)	-6,66 (0,77)	242/272	13,49 (22,92)	-4,83 (0,95)	-1,83 [-4,03; 0,37] 0,1032	-0,26 [-0,58; 0,05]
Diarrhö	244/274	4,95 (13,59)	-0,30 (0,60)	242/272	6,22 (16,33)	0,27 (0,75)	-0,57 [-2,29; 1,15] 0,5169	-0,11 [-0,43; 0,21]
Datenschnitt: 28.02.2023								
a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinerwert								
b: Anzahl der Patienten im Analyseset								
c: Mittelwert und SD zur Baseline basieren auf Patienten mit Baselinewert.								

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

Studie	T + C			P + C			T + C vs. P + C	
	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>d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Studienarm. Negative Werte sprechen für eine Verbesserung der Symptomatik. e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem T + C- und P + C-Studienarm. Negative Differenzen sprechen für die Behandlung mit T + C. 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)</p>								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-37 zeigen sich im PD-L1-positiven Analyseset statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skalen Fatigue (MWD [95 %-KI]: -2,96 [-5,41; -0,51]; $p = 0,0178$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,36 [-0,66; -0,06]), Übelkeit und Erbrechen (MWD [95 %-KI]: -2,88 [-4,76; -1,00]; $p = 0,0027$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,47 [-0,78; -0,16]); Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -3,68 [-5,84; -1,51]; $p = 0,0009$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,52 [-0,83; -0,21]) und Schlaflosigkeit (MWD [95 %-KI]: -3,17 [-5,63; -0,70]; $p = 0,0119$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,40 [-0,71; -0,09]).

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-STO22

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts EORTC QLQ-STO22

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 305	<p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-STO22 ist ein patientenberichtetes, krankheitsspezifisches Ergänzungsmodul zum generischen EORTC QLQ-C30 Fragebogen für Patienten mit Magenkarzinom. Der EORTC QLQ-STO22 umfasst fünf Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen, Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts, Einschränkungen beim Essen, Angst) und vier Einzel-Items (Haarausfall, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen, Körperbild) bestehend aus insgesamt 22 Fragen. 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 Patientenermpfinden.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des EORTC QLQ-STO22 erfolgte in der Studie RATIONALE 305 zu Beginn eines jeden Zyklus bis Zyklus 6 und anschließend jeden zweiten Zyklus bis zur Krankheitsprogression und bei der Visite am Ende der Behandlung, jeweils vor der Durchführung klinischer Maßnahmen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des PD-L1-positiven Analysesets. Nur Patienten mit einer Erhebung zur Baseline und mindestens einer weiteren vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen 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 geografische Region und das Vorhandensein von Peritonealmetastasen als Kovariaten einbezogen. 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 18 Patienten in beiden Behandlungsarmen vorhanden waren. Die Visite zum Ende der Behandlung wurde nicht in das MMRM-Modell aufgenommen.</p> <p>Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende MWD 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>

Studie	Operationalisierung
	Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.02.2023.
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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 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 305	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. Die EORTC QLQ-STO22 wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Zeitpunkt	T + C		P + C	
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)				
	N = 274		N = 272	
Baseline	274	256 (93,4)	272	252 (92,6)
Zyklus 2	262	250 (95,4)	264	247 (93,6)
Zyklus 3	243	230 (94,7)	238	218 (91,6)
Zyklus 4	234	213 (91,0)	226	211 (93,4)
Zyklus 5	215	192 (89,3)	201	174 (86,6)
Zyklus 6	207	199 (96,1)	187	179 (95,7)
Zyklus 8	177	160 (90,4)	146	131 (89,7)
Zyklus 10	140	135 (96,4)	121	113 (93,4)
Zyklus 12	114	107 (93,9)	95	89 (93,7)
Zyklus 14	92	88 (95,7)	75	67 (89,3)
Zyklus 16	85	78 (91,8)	56	56 (100,0)
Zyklus 18	77	73 (94,8)	45	39 (86,7)
Zyklus 20	70	64 (91,4)	40	33 (82,5)
Zyklus 22	64	61 (95,3)	36	36 (100,0)
Zyklus 24	61	60 (98,4)	34	31 (91,2)
Zyklus 26	53	52 (98,1)	26	22 (84,6)
Zyklus 28	51	49 (96,1)	25	25 (100,0)
Zyklus 30	49	44 (89,8)	20	19 (95,0)
Zyklus 32	47	46 (97,9)	20	20 (100,0)
Zyklus 34	46	42 (91,3)	19	18 (94,7)
Zyklus 36	38	35 (92,1)	19	19 (100,0)
Zyklus 38	33	31 (93,9)	19	17 (89,5)
Zyklus 40	31	27 (87,1)	18	16 (88,9)
Zyklus 42	26	21 (80,8)	17	16 (94,1)
Zyklus 44	20	17 (85,0)	14	13 (92,9)

Zeitpunkt	T + C		P + C	
	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 46	18	17 (94,4)	11	11 (100,0)
Zyklus 48	17	15 (88,2)	8	8 (100,0)
Zyklus 50	14	14 (100,0)	7	6 (85,7)
Zyklus 52	11	9 (81,8)	7	6 (85,7)
Zyklus 54	8	8 (100,0)	7	5 (71,4)
Zyklus 56	8	6 (75,0)	5	4 (80,0)
Zyklus 58	7	6 (85,7)	5	4 (80,0)
Zyklus 60	5	5 (100,0)	4	4 (100,0)
Zyklus 62	4	3 (75,0)	2	2 (100,0)
Zyklus 64	3	3 (100,0)	2	1 (50,0)
Zyklus 66	3	2 (66,7)	2	1 (50,0)
Zyklus 68	2	2 (100,0)	0	0 (0,0)
Ende der Behandlung	191	156 (81,7)	212	173 (81,6)
Datenschnitt: 28.02.2023 Als Baseline wurde die Erhebung des EORTC QLQ-STO22 in Zyklus 1 an Tag 1 definiert. Bei fehlender Erhebung zur Baseline wurde die Erhebung beim Screening als Baseline verwendet. a: Die Rücklaufquote wurde berechnet aus der Anzahl der Patienten, für die ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, geteilt durch Anzahl an Patienten in der Studie zum jeweiligen Messzeitpunkt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)				

Die Tabelle 4-40 zeigt die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-STO22 im PD-L1-positiven Analyseset. Die Rücklaufquoten lagen für beide Studienarme ab Zyklus 2 bis Zyklus 52 konstant über 80 %. Zum Ende der Behandlung lag die Rücklaufquote im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm bei 81,7 % und im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bei 81,6 %.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EORTC QLQ-STO22 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Dysphagie	28/274 (10,2)	NR [NE; NE]	24/272 (8,8)	NR [NE; NE]	1,061 [0,613; 1,837] 0,8321
Schmerzen	54/274 (19,7)	NR [28,3; NE]	61/272 (22,4)	NR [33,1; NE]	0,802 [0,555; 1,158] 0,2374
Symptome des oberen Gastro- intestinaltrakts	52/274 (19,0)	NR [NE; NE]	68/272 (25,0)	NR [14,2; NE]	0,674 [0,469; 0,968] 0,0310
Einschränkungen beim Essen	49/274 (17,9)	NR [NE; NE]	52/272 (19,1)	NR [NE; NE]	0,863 [0,583; 1,277] 0,4581
Angst	70/274 (25,5)	NR [25,7; NE]	74/272 (27,2)	NR [12,4; NE]	0,846 [0,609; 1,177] 0,3173
Haarausfall	42/274 (15,3)	NR [NE; NE]	48/272 (17,6)	NR [NE; NE]	0,787 [0,519; 1,192] 0,2588
Mundtrockenheit	62/274 (22,6)	NR [NE; NE]	65/272 (23,9)	NR [18,9; NE]	0,893 [0,630; 1,266] 0,5255
Geschmacks- störungen	66/274 (24,1)	NR [NE; NE]	57/272 (21,0)	NR [NE; NE]	1,087 [0,762; 1,550] 0,6454
Körperbild	54/274 (19,7)	NR [NE; NE]	61/272 (22,4)	NR [33,1; NE]	0,816 [0,565; 1,179] 0,2718
Datenschnitt: 28.02.2023					
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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.					

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (22)					

Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik ermittelt anhand des Fragebogens EORTC QLQ-STO22 ergibt sich für das PD-L1-positive Analyseset ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts (HR [95 %-KI]: 0,674 [0,469; 0,968]; p = 0,0310) (Tabelle 4-41).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für das PD-L1-positive Analyseset sind nachfolgend in Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-23 dargestellt.

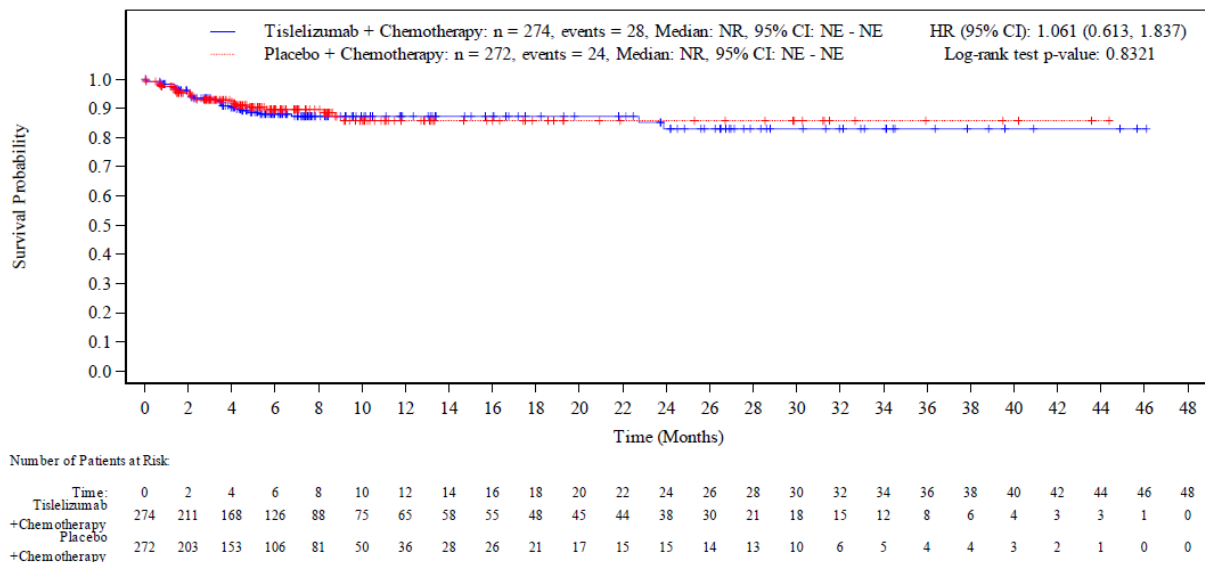


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Dysphagie) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

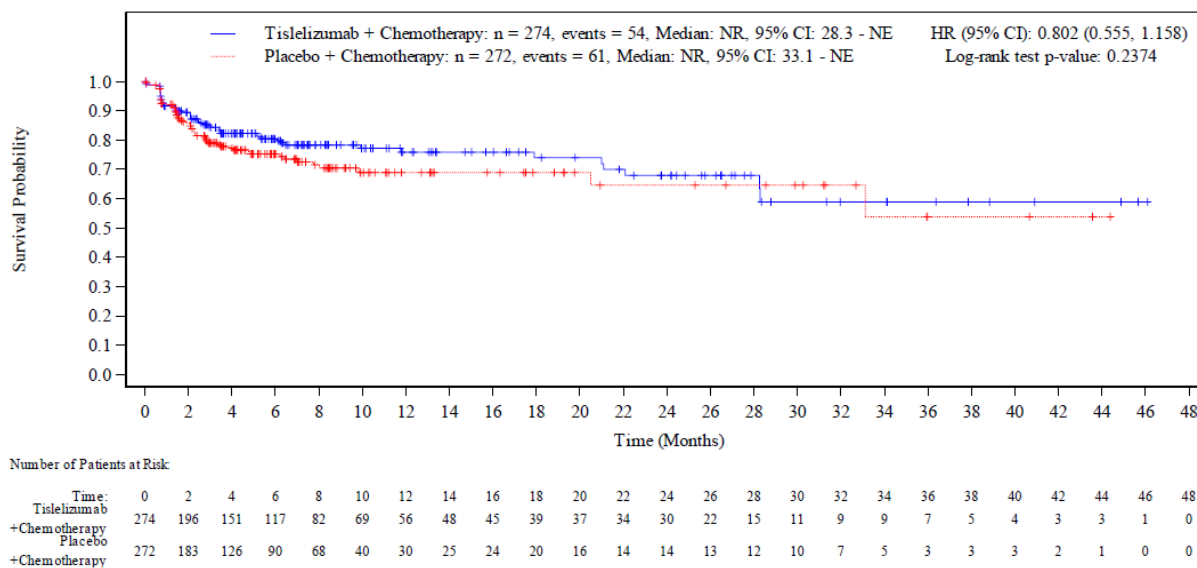


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Schmerzen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

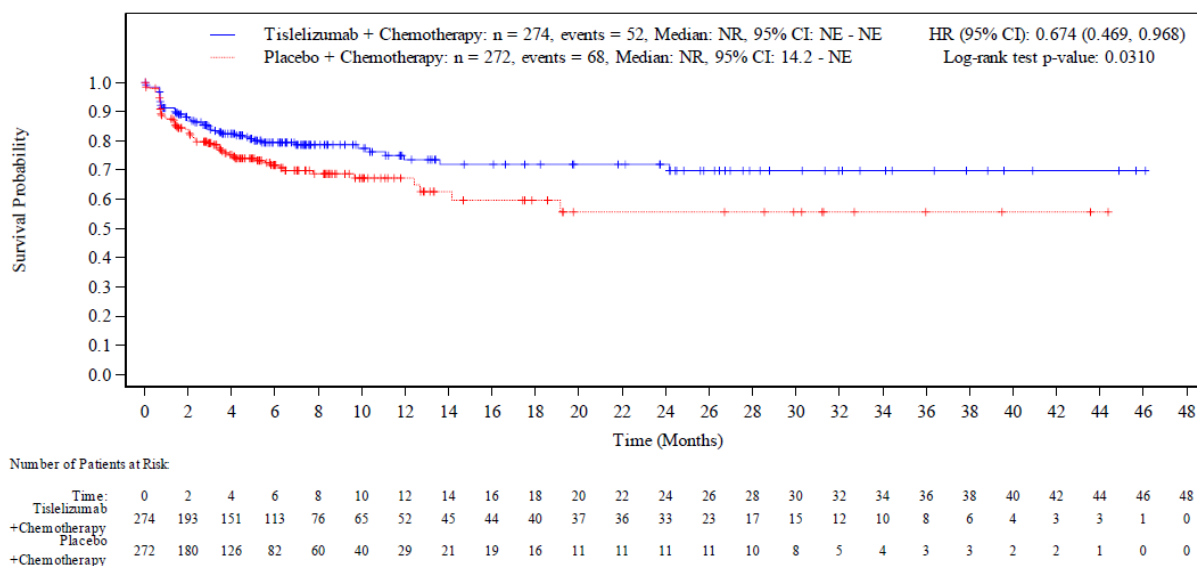


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

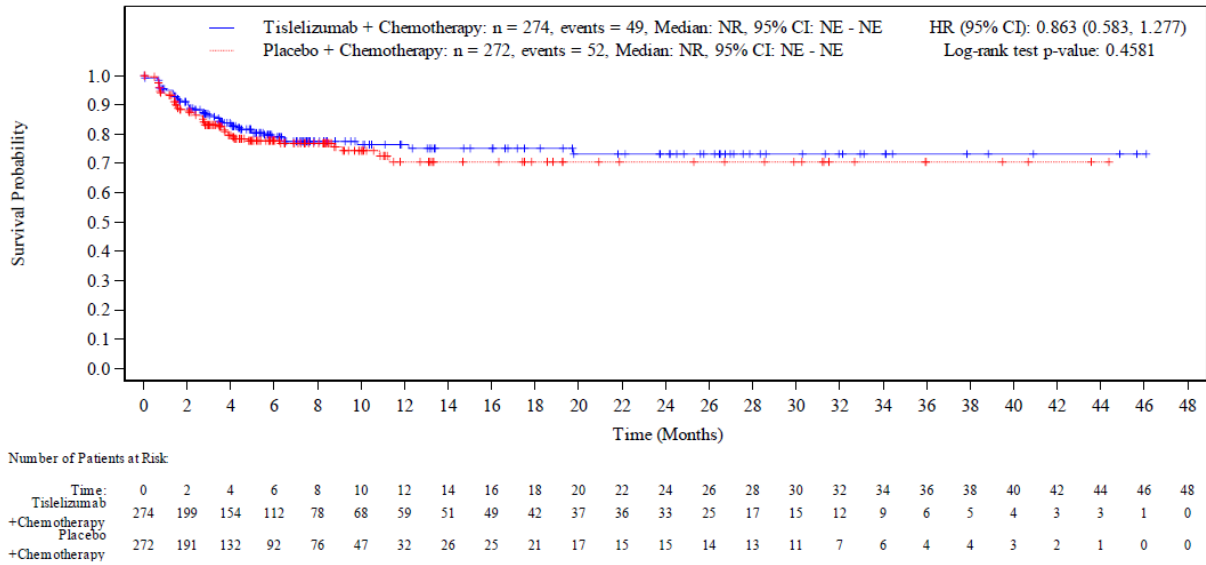


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Einschränkungen beim Essen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

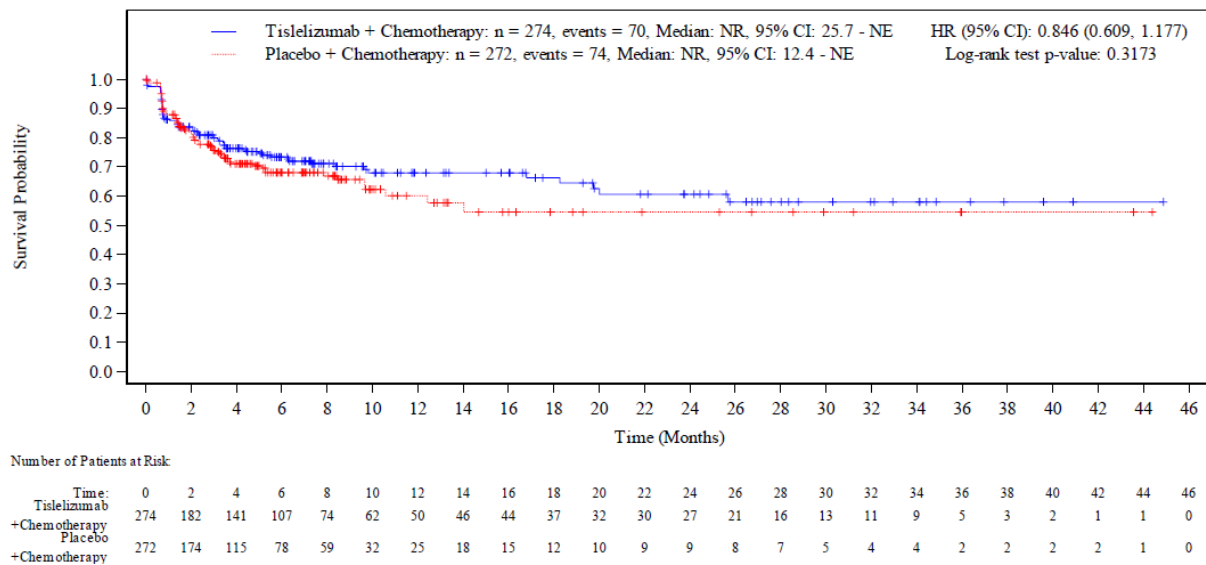


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Angst) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

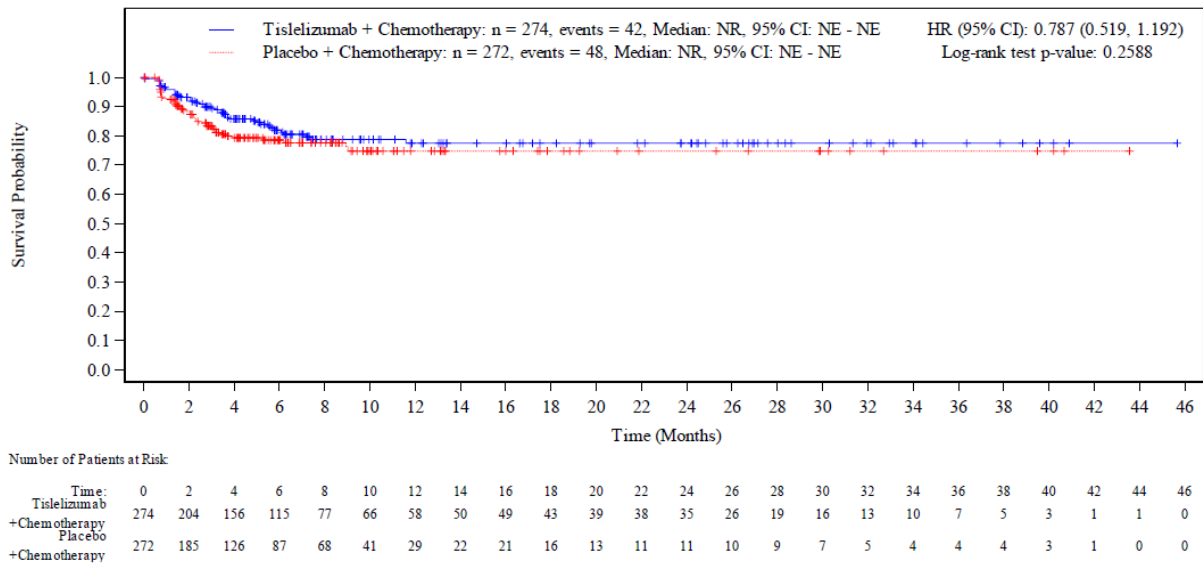


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Haarausfall) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

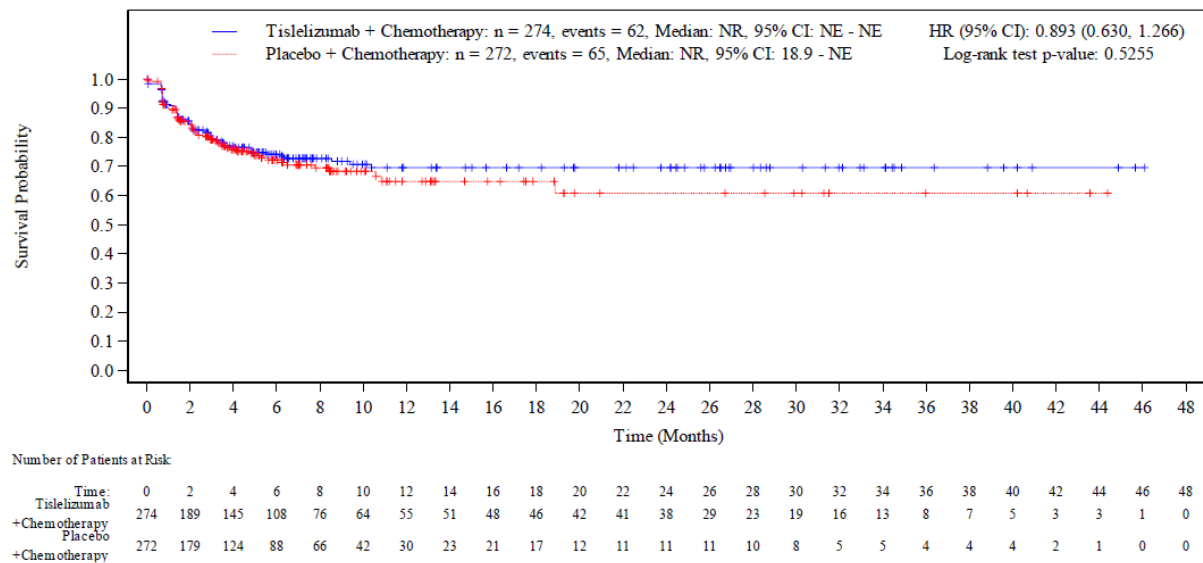


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Mundtrockenheit) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

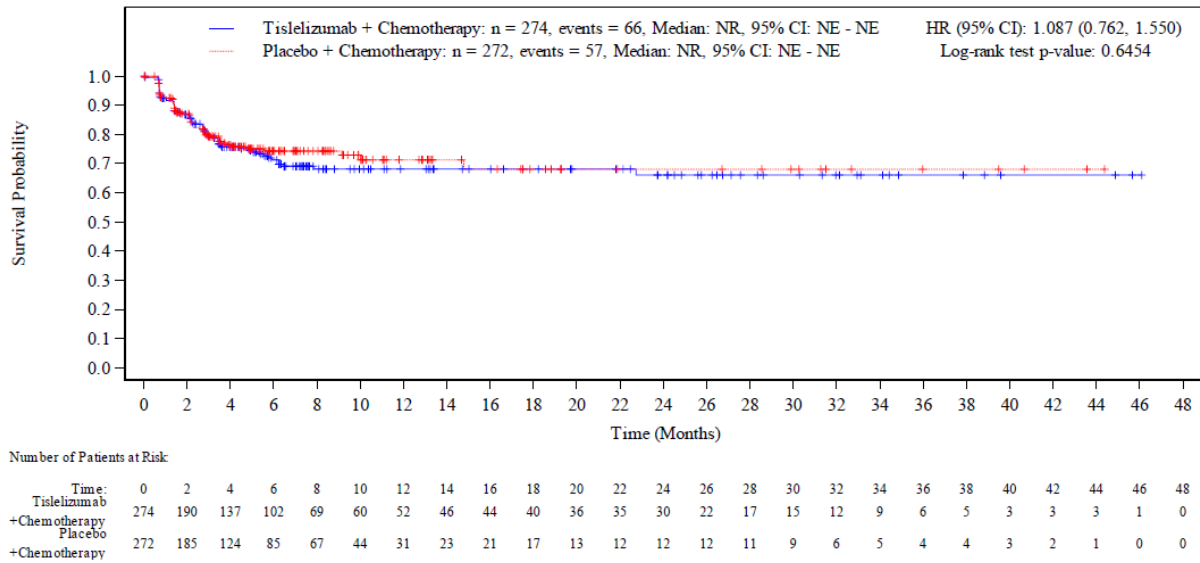


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Geschmacksstörungen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

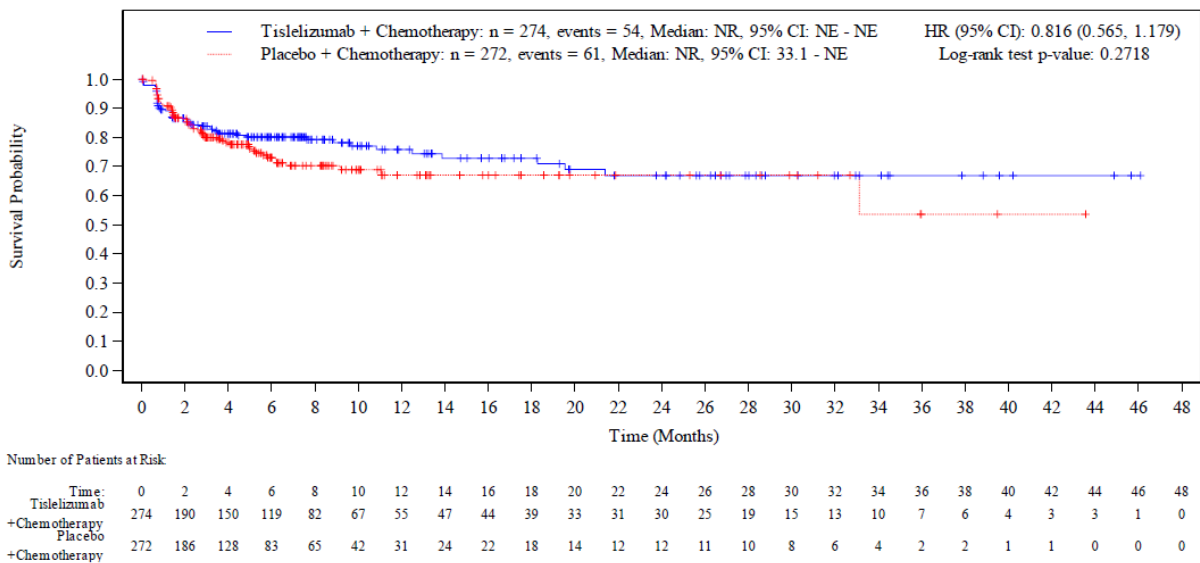


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 (Körperbild) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-STO22 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C			P + C			T + C vs. P + C	
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)								
EORTC QLQ-STO22 – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Dysphagie	244/274	11,49 (17,45)	-4,91 (0,57)	242/272	11,77 (16,34)	-3,42 (0,69)	-1,48 [-3,10; 0,14] 0,0733	-0,28 [-0,58; 0,03]
Schmerzen	244/274	20,62 (19,85)	-9,60 (0,71)	242/272	21,38 (19,81)	-7,38 (0,87)	-2,21 [-4,23; -0,20] 0,0316	-0,33 [-0,64; -0,03]
Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts	244/274	12,24 (16,37)	-4,64 (0,59)	242/272	12,61 (15,55)	-2,30 (0,72)	-2,34 [-4,01; -0,68] 0,0060	-0,43 [-0,73; -0,12]
Einschränkungen beim Essen	244/274	14,09 (18,27)	-3,71 (0,73)	242/272	13,86 (19,04)	-1,81 (0,88)	-1,90 [-3,98; 0,17] 0,0717	-0,26 [-0,55; 0,02]
Angst	244/274	29,25 (25,06)	-8,41 (0,94)	242/272	30,69 (25,03)	-6,56 (1,14)	-1,85 [-4,53; 0,82] 0,1738	-0,20 [-0,50; 0,09]
Haarausfall	243/274	4,38 (13,77)	0,99 (0,66)	242/272	2,84 (9,85)	2,62 (0,80)	-1,63 [-3,51; 0,25] 0,0888	-0,25 [-0,55; 0,04]
Mundtrockenheit	244/274	15,76 (22,66)	-1,84 (0,94)	242/272	15,34 (21,10)	1,17 (1,16)	-3,02 [-5,69; -0,34] 0,0270	-0,35 [-0,66; -0,04]
Geschmacksstörungen	244/274	10,81 (21,09)	-0,10 (0,94)	242/272	10,32 (21,23)	1,20 (1,15)	-1,30 [-3,97; 1,38] 0,3422	-0,15 [-0,45; 0,16]
Körperbild	244/274	13,15 (22,79)	-1,64 (0,98)	242/272	14,81 (24,01)	0,31 (1,20)	-1,94 [-4,74; 0,85] 0,1726	-0,21 [-0,51; 0,09]

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

Studie	T + C			P + C			T + C vs. P + C	
	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: 28.02.2023</p> <p>a: Anzahl der 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 T + C- und P + C-Studienarm. Negative Differenzen sprechen für die Behandlung mit T + C.</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: (22)</p>								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-42 zeigen sich im PD-L1-positiven Analyseset statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen des EORTC QLQ-STO22 für die Skalen Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -2,21 [-4,23; -0,20]; $p = 0,0316$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,33 [-0,64; -0,03]), Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts (MWD [95 %-KI]: -2,34 [-4,01; -0,68]; $p = 0,0060$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,43 [-0,73; -0,12]) und Mundtrockenheit (MWD [95 %-KI]: -3,02 [-5,69; -0,34]; $p = 0,0270$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,35 [-0,66; -0,04]).

Ergänzend werden in Anhang 4-G die Mittelwerte des EORTC QLQ-STO22 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.

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

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

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

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 305	<p><u>Definition:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und standardisiertes Instrument, welches zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik von Patienten mit Karzinomen entwickelt wurde. Die Funktionskalen sowie das Item zum allgemeinen Gesundheitszustand werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Für die entsprechenden Funktionskalen werden die Fragen basierend auf einer Skala mit den Werten eins („überhaupt nicht“) bis vier („sehr“) ausgewertet. Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wird eine siebenstufige Skala von eins („sehr schlecht“) bis sieben („ausgezeichnet“) herangezogen. Die daraus resultierenden Werte werden für jede Skala in einen Score von 0 bis 100 umgewandelt, wobei ein höherer Score einer besseren Alltagsfunktionalität bzw. einem besseren Gesundheitszustand und einer höheren Lebensqualität entspricht.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30 erfolgte in der Studie RATIONALE 305 zu Beginn eines jeden Zyklus bis Zyklus 6 und anschließend jeden zweiten Zyklus bis zur Krankheitsprogression und bei der Visite am Ende der Behandlung, jeweils vor der Durchführung klinischer Maßnahmen.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis des PD-L1-positiven Analysesets. Nur Patienten mit einer Erhebung zur Baseline und mindestens einer weiteren vorhandenen Erhebung des Fragebogens wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten, bei denen keine Verschlechterung gegenüber Baseline auftrat, wurden zur letzten Erhebung des Fragebogens zensiert.</p> <p><u>Analysemethode:</u></p> <p>Als Hauptanalyse wird die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung gegenüber Baseline um ≥ 10 Punkte gezeigt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells mit dem Studienarm als Faktor geschätzt. Eine Stratifizierung nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen 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 geografische Region und das Vorhandensein von Peritonealmetastasen als Kovariaten einbezogen. 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 18 Patienten in beiden Behandlungsarmen vorhanden waren. Die Visite zum Ende der Behandlung wurde nicht in das MMRM-Modell aufgenommen.</p>

Studie	Operationalisierung
	Die mittlere Änderung gegenüber Baseline je Studienarm sowie die entsprechende MWD 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 28.02.2023.
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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 305	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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 präspezifizierten PD-L1-positiven 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 des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

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

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 sind für das PD-L1-positive Analyseset in Tabelle 4-35 des Abschnitts Nutzendimension Morbidität dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)					
Allgemeiner Gesundheitszustand	63/274 (23,0)	NR [36,0; NE]	74/272 (27,2)	NR [NE; NE]	0,752 [0,535; 1,056] 0,1000
Physische Funktion	67/274 (24,5)	34,0 [26,0; NE]	86/272 (31,6)	16,6 [9,2; NE]	0,632 [0,458; 0,872] 0,0048
Rollenfunktion	76/274 (27,7)	28,5 [18,0; NE]	85/272 (31,3)	NR [8,1; NE]	0,789 [0,578; 1,078] 0,1390
Emotionale Funktion	30/274 (10,9)	NR [NE; NE]	56/272 (20,6)	35,7 [35,7; NE]	0,447 [0,286; 0,698] 0,0003
Kognitive Funktion	70/274 (25,5)	NR [22,5; NE]	72/272 (26,5)	NR [NE; NE]	0,843 [0,604; 1,176] 0,3144
Soziale Funktion	59/274 (21,5)	NR [NE; NE]	82/272 (30,1)	23,2 [16,5; NE]	0,612 [0,437; 0,858] 0,0041
Datenschnitt: 28.02.2023					
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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (22)					

Zum Datenschnitt vom 28.02.2023 zeigen die Ereigniszeitanalysen des PD-L1-positiven Analysesets zum EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) für die physische Funktion (HR [95%-KI]: 0,632 [0,458; 0,872]; $p = 0,0048$), die emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,447 [0,286; 0,698]; $p = 0,0003$) sowie für die soziale Funktion (HR [95%-KI]: 0,612 [0,437; 0,858]; $p = 0,0041$) (Tabelle 4-45) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für das PD-L1-positive Analyseset sind nachfolgend in Abbildung 4-24 bis Abbildung 4-29 dargestellt.

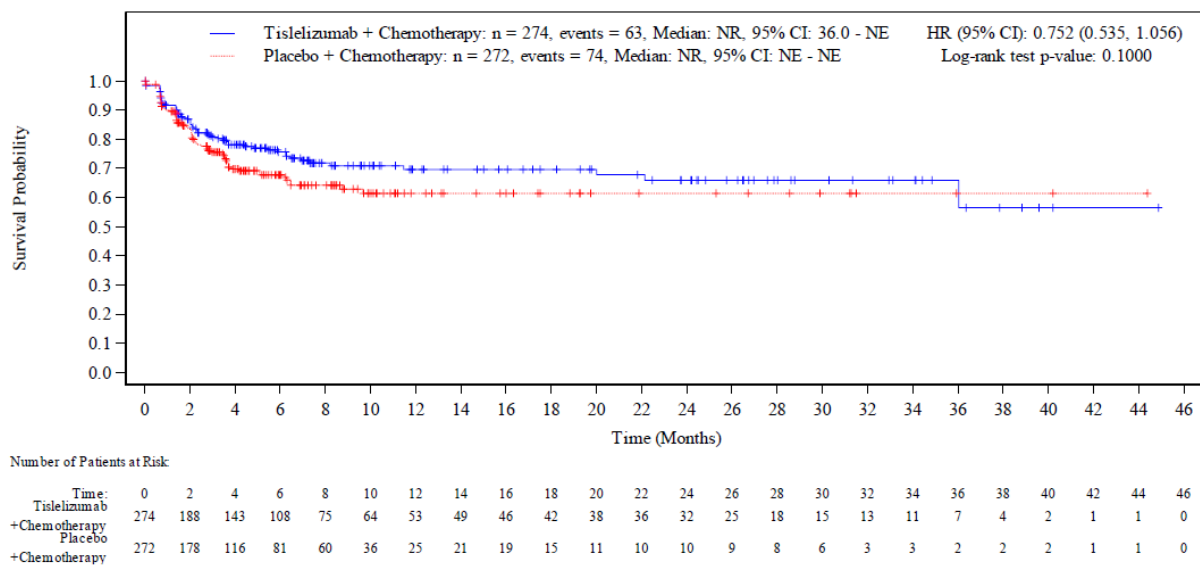


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

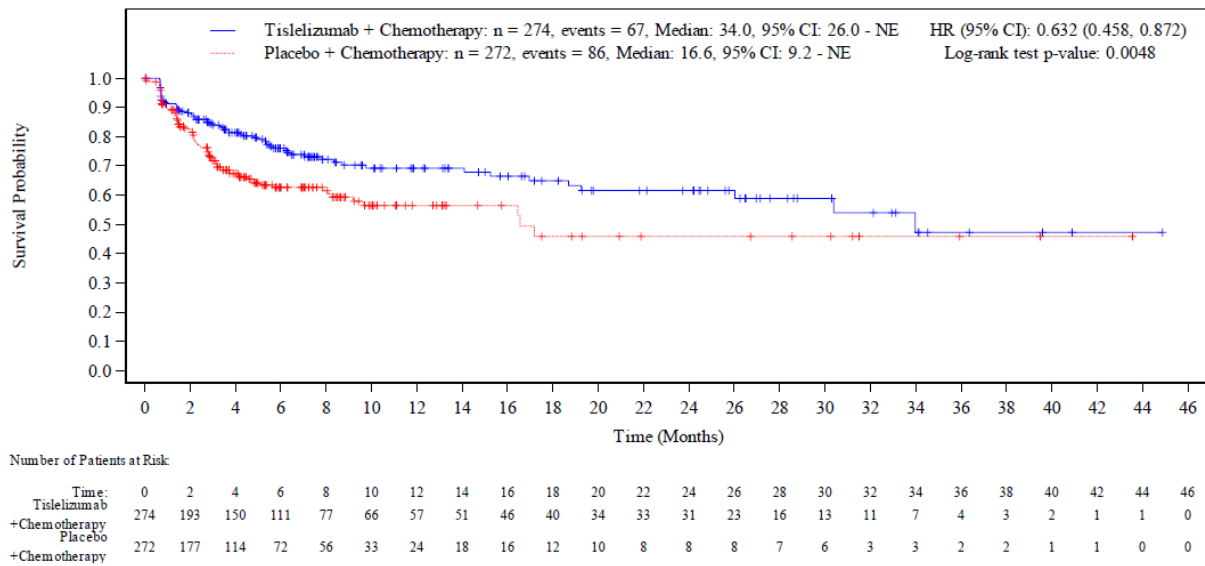


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Physische Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

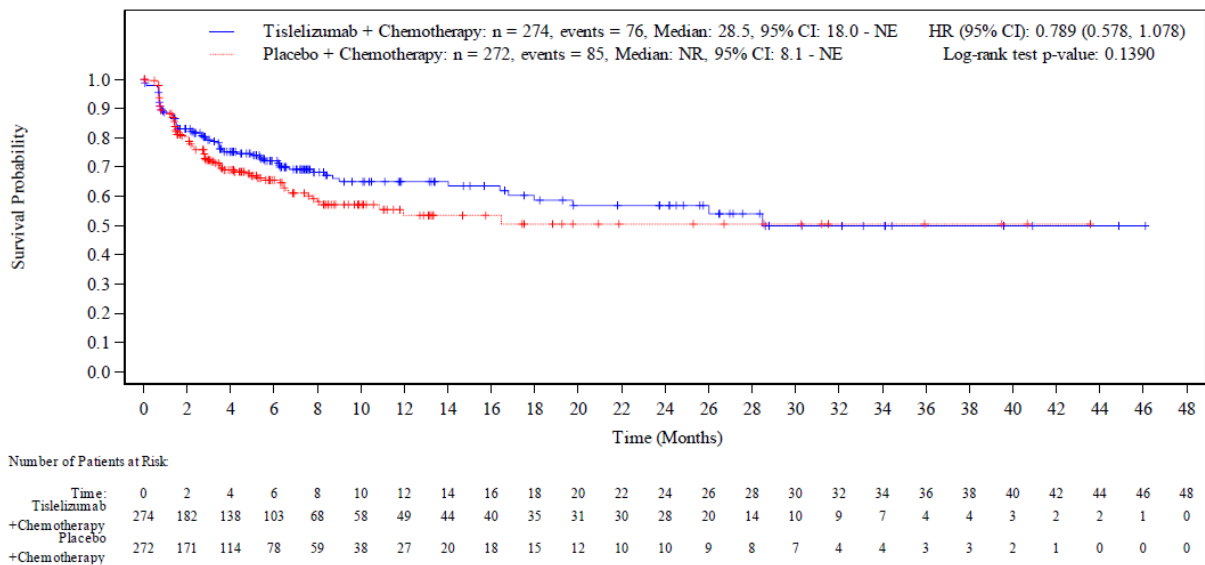


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

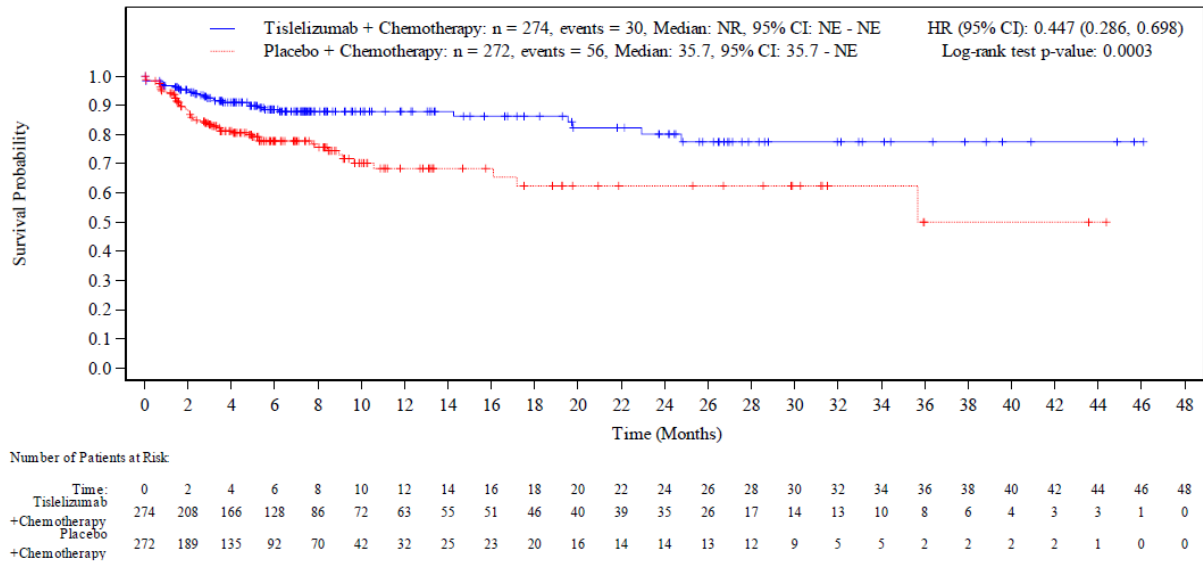


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Emotionale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

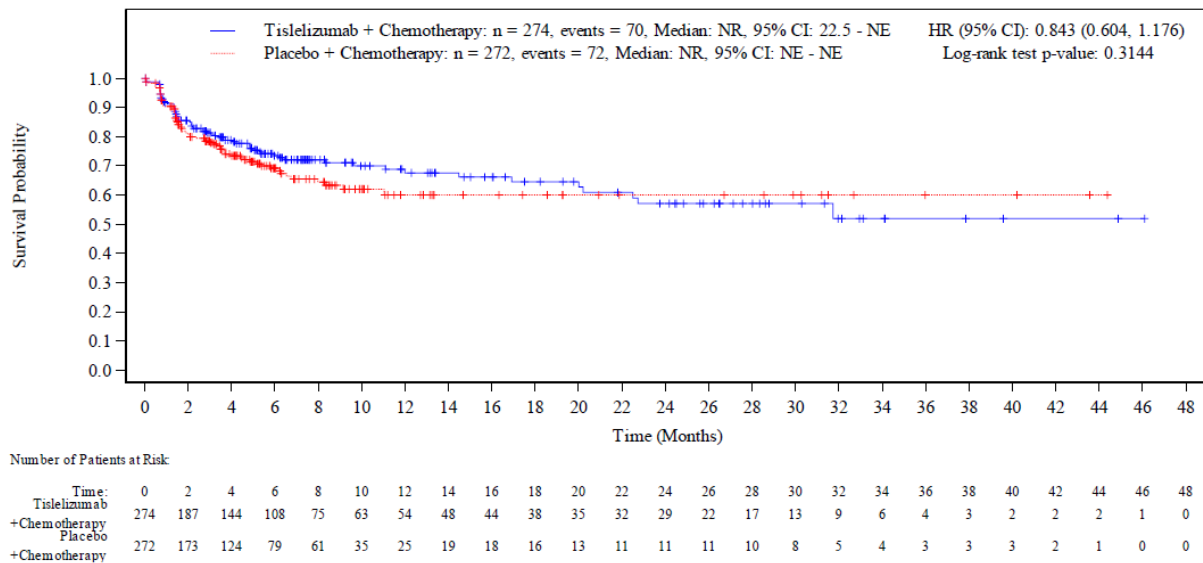


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Kognitive Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

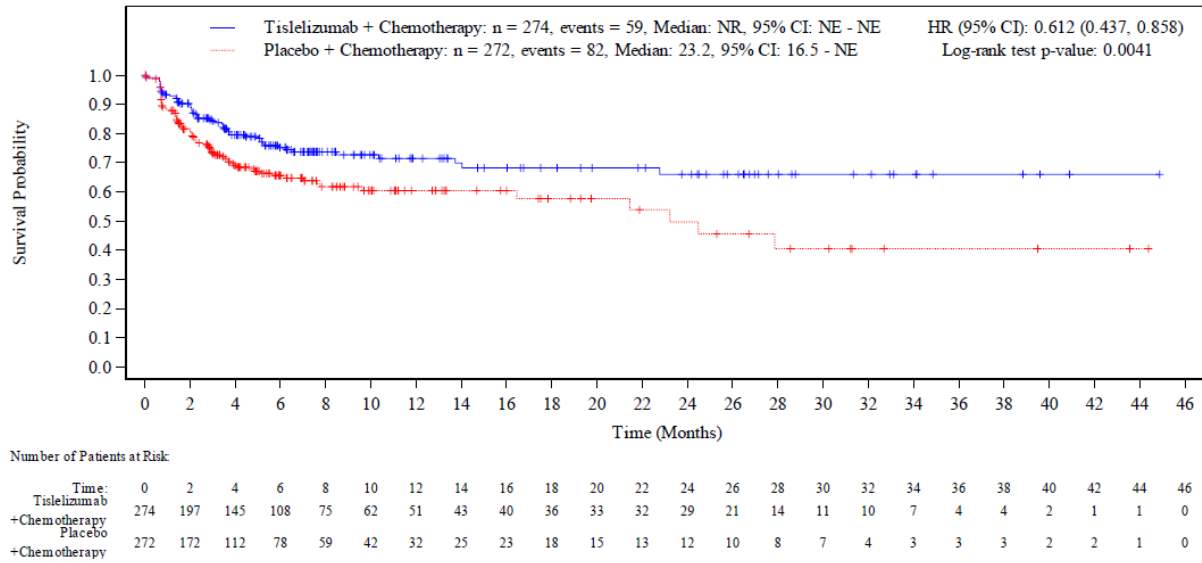


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Soziale Funktion) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) – PD-L1-positives Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Studie	T + C			P + C			T + C vs. P + C	
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)								
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline								
Allgemeiner Gesundheitszustand	244/274	69,53 (19,23)	4,76 (0,72)	242/272	69,01 (19,20)	1,33 (0,88)	3,43 [1,38; 5,48] 0,0011	0,51 [0,21; 0,82]
Physische Funktion	244/274	88,15 (15,45)	0,17 (0,68)	242/272	88,31 (14,22)	-2,73 (0,83)	2,90 [0,97; 4,84] 0,0034	0,44 [0,15; 0,73]
Rollenfunktion	244/274	88,48 (18,86)	0,45 (0,83)	242/272	87,76 (20,49)	-2,57 (1,01)	3,02 [0,66; 5,38] 0,0121	0,39 [0,09; 0,70]
Emotionale Funktion	244/274	84,41 (17,99)	4,44 (0,74)	242/272	83,93 (16,47)	0,73 (0,90)	3,72 [1,61; 5,82] 0,0006	0,52 [0,22; 0,81]
Kognitive Funktion	244/274	91,80 (14,98)	0,69 (0,63)	242/272	92,06 (13,43)	-3,21 (0,77)	3,90 [2,10; 5,70] < 0,0001	0,65 [0,35; 0,96]
Soziale Funktion	244/274	84,38 (19,99)	3,34 (0,84)	242/272	83,40 (21,07)	0,07 (1,03)	3,27 [0,88; 5,65] 0,0073	0,42 [0,11; 0,72]
Datenschnitt: 28.02.2023								
a: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse mit einem Baselinewert und mindestens einem Post-Baselinerwert								
b: Anzahl der Patienten im Analyseset								
c: Mittelwert und SD zur Baseline basieren auf Patienten mit Baselinewert.								
d: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline für den jeweiligen Studienarm. Positive Werte sprechen für eine Verbesserung der Lebensqualität.								
e: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem T + C- und P + C-Studienarm. Positive Differenzen sprechen für die Behandlung mit T + C.								
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.								

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

Studie	T + C			P + C			T + C vs. P + C	
	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
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)								

Auf Basis der Ergebnisse in Tabelle 4-46 zeigen sich im PD-L1-positiven Analyseset statistisch signifikante Vorteile für den allgemeinen Gesundheitszustand sowie Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Skalen allgemeiner Gesundheitszustand (MWD [95 %-KI]: 3,43 [1,38; 5,48]; $p = 0,0011$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,51 [0,21; 0,82]), physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 2,90 [0,97; 4,84]; $p = 0,0034$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,44 [0,15; 0,73]); Rollenfunktion (MWD [95 %-KI]: 3,02 [0,66; 5,38]; $p = 0,0121$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,39 [0,09; 0,70]), emotionale Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,72 [1,61; 5,82]; $p = 0,0006$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,52 [0,22; 0,81]), kognitive Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,90 [2,10; 5,70]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,65 [0,35; 0,96]) und soziale Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,27 [0,88; 5,65]; $p = 0,0073$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,42 [0,11; 0,72]).

Ergänzend werden in Anhang 4-G die Mittelwerte des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) 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.

4.3.1.3.8 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

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

Studie	Operationalisierung
RATIONALE 305	<p><u>Definition:</u></p> <p>Die UE, die unter Behandlung auftreten, waren in der Studie RATIONALE 305 definiert als UE, die einen Startzeitpunkt oder eine Verschlechterung des Schweregrades 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 5.0 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. Ebenso sollten nicht-schwerwiegende UE, die eindeutig mit der Krankheitsprogression übereinstimmten und eindeutig auf die Krankheitsprogression zurückzuführen waren, nicht berichtet werden. Bei Unklarheit, ob ein nicht-schwerwiegendes UE mit der Krankheitsprogression in Zusammenhang steht, sollte es als UE berichtet werden. Alle SUE und Todesfälle wurden berichtet, unabhängig von einem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Die Erhebung von UE erfolgte während der Screeningphase zwischen Tag -28 bis Tag -1, während der Behandlungszyklen 1 bis 3 an Tag 1, Tag 8 (± 2), Tag 15 (± 2), während Behandlungszyklus 4 sowie allen weiteren Zyklen an Tag 1 (± 3), zum Behandlungsende (0 bis 7 Tage), zum Safety Follow-Up (30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis) und alle drei Monate (± 14 Tage) beim Survival Follow-Up erhoben.</p>

<p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysepopulation umfasst das PD-L1-positive Safety-Analyseset.</p> <p><u>Analysemethode:</u> 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 oder Studienabbruch.</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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen wurde vorgenommen. Zusätzlich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ mit den oben beschriebenen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Sollte das HR nicht berechenbar sein, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt.</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 28.02.2023.</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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RATIONALE 305						
UE unabhängig vom Schweregrad	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
SUE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Therapieabbruch aufgrund von UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
UE von besonderem Interesse	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention verblindet. Die Analyse der Daten zur Sicherheit basiert auf dem PD-L1-positiven Safety-Analyseset, welches alle randomisierten, PD-L1-positiven 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. 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 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
UE unabhängig vom Schweregrad	271/272 (99,6)	0,1 [0,1; 0,1]	266/272 (97,8)	0,1 [0,1; 0,1]	1,120 [0,944; 1,329] 0,2185
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	186/272 (68,4)	2,3 [1,7; 3,4]	177/272 (65,1)	2,8 [2,1; 3,6]	1,010 [0,821; 1,243] 0,9394
SUE	125/272 (46,0)	13,3 [7,8; 32,3]	100/272 (36,8)	14,5 [9,6; NE]	1,164 [0,893; 1,518] 0,2632
Therapieabbruch aufgrund von UE	66/272 (24,3)	NR [30,2; NE]	36/272 (13,2)	NR [NE; NE]	1,644 [1,093; 2,473] 0,0160
Datenschnitt: 28.02.2023					
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.					

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)					

In Tabelle 4-49 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zum Datenschnitt vom 28.02.2023 dargestellt. Für UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Sicherheit zwischen einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 1,644 [1,093; 2,473]; p = 0,0160) zeigt sich im PD-L1-positiven Safety-Analyseset ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für das PD-L1-positive Safety-Analyseset sind nachfolgend in Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-33 dargestellt.

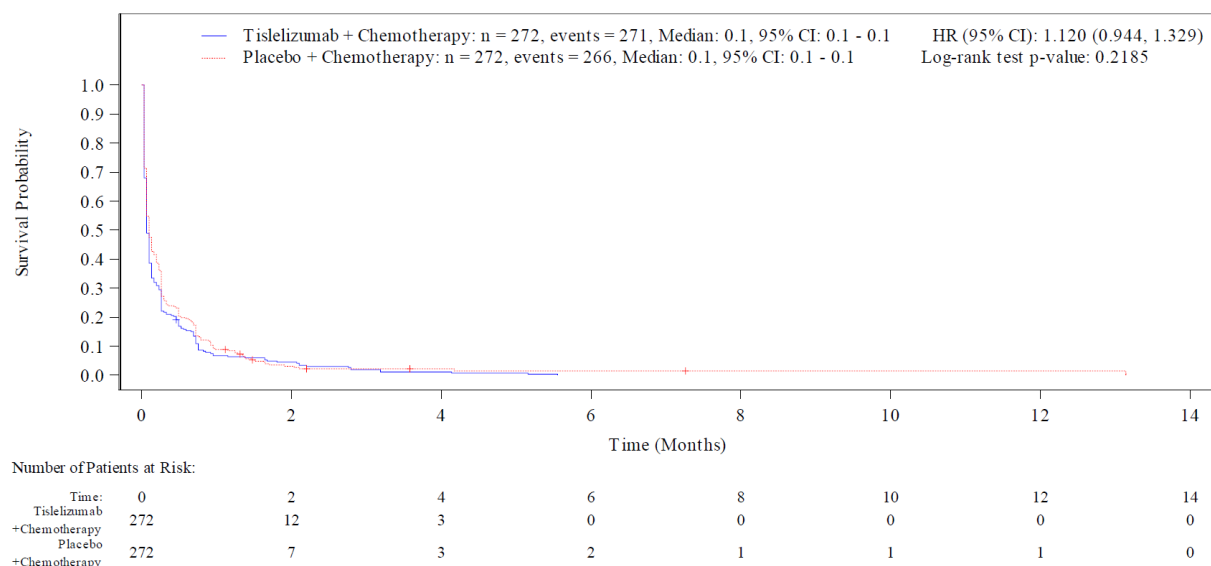


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu UE unabhängig vom Schweregrad – PD-L1-positives Safety-Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

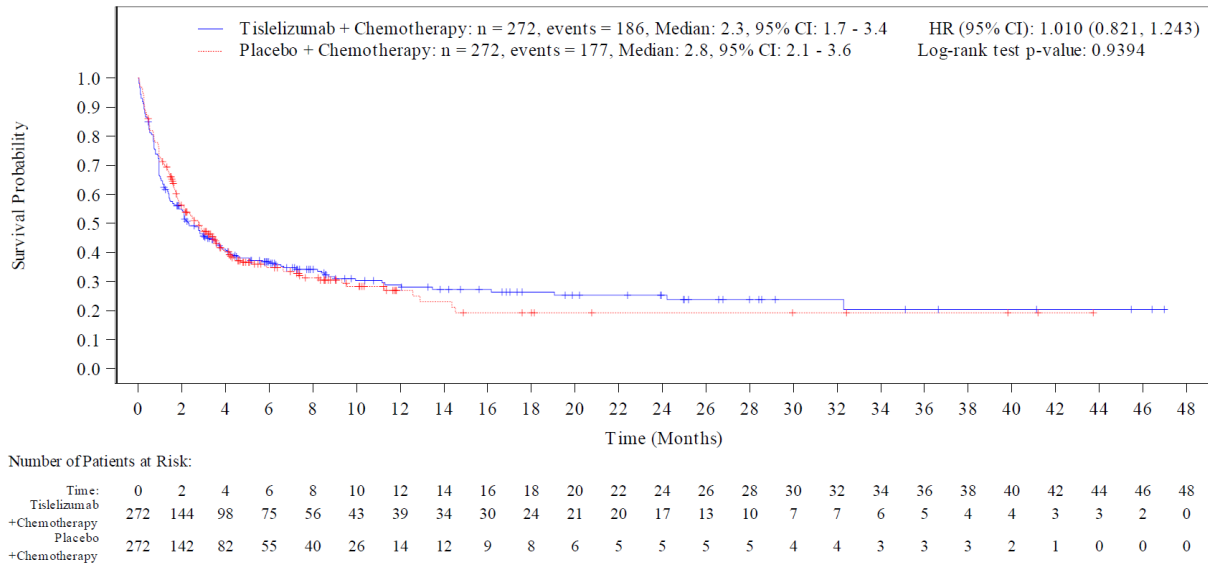


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – PD-L1-positives Safety-Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

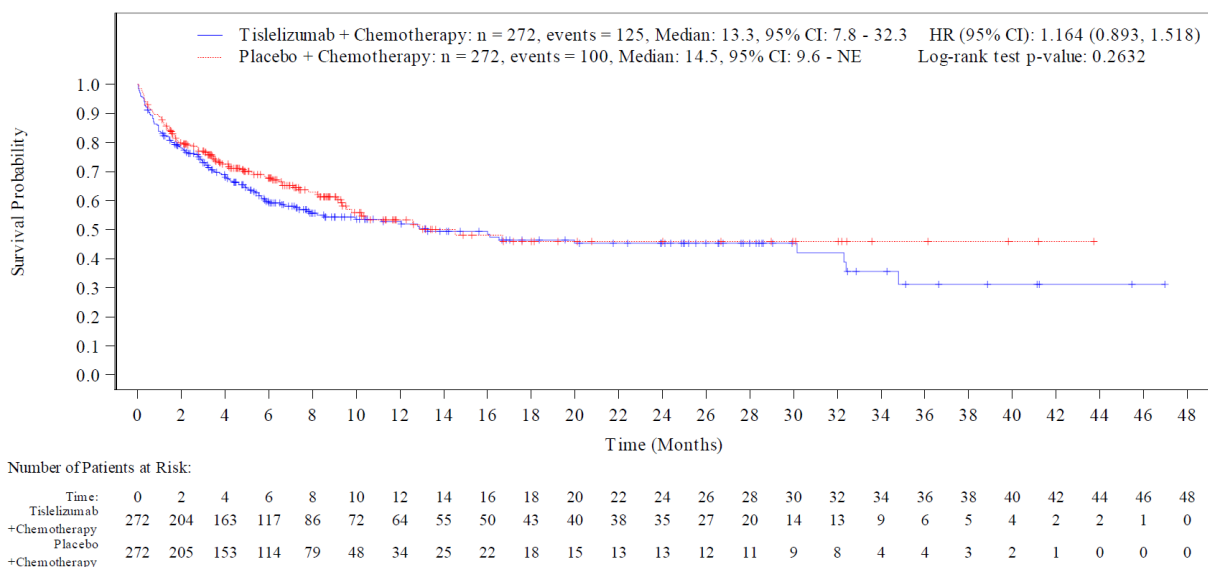


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu SUE – PD-L1-positives Safety-Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

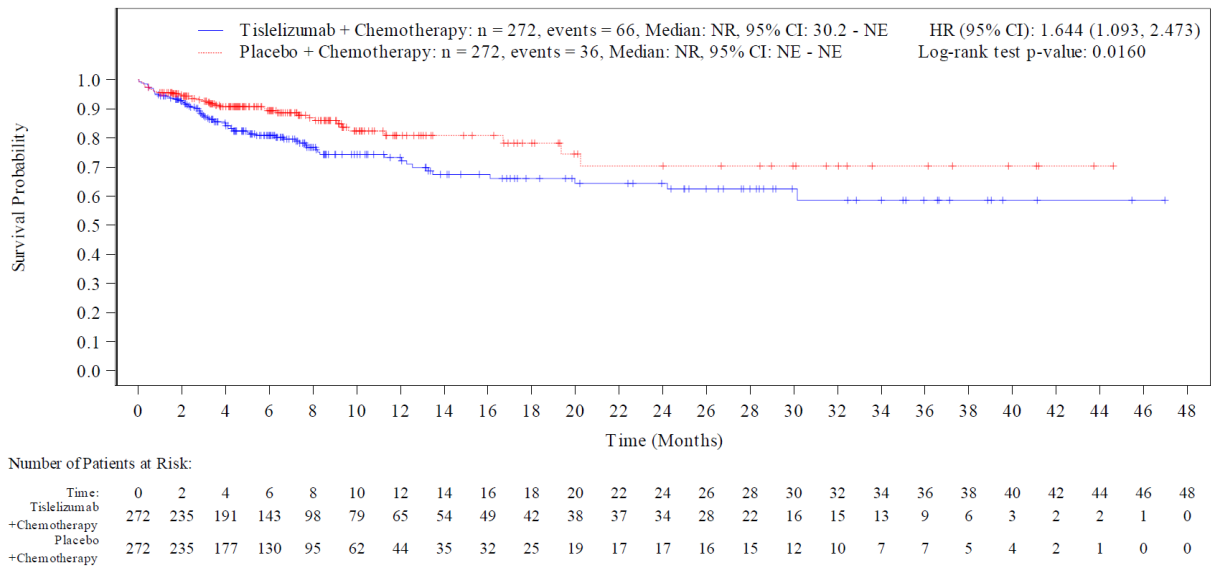


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtraten zu Therapieabbruch aufgrund von UE – PD-L1-positives Safety-Analyseset (Datenschnitt: 28.02.2023)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

4.3.1.3.8.2 Unerwünschte Ereignisse unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset

Studie SOC PT	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	133/272 (48,9)	7,4 [3,4; NE]	144/272 (52,9)	3,7 [2,5; 8,9]	0,845 [0,667; 1,071] 0,1599
<i>Anämie</i>	100/272 (36,8)	NR [26,9; NE]	119/272 (43,8)	10,4 [7,4; 20,0]	0,767 [0,587; 1,002] 0,0510
<i>Leukopenie</i>	22/272 (8,1)	NR [NE; NE]	22/272 (8,1)	NR [NE; NE]	0,989 [0,547; 1,788] 0,9679
<i>Neutropenie</i>	39/272 (14,3)	NR [NE; NE]	41/272 (15,1)	NR [NE; NE]	0,944 [0,608; 1,465] 0,7825
<i>Thrombozytopenie</i>	30/272 (11,0)	NR [NE; NE]	35/272 (12,9)	NR [NE; NE]	0,852 [0,523; 1,388] 0,5184
Herzerkrankungen	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	13/272 (4,8)	NR [NE; NE]	1,257 [0,614; 2,573] 0,5305
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2/272 (0,7)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	0,179 [0,039; 0,819] 0,0126
Endokrine Erkrankungen	41/272 (15,1)	NR [NE; NE]	7/272 (2,6)	NR [NE; NE]	5,622 [2,519; 12,544] < 0,0001
<i>Hypothyreose</i>	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	7,877 [2,791; 22,229] < 0,0001
Augenerkrankungen	40/272 (14,7)	NR [34,5; NE]	37/272 (13,6)	NR [NE; NE]	0,910 [0,580; 1,426] 0,6796
<i>Katarakt</i>	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	0,884 [0,358; 2,183] 0,7898
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	229/272 (84,2)	0,3 [0,2; 0,5]	222/272 (81,6)	0,3 [0,2; 0,5]	1,044 [0,867; 1,258] 0,6928

Studie SOC PT	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Bauch aufgetrieben</i>	27/272 (9,9)	NR [NE; NE]	30/272 (11,0)	NR [NE; NE]	0,830 [0,493; 1,399] 0,4833
<i>Abdominalschmerz</i>	44/272 (16,2)	NR [NE; NE]	46/272 (16,9)	NR [NE; NE]	0,773 [0,506; 1,180] 0,2304
<i>Schmerzen Oberbauch</i>	28/272 (10,3)	NR [NE; NE]	31/272 (11,4)	NR [NE; NE]	0,813 [0,486; 1,358] 0,4286
<i>Aszites</i>	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	1,767 [0,602; 5,185] 0,2933
<i>Obstipation</i>	51/272 (18,8)	NR [NE; NE]	58/272 (21,3)	NR [NE; NE]	0,806 [0,552; 1,176] 0,2619
<i>Diarrhö</i>	77/272 (28,3)	NR [28,3; NE]	80/272 (29,4)	NR [NE; NE]	0,881 [0,643; 1,207] 0,4280
<i>Mundtrockenheit</i>	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	2,410 [0,848; 6,848] 0,0884
<i>Dyspepsie</i>	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	0,493 [0,233; 1,089] 0,0745
<i>Dysphagie</i>	16/272 (5,9)	NR [NE; NE]	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	1,295 [0,596; 2,814] 0,5150
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung</i>	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	0,575 [0,268; 1,234] 0,1512
<i>Übelkeit</i>	133/272 (48,9)	10,4 [2,8; NE]	125/272 (46,0)	NR [3,0; NE]	1,026 [0,803; 1,312] 0,8313
<i>Stomatitis</i>	22/272 (8,1)	NR [NE; NE]	24/272 (8,8)	NR [NE; NE]	0,909 [0,510; 1,622] 0,7474
<i>Erbrechen</i>	97/272 (35,7)	NR [28,3; NE]	94/272 (34,6)	NR [20,0; NE]	1,045 [0,787; 1,389] 0,7791
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	167/272 (61,4)	3,6 [2,8; 4,7]	144/272 (52,9)	6,3 [3,7; 9,3]	1,192 [0,953; 1,493] 0,1229

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

Studie SOC PT	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Asthenie</i>	47/272 (17,3)	NR [NE; NE]	42/272 (15,4)	NR [NE; NE]	1,050 [0,690; 1,597] 0,8139
<i>Schüttelfrost</i>	13/272 (4,8)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	2,485 [0,885; 6,980] 0,0739
<i>Fatigue</i>	49/272 (18,0)	NR [NE; NE]	44/272 (16,2)	NR [33,6; NE]	1,055 [0,701; 1,588] 0,8045
<i>Unwohlsein</i>	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	20/272 (7,4)	NR [NE; NE]	0,823 [0,431; 1,572] 0,5521
<i>Ödem peripher</i>	26/272 (9,6)	NR [NE; NE]	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	1,127 [0,632; 2,009] 0,6855
<i>Fieber</i>	53/272 (19,5)	NR [NE; NE]	46/272 (16,9)	NR [20,5; NE]	1,092 [0,734; 1,623] 0,6686
Leber- und Gallenerkrankungen	33/272 (12,1)	NR [NE; NE]	20/272 (7,4)	NR [NE; NE]	1,466 [0,837; 2,570] 0,1791
<i>Leberfunktion anomal</i>	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	1,736 [0,640; 4,710] 0,2733
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	87/272 (32,0)	24,7 [14,6; 31,3]	57/272 (21,0)	24,5 [22,8; 38,8]	1,441 [1,025; 2,026] 0,0342
<i>COVID-19</i>	14/272 (5,1)	38,5 [33,8; NE]	10/272 (3,7)	42,4 [28,8; NE]	0,873 [0,361; 2,114] 0,7640
<i>Pneumonie</i>	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	1,304 [0,607; 2,799] 0,4946
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	2,572 [1,009; 6,553] 0,0402
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19/272 (7,0)	NR [43,8; NE]	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	0,928 [0,486; 1,774] 0,8219
Untersuchungen	199/272 (73,2)	1,2 [1,0; 1,4]	197/272 (72,4)	1,3 [1,1; 1,5]	1,092 [0,896; 1,332] 0,3720

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Alanin-Aminotransferase erhöht</i>	60/272 (22,1)	NR [NE; NE]	50/272 (18,4)	NR [NE; NE]	1,214 [0,834; 1,767] 0,3111
<i>Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>	79/272 (29,0)	NR [NE; NE]	72/272 (26,5)	NR [NE; NE]	1,112 [0,808; 1,531] 0,5197
<i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	1,086 [0,467; 2,527] 0,8479
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>	43/272 (15,8)	NR [NE; NE]	41/272 (15,1)	NR [31,0; NE]	0,954 [0,620; 1,468] 0,8321
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	13/272 (4,8)	NR [NE; NE]	0,589 [0,251; 1,385] 0,2211
<i>Kreatin im Blut erhöht</i>	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	9/272 (3,3)	NR [35,9; NE]	1,021 [0,413; 2,523] 0,9645
<i>Laktatdehydrogenase im Blut erhöht</i>	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	1,043 [0,423; 2,575] 0,9260
<i>Gamma-Glutamyltransferase erhöht</i>	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	0,863 [0,379; 1,965] 0,7254
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	14/272 (5,1)	NR [NE; NE]	14/272 (5,1)	NR [NE; NE]	0,920 [0,437; 1,936] 0,8266
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	93/272 (34,2)	NR [34,3; NE]	88/272 (32,4)	NR [NE; NE]	1,061 [0,792; 1,421] 0,6900
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	98/272 (36,0)	NR [31,3; NE]	99/272 (36,4)	NR [NE; NE]	0,949 [0,718; 1,256] 0,7201
<i>Gewicht erniedrigt</i>	52/272 (19,1)	NR [NE; NE]	55/272 (20,2)	NR [NE; NE]	0,909 [0,621; 1,328] 0,6202
<i>Gewicht erhöht</i>	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	3,124 [1,150; 8,486] 0,0185
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>	61/272 (22,4)	NR [NE; NE]	71/272 (26,1)	NR [NE; NE]	0,831 [0,590; 1,171] 0,2915

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	174/272 (64,0)	2,1 [1,6; 3,5]	177/272 (65,1)	1,6 [1,2; 2,4]	0,929 [0,753; 1,147] 0,4814
<i>Appetit vermindert</i>	112/272 (41,2)	26,2 [10,2; NE]	116/272 (42,6)	14,7 [6,2; NE]	0,917 [0,707; 1,191] 0,5067
<i>Hypoalbuminämie</i>	44/272 (16,2)	NR [NE; NE]	51/272 (18,8)	NR [NE; NE]	0,800 [0,534; 1,198] 0,2792
<i>Hypokaliämie</i>	44/272 (16,2)	NR [NE; NE]	30/272 (11,0)	NR [NE; NE]	1,407 [0,883; 2,241] 0,1497
<i>Hyponatriämie</i>	14/272 (5,1)	NR [NE; NE]	16/272 (5,9)	NR [NE; NE]	0,816 [0,398; 1,676] 0,5779
<i>Hypoproteinämie</i>	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	14/272 (5,1)	NR [NE; NE]	0,766 [0,347; 1,688] 0,5088
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	49/272 (18,0)	NR [NE; NE]	65/272 (23,9)	35,9 [17,2; NE]	0,635 [0,437; 0,923] 0,0164
<i>Arthralgie</i>	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	15/272 (5,5)	NR [35,9; NE]	0,486 [0,210; 1,126] 0,0859
<i>Rückenschmerzen</i>	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	20/272 (7,4)	NR [39,1; NE]	0,699 [0,363; 1,346] 0,2822
<i>Myalgie</i>	7/272 (2,6)	NR [NE; NE]	13/272 (4,8)	42,2 [42,2; NE]	0,485 [0,192; 1,223] 0,1177
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	0,906 [0,367; 2,239] 0,8320
Erkrankungen des Nervensystems	132/272 (48,5)	6,1 [4,7; NE]	139/272 (51,1)	4,5 [3,3; 5,8]	0,841 [0,662; 1,070] 0,1593
<i>Schwindelgefühl</i>	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	0,850 [0,452; 1,596] 0,6110
<i>Geschmacksstörung</i>	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	1,453 [0,699; 3,019] 0,3140

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

Studie SOC <i>PT</i>	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Kopfschmerz</i>	13/272 (4,8)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	1,185 [0,517; 2,712] 0,6883
<i>Hypoästhesie</i>	31/272 (11,4)	NR [NE; NE]	30/272 (11,0)	NR [NE; NE]	0,973 [0,588; 1,610] 0,9145
<i>Neurotoxizität</i>	7/272 (2,6)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	0,677 [0,257; 1,778] 0,4248
<i>Parästhesie</i>	8/272 (2,9)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	0,711 [0,278; 1,816] 0,4696
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	63/272 (23,2)	NR [NE; NE]	71/272 (26,1)	NR [NE; NE]	0,801 [0,570; 1,125] 0,2097
Psychiatrische Erkrankungen	32/272 (11,8)	NR [NE; NE]	36/272 (13,2)	NR [NE; NE]	0,806 [0,498; 1,303] 0,3775
<i>Schlaflosigkeit</i>	24/272 (8,8)	NR [NE; NE]	27/272 (9,9)	NR [NE; NE]	0,790 [0,454; 1,376] 0,4044
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	16/272 (5,9)	NR [NE; NE]	1,084 [0,559; 2,102] 0,8108
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71/272 (26,1)	30,7 [25,3; NE]	74/272 (27,2)	NR [22,2; NE]	0,839 [0,605; 1,165] 0,2922
<i>Husten</i>	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	0,618 [0,294; 1,298] 0,1995
<i>Dyspnoe</i>	15/272 (5,5)	NR [NE; NE]	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	0,726 [0,356; 1,483] 0,3781
<i>Schluckauf</i>	16/272 (5,9)	NR [NE; NE]	14/272 (5,1)	NR [NE; NE]	1,126 [0,549; 2,309] 0,7488
<i>Husten mit Auswurf</i>	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	1,267 [0,601; 2,670] 0,5325
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	111/272 (40,8)	14,8 [10,0; 23,9]	88/272 (32,4)	17,4 [13,0; NE]	1,197 [0,903; 1,586] 0,2098

Studie SOC <i>PT</i>	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Palmar-plantares Erythrodyssäthesie- syndrom</i>	57/272 (21,0)	41,2 [24,2; NE]	48/272 (17,6)	NR [20,0; NE]	1,006 [0,683; 1,483] 0,9743
<i>Pruritus</i>	24/272 (8,8)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	2,099 [0,999; 4,411] 0,0451
<i>Ausschlag</i>	22/272 (8,1)	NR [NE; NE]	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	2,229 [1,022; 4,861] 0,0387
<i>Hauthyper- pigmentierung</i>	13/272 (4,8)	NR [NE; NE]	7/272 (2,6)	NR [NE; NE]	1,821 [0,726; 4,568] 0,1956
Gefäßerkrankungen	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	43/272 (15,8)	NR [NE; NE]	0,438 [0,259; 0,739] 0,0015
<i>Hypertonie</i>	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	15/272 (5,5)	NR [NE; NE]	0,360 [0,139; 0,931] 0,0280

Datenschnitt: 28.02.2023

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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt.
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

In den Ereigniszeitanalysen zu den UE unabhängig vom Schweregrad liegen auf Ebene folgender SOC und PT für das PD-L1-positive Safety-Analyseset statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie vor (Tabelle 4-50):

- SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
(Tislelizumab + Chemotherapie: 0,7 % vs. Placebo + Chemotherapie: 3,7 %)
HR [95 %-KI]: 0,179 [0,039; 0,819]; p = 0,0126
- SOC Untersuchungen
 - PT Gewicht erhöht
(Tislelizumab + Chemotherapie: 6,3 % vs. Placebo + Chemotherapie: 1,8 %)
HR [95 %-KI]: 3,124 [1,150; 8,486]; p = 0,0185

- SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
(Tislelizumab + Chemotherapie: 18,0 % vs. Placebo + Chemotherapie: 23,9 %)
HR [95 %-KI]: 0,635 [0,437; 0,923]; p = 0,0164
- SOC Gefäßerkrankungen
(Tislelizumab + Chemotherapie: 7,7 % vs. Placebo + Chemotherapie: 15,8 %)
HR [95 %-KI]: 0,438 [0,259; 0,739]; p = 0,0015
 - PT Hypertonie
(Tislelizumab + Chemotherapie: 2,2 % vs. Placebo + Chemotherapie: 5,5 %)
HR [95 %-KI]: 0,360 [0,139; 0,931]; p = 0,0280

In den Ereigniszeitanalysen zu den UE unabhängig vom Schweregrad liegen auf Ebene folgender SOC und PT für das PD-L1-positive Safety-Analyseset statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab vor (Tabelle 4-50):

- SOC Endokrine Erkrankungen
(Tislelizumab + Chemotherapie: 15,1 % vs. Placebo + Chemotherapie: 2,6 %)
HR [95 %-KI]: 5,622 [2,519; 12,544]; p < 0,0001
 - PT Hypothyreose
(Tislelizumab + Chemotherapie: 12,5 % vs. Placebo + Chemotherapie: 1,5 %)
HR [95 %-KI]: 7,877 [2,791; 22,229]; p < 0,0001
- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
(Tislelizumab + Chemotherapie: 32,0 % vs. Placebo + Chemotherapie: 21,0 %)
HR [95 %-KI]: 1,441 [1,025; 2,026]; p = 0,0342
 - PT Infektion der oberen Atemwege
(Tislelizumab + Chemotherapie: 6,3 % vs. Placebo + Chemotherapie: 2,2 %)
HR [95 %-KI]: 2,572 [1,009; 6,553]; p = 0,0402
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 - PT Pruritus
(Tislelizumab + Chemotherapie: 8,8 % vs. Placebo + Chemotherapie: 3,7 %)
HR [95 %-KI]: 2,099 [0,999; 4,411]; p = 0,0451
 - PT Ausschlag
(Tislelizumab + Chemotherapie: 8,1 % vs. Placebo + Chemotherapie: 3,3 %)
HR [95 %-KI]: 2,229 [1,022; 4,861]; p = 0,0387

Für alle weiteren UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT in Tabelle 4-50 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 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset

Studie SOC PT	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51/272 (18,8)	NR [NE; NE]	58/272 (21,3)	NR [NE; NE]	0,812 [0,557; 1,185] 0,2787
<i>Anämie</i>	24/272 (8,8)	NR [NE; NE]	33/272 (12,1)	NR [NE; NE]	0,679 [0,401; 1,150] 0,1471
<i>Neutropenie</i>	19/272 (7,0)	NR [NE; NE]	15/272 (5,5)	NR [NE; NE]	1,247 [0,632; 2,460] 0,5279
<i>Thrombozytopenie</i>	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	0,353 [0,112; 1,109] 0,0624
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	47/272 (17,3)	NR [NE; NE]	45/272 (16,5)	NR [NE; NE]	1,006 [0,668; 1,515] 0,9797
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28/272 (10,3)	NR [NE; NE]	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	1,225 [0,694; 2,162] 0,4833
Leber- und Gallenerkrankungen	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	3,786 [1,275; 11,245] 0,0101
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23/272 (8,5)	NR [NE; NE]	14/272 (5,1)	NR [NE; NE]	1,477 [0,758; 2,877] 0,2488
Untersuchungen	77/272 (28,3)	NR [32,3; NE]	76/272 (27,9)	NR [NE; NE]	0,984 [0,716; 1,352] 0,9126
<i>Aspartat- Aminotransferase erhöht</i>	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	0/272 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 25,000 [1,488; 420,142] 0,0254
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	39/272 (14,3)	NR [NE; NE]	32/272 (11,8)	NR [NE; NE]	1,202 [0,753; 1,920] 0,4400

Studie SOC <i>PT</i>	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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>	31/272 (11,4)	NR [NE; NE]	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	0,895 [0,549; 1,457] 0,6494
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36/272 (13,2)	NR [NE; NE]	28/272 (10,3)	NR [NE; NE]	1,202 [0,732; 1,973] 0,4660
<i>Appetit vermindert</i>	13/272 (4,8)	NR [NE; NE]	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	0,978 [0,444; 2,155] 0,9561
<i>Hypokaliämie</i>	15/272 (5,5)	NR [NE; NE]	7/272 (2,6)	NR [NE; NE]	2,045 [0,832; 5,027] 0,1114
Erkrankungen des Nervensystems	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	1,891 [0,645; 5,537] 0,2375
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	2,170 [0,676; 6,967] 0,1822
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	2,370 [0,747; 7,516] 0,1311
Gefäßerkrankungen	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	0,372 [0,116; 1,190] 0,0829
Datenschnitt: 28.02.2023 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)					

Die Ereigniszeitanalysen zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen auf Ebene folgender SOC und PT für das PD-L1-positive Safety-Analyseset statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (Tabelle 4-51).

- SOC Leber- und Gallenerkrankungen
(Tislelizumab + Chemotherapie: 6,6 % vs. Placebo + Chemotherapie: 1,5 %)
HR [95 %-KI]: 3,786 [1,275; 11,245]; p = 0,0101
- SOC Untersuchungen
 - PT Aspartat-Aminotransferase erhöht
(Tislelizumab + Chemotherapie: 4,4 % vs. Placebo + Chemotherapie: 0,0 %)
RR [95 %-KI]: 25,000 [1,488; 420,142]; p = 0,0254

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

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

4.3.1.3.8.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Darstellung der SUE nach SOC und PT erfolgt für das PD-L1-positive Safety-Analyseset anhand der konservativsten Schwelle gemäß den Vorgaben des G-BA.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset

Studie SOC PT	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	0,391 [0,137; 1,110] 0,0677
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41/272 (15,1)	NR [NE; NE]	36/272 (13,2)	NR [NE; NE]	1,084 [0,692; 1,698] 0,7263
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	13/272 (4,8)	NR [NE; NE]	1,149 [0,555; 2,377] 0,7104
Leber- und Gallenerkrankungen	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	2,592 [1,024; 6,564] 0,0372
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22/272 (8,1)	NR [NE; NE]	13/272 (4,8)	NR [NE; NE]	1,476 [0,740; 2,944] 0,2661
Untersuchungen	19/272 (7,0)	NR [NE; NE]	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	1,454 [0,704; 3,006] 0,3091

Studie SOC <i>PT</i>	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	HR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	0,847 [0,343; 2,090] 0,7177
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15/272 (5,5)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	2,188 [0,847; 5,649] 0,0974
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	1,753 [0,595; 5,164] 0,3023
Datenschnitt: 28.02.2023 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt. e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (22)					

Für die Ereigniszeitanalysen zu SUE zeigen sich auf Ebene folgender SOC und PT für das PD-L1-positive Safety-Analyseset statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (Tabelle 4-52):

- SOC Leber- und Gallenerkrankungen
(Tislelizumab + Chemotherapie: 6,6 % vs. Placebo + Chemotherapie: 2,2 %)
HR [95 %-KI]: 2,592 [1,024; 6,564]; p = 0,0372

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

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

4.3.1.3.8.5 Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset

Studie SOC PT	T + C	P + C
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)		
Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamt)	66/272 (24,3)	36/272 (13,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14/272 (5,1)	5/272 (1,8)
<i>Tod</i>	4/272 (1,5)	1/272 (0,4)
<i>Fatigue</i>	2/272 (0,7)	0/272 (0,0)
<i>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands</i>	2/272 (0,7)	3/272 (1,1)
<i>Unwohlsein</i>	2/272 (0,7)	0/272 (0,0)
<i>Brustkorbbeschwerden</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Schüttelfrost</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Polyserositis</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Plötzlicher Tod</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Asthenie</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13/272 (4,8)	4/272 (1,5)
<i>Aszites</i>	2/272 (0,7)	0/272 (0,0)
<i>Dysphagie</i>	2/272 (0,7)	0/272 (0,0)
<i>Abdominale Beschwerden</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Kolitis</i>	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
<i>Enterokolitis</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Magenblutung</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Magenperforation</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Gastrointestinale Perforation</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Hyperästhesie der Zähne</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Immunvermittelte Enterokolitis</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Übelkeit</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Abdominalschmerz</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
<i>Diarrhö</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
<i>Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7/272 (2,6)	2/272 (0,7)

Studie SOC PT	T + C	P + C
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
<i>Pneumonitis</i>	3/272 (1,1)	0/272 (0,0)
<i>Dyspnoe</i>	2/272 (0,7)	1/272 (0,4)
<i>Interstitielle Lungenerkrankung</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Lungenembolie</i>	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
Untersuchungen	6/272 (2,2)	7/272 (2,6)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	3/272 (1,1)	3/272 (1,1)
<i>Alanin-Aminotransferase erhöht</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Kreatinphosphokinase vom Muscle-Brain-Typ im Blut erhöht</i>	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	1/272 (0,4)	2/272 (0,7)
<i>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
<i>Kreatinin im Blut erhöht</i>	0/272 (0,0)	2/272 (0,7)
<i>Glomeruläre Filtrationsrate vermindert</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	6/272 (2,2)	4/272 (1,5)
<i>Periphere sensorische Neuropathie</i>	3/272 (1,1)	2/272 (0,7)
<i>Enzephalopathie</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Intrakranielle Blutung</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Hypoästhesie</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Periphere motorische Neuropathie</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
<i>Krampfanfall</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	5/272 (1,8)	2/272 (0,7)
<i>Immunvermittelte Hepatitis</i>	2/272 (0,7)	0/272 (0,0)
<i>Steatosis hepatis</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Hyperbilirubinämie</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Leberverletzung</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Obstruktion der Galle</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
<i>Gelbsucht cholestatisch</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4/272 (1,5)	4/272 (1,5)
<i>Paronychie</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Ausschlag pustulös</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Sepsis</i>	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
<i>Harnwegsinfektion</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)

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

Studie SOC PT	T + C	P + C
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
COVID-19	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Peritonitis	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Pneumonie	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4/272 (1,5)	0/272 (0,0)
Nierenversagen	2/272 (0,7)	0/272 (0,0)
Akute Nierenschädigung	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Chronische Nierenerkrankung	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3/272 (1,1)	2/272 (0,7)
Appetit vermindert	2/272 (0,7)	1/272 (0,4)
Diabetes mellitus	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Schlechtes Gedeihen	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Hyponatriämie	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3/272 (1,1)	2/272 (0,7)
Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom	2/272 (0,7)	2/272 (0,7)
Pruritus	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/272 (0,7)	5/272 (1,8)
Immunthrombozytopenie	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Thrombozytopenie	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
Anämie	0/272 (0,0)	3/272 (1,1)
Leukopenie	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Neutropenie	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Herzerkrankungen	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
Myokarditis	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Kardiopulmonales Versagen	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Hypothyreose	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Augenerkrankungen	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Katarakt subkapsulär	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	1/272 (0,4)	2/272 (0,7)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
Anaphylaktischer Schock	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)

Studie SOC PT	T + C	P + C
	n ^a /N ^b (%)	n ^a /N ^b (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
<i>Subdurales Hämatom</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Transfusionsreaktion</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Lumbale spinale Stenose</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
<i>Hirnhautmetastasen</i>	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
Gefäßerkrankungen	1/272 (0,4)	1/272 (0,4)
<i>Hämorrhagischer Schock</i>	1/272 (0,4)	0/272 (0,0)
<i>Arteriosklerose</i>	0/272 (0,0)	1/272 (0,4)
Datenschnitt: 28.02.2023 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: (22)		

Im PD-L1-positiven Safety-Analyseset der Studie RATIONALE 305 traten Therapieabbrüche aufgrund von UE unter der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie bei 24,3 % der Patienten auf. Im Vergleich dazu waren unter Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie bei 13,2 % der Patienten Therapieabbrüche aufgrund von UE zu verzeichnen.

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum Placebo + Chemotherapie-Studienarm waren hauptsächlich auf Ereignisse der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5,1 % vs. 1,8 %), der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4,8 % vs. 1,5 %), der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,6 % vs. 0,7 %) sowie der SOC Untersuchungen (2,2 % vs. 2,6 %) und der SOC Erkrankungen des Nervensystems (2,2 % vs. 1,5 %) zurückzuführen.

4.3.1.3.8.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll der Studie RATIONALE 305 waren infusionsbedingte UE sowie immunvermittelte UE als UE von besonderem Interesse präspezifiziert (18).

Infusionsbedingte UE

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Infusionsbedingte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
Infusionsbedingte UE	11/272 (4,0)	NR [NE; NE]	8/272 (2,9)	NR [NE; NE]	1,321 [0,531; 3,286] 0,5478
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	8/272 (2,9)	NR [NE; NE]	1,199 [0,473; 3,040] 0,7029
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE	2/272 (0,7)	NR [NE; NE]	0/272 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 5,000 [0,241; 103,665] 0,2981
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	1/272 (0,4)	NR [NE; NE]	0/272 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 3,000 [0,123; 73,319] 0,5005
Datenschnitt: 28.02.2023					
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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, 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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (22)					

Die Ereigniszeitanalysen im PD-L1-positiven Safety-Analyseset zu den Gesamtraten infusionsbedingter UE unabhängig vom Schweregrad, nicht schwerer (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingter UE, schwerer (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingter UE und schwerwiegender infusionsbedingter UE weisen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen auf (Tabelle 4-54).

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

Eine Darstellung der vom Prüfarzt dokumentierten infusionsbedingten Ereignisse nach SOC und PT befindet sich im Nachberechnungsdokument (22).

Immunvermittelte UE

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse (Immunvermittelte UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Safety-Analyseset

Studie	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
Immunvermittelte UE	78/272 (28,7)	NR [NE; NE]	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	2,400 [1,603; 3,592] < 0,0001
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE	69/272 (25,4)	NR [NE; NE]	31/272 (11,4)	NR [NE; NE]	2,344 [1,533; 3,582] < 0,0001
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	3,953 [1,488; 10,502] 0,0029
Schwerwiegende immunvermittelte UE	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	3,267 [1,316; 8,108] 0,0069
Datenschnitt: 28.02.2023					
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 geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt.					
e: Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (22)					

In Tabelle 4-55 sind die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten UE zu immunvermittelten UE zum Datenschnitt vom 28.02.2023 dargestellt. Für immunvermittelte UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95 %-KI]: 2,400 [1,603; 3,592]; p < 0,0001), nicht schwere immunvermittelte UE (CTCAE-Grad ≤ 2) (HR [95 %-KI]: 2,344 [1,533; 3,582]; p < 0,0001), schwere immunvermittelte UE (CTCAE-Grad ≤ 2) (HR [95 %-KI]: 3,953 [1,488; 10,502]; p = 0,0029) und schwerwiegende immunvermittelte UE (HR [95 %-KI]: 3,267 [1,316; 8,108]; p = 0,0069) zeigen sich im PD-L1-positiven Safety-Analyseset statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie.

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 (22).

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

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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

4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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 305 waren folgende Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben präspezifiziert (19):

- Geografische Region (Ostasien vs. ROW)
- Geografische Region (China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW)
- Abstammung (Asiatisch vs. kaukasisch vs. andere)
- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Weiblich vs. männlich)
- ECOG-PS (0 vs. 1)
- Lebermetastasen (Ja vs. nein)
- MSI- oder MMR-Status (Hohe MSI (MSI-H)/ Defiziente Mismatch-Reparatur (dMMR) vs. niedrige MSI (MSI-L)/ Mikrosatellitenstabilität (MSS)/ Profiziente Mismatch-Reparatur (pMMR) vs. unbekannt)
- Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein)
- Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU)
- Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein)
- Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)
- Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)

Darüber hinaus wurden folgende Subgruppenanalysen post hoc definiert (13, 22):

- EBV-Status (Positiv vs. negativ vs. fehlend)
- Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. metastasiert)
- Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)
- Messbarkeit der Tumorkläsionen (Messbar vs. nicht messbar)

Die für das Gesamtüberleben präspezifizierten und die post hoc definierten Subgruppenanalysen werden im vorliegenden Dossier für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt. Die a priori definierte Subgruppe PD-L1-Expression wird nicht analysiert, da im vorliegenden Dossier gemäß der europäischen Zulassung nur das PD-L1-positive Analyseaset dargestellt wird. Die post hoc definierten Subgruppenanalysen wurden ergänzt, um den Einfluss des Krankheitsstatus der Patienten zu untersuchen. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-56 präsentiert.

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

Eine mögliche Effektmodifikation wird mittels Interaktionstest bewertet (Tabelle 4-57). Zeigt der Interaktionstest einen statistisch signifikanten Interaktionsterm zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung (mit einem p-Wert $< 0,05$), so werden die Detailergebnisse dieser Subgruppenanalyse gegliedert nach Subgruppe für jeden zutreffenden Endpunkt dargestellt. Bei fehlendem Hinweis auf eine 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 (20).

Es ist zu beachten, dass bei steigender Anzahl statistischer Tests zufällige, statistisch signifikante Effekte auftreten können. In dem vorliegenden Dossier wurden 53 Interaktionsanalysen mit jeweils 17 Subgruppen, also insgesamt 901 zu bewertende Einzeltests ($53 \cdot 17$), durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ kommt es für die vorliegenden 901 Analysen bei 45 Tests ($901 \cdot 0,05$) zu einem falsch positiven Ergebnis. In der klinischen Forschung ist dieses Problem der Multiplizität gut beschrieben (89). Daher haben die vorliegenden Subgruppenanalysen einen rein explorativen Charakter.

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

Tabelle 4-56: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region ^a	Geografische Region ^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status ^c	Krankheitsstadium ^c	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumoriäsion
Mortalität																	
OS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○
Morbidität																	
PFS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ORR	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^d	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-STO22 ^e	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ^f	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region ^a	Geografische Region ^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status ^c	Krankheitsstadium ^c	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumorläsion
Sicherheit																	
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>a: Ostasien vs. ROW b: China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW c: Für den EBV-Status und das Krankheitsstadium erfolgte keine Berechnung der Subgruppenanalyse, da das Kriterium von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe nicht erfüllt wurde. 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. e: Für den EORTC QLQ-STO22 werden für die Nutzendimension Morbidität die Symptomskalen und Einzel-Items (Dysphagie, Schmerzen, Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts, Einschränkungen beim Essen, Angst, Haarausfall, Mundtrockenheit, Geschmacksstörungen und Körperbild) zur Nutzenbewertung herangezogen. f: In der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Funktionsskalen (Kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion) sowie die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand 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>Quelle: (22)</p>																	

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

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

Tabelle 4-57: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien RATIONALE 305 – Teil 1

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region ^a	Geografische Region ^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen
Mortalität									
OS ^c	0,9090	0,4281	0,6541	0,3234	0,0668	0,8731	0,7520	0,1596	0,8612
Morbidität									
PFS ^c	0,6237	0,8685	0,5523	0,4256	0,1336	0,3321	0,3493	0,8111	0,7602
ORR ^d	0,2858	0,5516	0,2100	0,4938	0,4659	0,9823	0,4253	0,1211	0,1330
EQ-5D VAS ^e – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)									
EQ-5D VAS	0,6292	0,8499	0,6296	0,3648	0,4635	0,0287	0,1233	0,6129	0,3402
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^e – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Fatigue</i>	0,7700	0,8509	0,7200	0,7999	0,4858	0,8831	0,1937	0,0809	0,8953
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	0,8411	0,3752	0,6307	0,4153	0,2065	0,0292	0,4956	0,2814	0,0902
<i>Schmerzen</i>	0,7124	0,4727	0,9464	0,5913	0,5279	0,4346	0,1952	0,2144	0,7658
<i>Dyspnoe</i>	0,7138	0,9131	0,6170	0,7704	0,7049	0,7614	0,9095	0,3518	0,7408

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

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region ^a	Geografische Region ^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen
<i>Schlaflosigkeit</i>	0,2696	0,5551	0,8888	0,1692	0,7610	0,6024	0,8057	0,8496	0,2627
<i>Appetitverlust</i>	0,3895	0,6435	0,9170	0,0902	0,7469	0,5560	0,7519	0,5519	0,7805
<i>Verstopfung</i>	0,6922	0,8893	0,8594	0,8854	0,4389	0,8821	0,8189	0,8292	0,3508
<i>Diarrhö</i>	0,2783	0,4298	0,6210	0,0304	0,3480	0,7562	0,1138	0,5844	0,7326
EORTC QLQ-STO22 ^c – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte)									
<i>Dysphagie</i>	0,8465	0,8317	0,9894	0,4630	0,3933	0,9935	0,7608	0,9597	0,2757
<i>Schmerzen</i>	0,4577	0,7299	0,7651	0,9221	0,1542	0,2054	0,2906	0,4758	0,5905
<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>	0,5698	0,8079	0,8358	0,0060	0,5978	0,4160	0,3926	0,3420	0,8284
<i>Einschränkungen beim Essen</i>	0,6906	0,6400	0,7025	0,0733	0,5181	0,9026	0,4246	0,1568	0,0693
<i>Angst</i>	0,8197	0,6355	0,9760	0,3961	0,6021	0,7709	0,3827	0,7219	0,0147
<i>Haarausfall</i>	0,9035	0,9867	0,9951	0,2215	0,0609	0,5895	0,9817	0,2303	0,6502
<i>Mundtrockenheit</i>	0,6656	0,7606	0,9760	0,9340	0,8162	0,6795	0,4800	0,8166	0,7765
<i>Geschmacksstörungen</i>	0,4290	0,6768	0,6280	0,3906	0,7832	0,3283	0,5008	0,6507	0,2208

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

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region ^a	Geografische Region ^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen
<i>Körperbild</i>	0,7252	0,7354	0,8442	0,8943	0,1893	0,5879	0,3281	0,4879	0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ^c – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)									
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	0,8734	0,9029	0,7343	0,9003	0,0563	0,2143	0,8120	0,2222	0,0032
<i>Physische Funktion</i>	0,6657	0,5530	0,9984	0,5684	0,6931	0,6355	0,0936	0,1087	0,5398
<i>Rollenfunktion</i>	0,4182	0,1709	0,3887	0,1571	0,9555	0,3063	0,3440	0,0921	0,6419
<i>Emotionale Funktion</i>	0,5814	0,3710	0,6429	0,0114	0,1199	0,8735	0,2641	0,9736	0,0516
<i>Kognitive Funktion</i>	0,9174	0,7419	0,5005	0,2538	0,3220	0,4826	0,2285	0,5112	0,1044
<i>Soziale Funktion</i>	0,1572	0,1502	0,4423	0,6985	0,1016	0,3647	0,3925	0,7185	0,6076
Sicherheit									
Gesamtrate ^c									
UE unabhängig vom Schweregrad	0,6753	0,3881	0,9453	0,9488	0,8925	0,8839	0,3926	0,3524	0,7782
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,6252	0,6428	0,7631	0,7411	0,9733	0,6323	0,2386	0,3565	0,3256

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

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region^a	Geografische Region^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen
SUE	0,5967	0,6915	0,4314	0,6667	0,6587	0,6369	0,0735	0,2513	0,4355
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,5885	0,4815	0,8996	0,9533	0,0664	0,6452	0,5021	0,5655	0,5981
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT ^{c, e}									
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	1,0000	NE ^f
Endokrine Erkrankungen	0,9867	0,8644	0,9999	0,1333	0,1740	0,5358	0,0573	0,9999	0,7301
<i>Hypothyreose</i>	0,9889	0,9999	0,9999	0,5439	0,9855	0,9876	0,9882	0,9999	0,6442
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,3669	0,2037	0,5321	0,2369	0,8981	0,9492	0,9308	0,1054	0,7969
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	0,9908	0,7866	0,9999	0,2429	0,9876	0,9058	0,9350	1,0000	0,6135
Untersuchungen	—g	—g	—g	—g	—g	—g	—g	—g	—g
<i>Gewicht erhöht</i>	0,7221	0,5371	0,8101	0,9868	0,9902	0,1077	0,6082	0,9999	0,4703
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,5917	0,6338	0,5497	0,3095	0,5504	0,9780	0,2528	0,9859	0,8088
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	—g	—g	—g	—g	—g	—g	—g	—g	—g

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

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region ^a	Geografische Region ^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen
<i>Pruritus</i>	0,8089	0,9551	0,9999	0,6758	0,9556	0,2790	0,4799	0,8465	0,0978
<i>Ausschlag</i>	0,1706	0,1036	0,3663	0,0578	0,3581	0,2809	0,0711	0,9999	0,6081
Gefäßerkrankungen	0,2072	0,3929	0,4338	0,0159	0,8444	0,3444	0,9539	0,7320	0,7527
<i>Hypertonie</i>	0,5178	0,6049	0,8279	0,1644	0,9269	0,6798	0,3145	0,9999	0,5589
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^{c, e}									
Leber- und Gallenerkrankungen	0,9915	0,9999	0,9999	0,3102	0,9941	0,9901	0,4784	0,8405	0,9892
Untersuchungen	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g	– ^g
Aspartat-Aminotransferase	0,9976	1,0000	1,0000	0,9998	NE ^f	0,9998	NE ^f	1,0000	NE ^f
SUE nach SOC und PT ^{c, e}									
Leber- und Gallenerkrankungen	0,9911	0,5506	0,9999	0,2743	0,4699	0,6266	0,8075	0,9933	0,9880
UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte UE ^c									
Infusionsbedingte UE	0,8295	0,1432	0,9695	0,5410	0,7289	0,5645	0,6020	0,9996	0,9883
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE	0,8910	0,1769	0,9850	0,6261	0,6205	0,4997	0,8175	0,9991	0,8562

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

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region^a	Geografische Region^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f	NE ^f
UE von besonderem Interesse: Immunvermittelte UE ^c									
Immunvermittelte UE	0,4767	0,7494	0,5871	0,6567	0,9688	0,6566	0,6272	0,8780	0,0972
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE	0,6537	0,8074	0,9472	0,4620	0,7710	0,5281	0,4918	0,8696	0,2438
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE	0,3496	0,8375	0,3360	0,9867	0,4721	0,6948	0,6525	0,9999	0,9874
Schwerwiegende immunvermittelte UE	0,3209	0,5497	0,2583	0,2310	0,9105	0,7979	0,7720	0,9999	0,9867

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

Subgruppe Endpunkt	Geografische Region ^a	Geografische Region ^b	Abstammung	Alter	Geschlecht	ECOG-PS	Lebermetastasen	MSI- oder MMR-Status	Vorhandensein von Peritonealmetastasen
<p>Datenschnitt: 28.02.2023</p> <p>a: Ostasien vs. ROW</p> <p>b: China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW</p> <p>c: 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>d: 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>e: 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>f: In allen Subgruppen traten weniger als 10 Ereignisse auf, weshalb keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde.</p> <p>g: Es erfolgte keine Berechnung der Subgruppenanalyse aufgrund fehlender Signifikanz in der Hauptanalyse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (22)</p>									

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

Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studien RATIONALE 305 – Teil 2

Subgruppe Endpunkt	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status ^a	Krankheitsstadium ^a	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumorläsion
Mortalität								
OS ^b	0,5554	0,3199	0,2819	0,9395	NE ^a	NE ^a	0,8929	0,1258
Morbidität								
PFS ^b	0,9338	0,1989	0,1342	0,6329	NE ^a	NE ^a	0,4964	0,5924
ORR ^c	0,9133	0,2509	0,4208	0,7775	NE ^a	NE ^a	0,8854	0,5664
EQ-5D VAS ^b – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)								
EQ-5D VAS	0,9831	0,4747	0,7560	0,7790	NE ^a	NE ^a	0,7836	0,4461
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^b – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)								
<i>Fatigue</i>	0,6814	0,3340	0,2576	0,3166	NE ^a	NE ^a	0,8485	0,7641
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	0,2929	0,5292	0,1961	0,3751	NE ^a	NE ^a	0,7173	0,6665
<i>Schmerzen</i>	0,6303	0,6282	0,3108	0,2864	NE ^a	NE ^a	0,1717	0,9827
<i>Dyspnoe</i>	0,6024	0,4402	0,3762	0,5505	NE ^a	NE ^a	0,0622	0,2882

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

Subgruppe Endpunkt	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status ^a	Krankheitsstadium ^a	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumorerläsion
<i>Schlaflosigkeit</i>	0,2657	0,6614	0,3661	0,0839	NE ^a	NE ^a	0,4954	0,8367
<i>Appetitverlust</i>	0,7890	0,7060	0,9165	0,1804	NE ^a	NE ^a	0,7720	0,8364
<i>Verstopfung</i>	0,4616	0,4105	0,1285	0,8334	NE ^a	NE ^a	0,6563	0,8515
<i>Diarrhö</i>	0,0776	0,0590	0,4041	0,6576	NE ^a	NE ^a	0,4736	0,9811
EORTC QLQ-STO22 ^b – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)								
<i>Dysphagie</i>	0,8927	0,5936	0,2647	0,2300	NE ^a	NE ^a	0,6968	0,8472
<i>Schmerzen</i>	0,8583	0,8758	0,4708	0,2729	NE ^a	NE ^a	0,2489	0,7508
<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>	0,3644	0,2427	0,5170	0,9530	NE ^a	NE ^a	0,0353	0,9622
<i>Einschränkungen beim Essen</i>	0,3664	0,2454	0,9238	0,9011	NE ^a	NE ^a	0,5030	0,6814
<i>Angst</i>	0,4230	0,2336	0,0658	0,6316	NE ^a	NE ^a	0,4873	0,5647
<i>Haarausfall</i>	0,4656	0,8448	0,3066	0,7210	NE ^a	NE ^a	0,7256	0,8682
<i>Mundtrockenheit</i>	0,3502	0,6407	0,8911	0,2949	NE ^a	NE ^a	0,9419	0,5454
<i>Geschmacksstörungen</i>	0,7671	0,3024	0,9352	0,7967	NE ^a	NE ^a	0,8579	0,7359

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

Subgruppe Endpunkt	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status^a	Krankheitsstadium^a	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumorerlösnung
<i>Körperbild</i>	0,8665	0,3620	0,2901	0,7565	NE ^a	NE ^a	0,9430	0,9706
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) ^b – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)								
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	0,1009	0,6691	0,4790	0,0198	NE ^a	NE ^a	0,4798	0,7058
<i>Physische Funktion</i>	0,5026	0,1383	0,0936	0,7141	NE ^a	NE ^a	0,6807	0,9488
<i>Rollenfunktion</i>	0,3902	0,5243	0,6623	0,6740	NE ^a	NE ^a	0,3726	0,1630
<i>Emotionale Funktion</i>	0,6129	0,2923	0,4113	0,9782	NE ^a	NE ^a	0,0919	0,8698
<i>Kognitive Funktion</i>	0,2718	0,0716	0,2168	0,3506	NE ^a	NE ^a	0,5297	0,6223
<i>Soziale Funktion</i>	0,6588	0,9518	0,3622	0,2390	NE ^a	NE ^a	0,9435	0,1678
Sicherheit								
Gesamtrate ^b								
UE unabhängig vom Schweregrad	0,4998	0,1988	0,5124	0,4016	NE ^a	NE ^a	0,2284	0,5864
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,6584	0,7965	0,5986	0,3216	NE ^a	NE ^a	0,3132	0,5735

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

Subgruppe Endpunkt	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status ^a	Krankheitsstadium ^a	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumorerkrankung
SUE	0,3344	0,7585	0,9596	0,1799	NE ^a	NE ^a	0,9586	0,8902
Therapieabbruch aufgrund von UE	0,6540	0,1312	0,0099	0,6393	NE ^a	NE ^a	0,5456	0,9821
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT ^{b, d}								
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	NE ^e	NE ^e	NE ^e	NE ^e	NE ^a	NE ^a	NE ^e	0,9996
Endokrine Erkrankungen	0,9848	0,4402	0,9859	0,2782	NE ^a	NE ^a	0,9884	0,9868
<i>Hypothyreose</i>	0,9870	0,1932	0,9881	0,1378	NE ^a	NE ^a	0,9858	0,9878
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,2742	0,1158	0,1233	0,5736	NE ^a	NE ^a	0,6519	0,6307
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	0,9923	0,3845	0,9892	0,2643	NE ^a	NE ^a	0,2789	0,9997
Untersuchungen	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Gewicht erhöht</i>	0,9922	0,0780	0,2887	0,7950	NE ^a	NE ^a	0,8019	0,9922
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,0568	0,2382	0,5560	0,7981	NE ^a	NE ^a	0,2059	0,4774
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f

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

Subgruppe Endpunkt	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status ^a	Krankheitsstadium ^a	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumorerläsion
<i>Pruritus</i>	0,9996	0,0099	0,0294	0,2274	NE ^a	NE ^a	0,9996	0,9875
<i>Ausschlag</i>	0,9871	0,7999	0,7060	0,8234	NE ^a	NE ^a	0,4215	0,9880
Gefäßerkrankungen	0,3411	0,7543	0,2169	0,2633	NE ^a	NE ^a	0,6655	0,9811
<i>Hypertonie</i>	0,7215	0,8625	0,9880	0,4395	NE ^a	NE ^a	0,7486	0,9997
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT ^{b, d}								
Leber- und Gallenerkrankungen	0,9995	0,9598	0,0979	0,7265	NE ^a	NE ^a	0,9919	0,9996
Untersuchungen	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f	_f
<i>Aspartat-Aminotransferase</i>	0,9986	0,9998	0,9999	NE ^c	NE ^a	NE ^a	1,0000	0,9990
SUE nach SOC und PT ^{b, d}								
Leber- und Gallenerkrankungen	0,9996	0,7432	0,1264	0,8157	NE ^a	NE ^a	0,5043	0,9921
UE von besonderem Interesse: Infusionsbedingte UE ^b								
Infusionsbedingte UE	0,9920	0,8124	0,4180	0,4347	NE ^a	NE ^a	0,8364	0,9999
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) infusionsbedingte UE	0,9921	0,9907	0,5365	0,5685	NE ^a	NE ^a	0,9198	0,9999

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

Subgruppe Endpunkt	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status^a	Krankheitsstadium^a	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumorerläsion
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) infusionsbedingte UE	NE ^e	NE ^e	NE ^e	NE ^e	NE ^a	NE ^a	NE ^e	NE ^e
Schwerwiegende infusionsbedingte UE	NE ^e	NE ^e	NE ^e	NE ^e	NE ^a	NE ^a	NE ^d	NE ^d
UE von besonderem Interesse: Immunvermittelte UE ^b								
Immunvermittelte UE	0,9816	0,8461	0,5904	0,0761	NE ^a	NE ^a	0,9426	0,8747
Nicht schwere (CTCAE-Grad ≤ 2) immunvermittelte UE	0,9826	0,8455	0,6619	0,2355	NE ^a	NE ^a	0,8471	0,8286
Schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) immunvermittelte UE	0,9888	0,8885	0,9892	0,9885	NE ^a	NE ^a	0,8028	0,1050
Schwerwiegende immunvermittelte UE	0,9881	0,6262	0,7321	0,9881	NE ^a	NE ^a	0,4921	0,2620

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

Subgruppe Endpunkt	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC)	Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie	Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline	EBV-Status ^a	Krankheitsstadium ^a	Primäre Lokalisation	Messbarkeit der Tumorläsion
<p>Datenschnitt: 28.02.2023</p> <p>a: Für den EBV-Status und das Krankheitsstadium erfolgte keine Berechnung der Subgruppenanalyse, da das Kriterium von mindestens 10 Patienten pro Subgruppe nicht erfüllt wurde.</p> <p>b: 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>c: 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>d: 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>e: In allen Subgruppen traten weniger als 10 Ereignisse auf, weshalb keine Subgruppenanalyse durchgeführt wurde.</p> <p>f: Es erfolgte keine Berechnung der Subgruppenanalyse aufgrund fehlender Signifikanz in der Hauptanalyse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (22)</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 Geografische Region (Ostasien vs. ROW)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region (Ostasien vs. ROW)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.2 Geografische Region (China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Geografische Region (China (Einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.3 Abstammung (Asiatisch vs. kaukasisch vs. andere)

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

4.3.1.3.9.4 Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Endpunkt Subgruppe	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Diarrhö</i> p = 0,0304 ^f					
< 65 Jahre	18/175 (10,3)	NR [NE; NE]	20/157 (12,7)	NR [NE; NE]	0,790 [0,417; 1,496] 0,4654
≥ 65 Jahre	19/99 (19,2)	NR [NE; NE]	9/115 (7,8)	NR [NE; NE]	2,421 [1,093; 5,359] 0,0241
EORTC QLQ-STO22 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i> p = 0,0060 ^f					
< 65 Jahre	26/175 (14,9)	NR [NE; NE]	45/157 (28,7)	NR [12,4; NE]	0,435 [0,268; 0,708] 0,0006
≥ 65 Jahre	26/99 (26,3)	NR [12,0; NE]	23/115 (20,0)	NR [14,2; NE]	1,256 [0,715; 2,205] 0,4298
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Emotionale Funktion</i> p = 0,0114 ^f					
< 65 Jahre	14/175 (8,0)	NR [NE; NE]	37/157 (23,6)	NR [10,6; NE]	0,271 [0,146; 0,502] < 0,0001
≥ 65 Jahre	16/99 (16,2)	NR [22,9; NE]	19/115 (16,5)	35,7 [17,2; NE]	0,850 [0,434; 1,663] 0,6314
RATIONALE 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT					
<i>Gefäßerkrankungen (SOC)</i> p = 0,0159 ^f					
< 65 Jahre	18/173 (10,4)	NR [NE; NE]	20/157 (12,7)	NR [NE; NE]	0,725 [0,382; 1,373] 0,3205
≥ 65 Jahre	3/99 (3,0)	NR [NE; NE]	23/115 (20,0)	NR [NE; NE]	0,137 [0,041; 0,458] 0,0002

Endpunkt Subgruppe	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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: 28.02.2023 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test. f: Der 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: (22)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-59 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)“ gleichgerichtete und nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung

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

4.3.1.3.9.5 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.

4.3.1.3.9.6 ECOG-PS (0 vs. 1)

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „ECOG-PS (0 vs. 1)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Endpunkt Subgruppe	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)					
p = 0,0287 ^f					
0	11/98 (11,2)	NR [NE; NE]	25/86 (29,1)	18,0 [6,5; NE]	0,280 [0,135; 0,578] 0,0003
1	23/176 (13,1)	NR [NE; NE]	27/186 (14,5)	NR [NE; NE]	0,806 [0,461; 1,408] 0,4458
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
Übelkeit und Erbrechen					
p = 0,0292 ^f					
0	16/98 (16,3)	NR [NE; NE]	30/86 (34,9)	NR [4,2; NE]	0,382 [0,207; 0,706] 0,0015
1	34/176 (19,3)	NR [31,9; NE]	38/186 (20,4)	NR [NE; NE]	0,915 [0,576; 1,454] 0,6998
Datenschnitt: 28.02.2023					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der 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: (22)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS (0 vs. 1)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-60 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „ECOG-PS (0 vs. 1)“ gleichgerichtete Effekte für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 15$ Punkte) des EQ-5D VAS und für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung

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

4.3.1.3.9.7 Lebermetastasen (Ja vs. nein)

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

4.3.1.3.9.8 MSI- oder MMR-Status (MSI-H/dMMR vs. MSI-L/MSS/pMMR vs. unbekannt)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „MSI- oder MMR-Status (MSI-H/dMMR vs. MSI-L/MSS/pMMR vs. unbekannt)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.9 Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein)

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Endpunkt Subgruppe	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EORTC QLQ-STO22 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Angst</i> p = 0,0147^f					
Ja	33/110 (30,0)	NR [8,4; NE]	22/107 (20,6)	NR [9,7; NE]	1,457 [0,848; 2,502] 0,1727
Nein	37/164 (22,6)	NR [20,0; NE]	52/165 (31,5)	14,0 [9,7; NE]	0,596 [0,389; 0,912] 0,0159
<i>Körperbild</i> p = 0,0001^f					
Ja	30/110 (27,3)	NR [13,9; NE]	14/107 (13,1)	NR [NE; NE]	2,210 [1,170; 4,174] 0,0125
Nein	24/164 (14,6)	NR [NE; NE]	47/165 (28,5)	33,1 [11,1; NE]	0,427 [0,261; 0,700] 0,0005
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> p = 0,0032^f					
Ja	29/110 (26,4)	36,0 [22,1; NE]	18/107 (16,8)	NR [NE; NE]	1,483 [0,818; 2,687] 0,1905
Nein	34/164 (20,7)	NR [NE; NE]	56/165 (33,9)	NR [6,3; NE]	0,515 [0,336; 0,790] 0,0019
Datenschnitt: 28.02.2023					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der 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: (22)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$), sind detailliert in Tabelle 4-61 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein)“ nicht gleichgerichtete Effekte beobachtet werden.

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

Zusammenfassende Bewertung

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

4.3.1.3.9.10 Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (ICC) (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU)“ haben sich keine potenziellen Effektmodifikationen ergeben, da kein statistisch signifikanter p-Wert in Interaktionstests ermittelt wurde.

4.3.1.3.9.11 Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein)

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Endpunkt Subgruppe	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT					
Pruritus (PT)					p = 0,0099 ^f
Ja	2/50 (4,0)	NR [NE; NE]	5/56 (8,9)	NR [13,0; NE]	0,311 [0,058; 1,658] 0,1511
Nein	22/222 (9,9)	NR [33,1; NE]	5/216 (2,3)	NR [NE; NE]	3,971 [1,501; 10,509] 0,0027
Datenschnitt: 28.02.2023					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der 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: (22)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-62 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein)“ ein nicht gleichgerichteter Effekt in der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT für den PT Pruritus 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 „Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein)“ ausgegangen werden, da sich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests nur für eine Analyse eines Endpunkts zeigt. Dies lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Vorherige Gastrektomie/Ösophagektomie (Ja vs. nein)“ erkennen.

4.3.1.3.9.12 Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Endpunkt Subgruppe	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Safety-Analyseset)					
UE – Gesamtraten					
<i>Therapieabbruch aufgrund von UE</i>					p = 0,0099 ^f
Ja	7/33 (17,9)	NR [12,3; NE]	9/38 (23,7)	11,3 [9,6; NE]	0,539 [0,196; 1,486] 0,2256
Nein	59/233 (25,3)	NR [24,2; NE]	27/234 (11,5)	NR [NE; NE]	2,098 [1,329; 3,311] 0,0011
UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT					
<i>Pruritus (PT)</i>					p = 0,0294 ^f
Ja	1/39 (2,6)	NR [NE; NE]	3/38 (7,9)	13,0 [13,0; NE]	0,179 [0,016; 2,012] 0,1307
Nein	23/233 (9,9)	NR [NE; NE]	7/234 (3,0)	NR [NE; NE]	3,056 [1,309; 7,136] 0,0066
Datenschnitt: 28.02.2023					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der 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: (22)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-63 dargestellt. Es konnten für das Subgruppenmerkmal „Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)“ nicht gleichgerichtete Effekte für die Gesamtrate Therapieabbruch aufgrund von UE und in der Kategorie UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT für den PT Pruritus 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 „Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)“ ausgegangen werden, da sich statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests nur für einzelne Analysen und Endpunkte zeigen. Diese lassen keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie (Ja vs. nein)“ erkennen.

4.3.1.3.9.13 Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Endpunkt Subgruppe	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>					p = 0,0198 ^f
0 – 2	39/183 (21,3)	NR [NE; NE]	57/180 (31,7)	NR [8,8; NE]	0,581 [0,386; 0,875] 0,0085
≥ 3	24/91 (26,4)	36,0 [8,2; NE]	17/92 (18,5)	NR [NE; NE]	1,330 [0,709; 2,492] 0,3718
Datenschnitt: 28.02.2023					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der 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: (22)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-64 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) des EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheitszustand) 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 „Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)“ ausgegangen werden, da sich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests nur für eine Analyse eines Endpunkts zeigt. Dies lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Anzahl der Stellen mit Metastasen zur Baseline (0 – 2 vs. ≥ 3)“ erkennen.

4.3.1.3.9.14 EBV-Status (Positiv vs. negativ vs. fehlend)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „EBV-Status (Positiv vs. negativ vs. fehlend)“ wurde keine Subgruppenanalyse berechnet, da das Kriterium von mindestens zehn Patienten pro Subgruppe nicht erfüllt wurde.

4.3.1.3.9.15 Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. metastasiert)

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium (Lokal fortgeschritten vs. metastasiert)“ wurde keine Subgruppenanalyse berechnet, da das Kriterium von mindestens zehn Patienten pro Subgruppe nicht erfüllt wurde.

4.3.1.3.9.16 Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)“ mit statistisch signifikantem Interaktionsterm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PD-L1-positives Analyseset

Endpunkt Subgruppe	T + C		P + C		T + C vs. P + C
	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 305 (PD-L1-positives Analyseset)					
EORTC QLQ-STO22 – Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)					
<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>					p = 0,0353 ^f
GEJ	15/51 (29,4)	NR [3,1; NE]	12/59 (20,3)	19,2 [19,2; NE]	1,418 [0,662; 3,037] 0,3634
Magen	37/223 (16,6)	NR [NE; NE]	56/213 (26,3)	NR [12,7; NE]	0,548 [0,361; 0,831] 0,0040
Datenschnitt: 28.02.2023					
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Subgruppe					
b: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe im Analyseset					
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.					
d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet.					
e: Der zweiseitige p-Wert für den Behandlungseffekt in jeder Subgruppe basiert auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.					
f: Der 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: (22)					

Endpunkte, für die der Interaktionstest bezüglich des Subgruppenmerkmals „Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)“ auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes hindeutet (p-Wert des Interaktionstests < 0,05), sind detailliert in Tabelle 4-65 dargestellt. Es konnte für das Subgruppenmerkmal „Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)“ ein nicht gleichgerichteter Effekt für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) des EORTC QLQ-STO22 (Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts) 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 „Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)“ ausgegangen werden, da sich ein statistisch signifikanter p-Wert des Interaktionstests nur für eine Analyse eines Endpunkts zeigt. Dies lässt keinen systematischen Unterschied für das Subgruppenmerkmal „Primäre Lokalisation (GEJ vs. Magen)“ erkennen.

4.3.1.3.9.17 Messbarkeit der Tumorerkrankungen (Messbar vs. nicht messbar)

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

4.3.1.4 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 305	<ul style="list-style-type: none">• SAP (19)• CSP (18)• CSR (13, 21)• Nachberechnungsdokument (22)• ClinicalTrials.gov (15)• EU-CTR (79)• ICTRP (80)
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 4-66: 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 4-67: 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 4-68: 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 4-69: 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 4-70: 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 4-71: 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 4-72: 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 4-73: 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 4-74: 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 4-75: 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 4-76: 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 platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen (1). Ziel des vorliegenden Moduls 4 F ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie.

Studienqualität

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) basiert auf der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, globalen, multizentrischen Phase-III-Studie RATIONALE 305. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Tislelizumab und Chemotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie.

Die Studie RATIONALE 305 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 in Kombination mit einer Chemotherapie vs. Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie). Dabei erfolgte die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat und die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war gewährleistet. Als Stratifizierungsfaktoren wurden die geografische Region (China inkl. Taiwan vs. Japan und Südkorea vs. ROW (USA, Europa, weitere Regionen)), die PD-L1-Expression (Positiv oder negativ), das Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja oder nein) und die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU) verwendet. Die Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes wurde vor der Randomisierung durch den Prüfarzt festgelegt. Durch das doppelblinde Studiendesigns waren sowohl Patienten als auch Prüfarzte gegenüber der Behandlung und dem PD-L1-Status 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 305 konnten keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für alle herangezogenen Endpunkte (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und UE) wird aufgrund des doppelblinden Studiendesigns als niedrig eingestuft (Anhang 4-F).

Evidenzstufe

Die Studie RATIONALE 305 entspricht gemäß des 5. Kapitels der VerfO § 5 Abs. 6 der Evidenzstufe Ib (RCT) (2).

Aussagekraft der Nachweise

In der Gesamtschau weisen aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der Studie RATIONALE 305 die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) eine hohe Validität und Aussagekraft auf. Entsprechend kann für Endpunkte mit einem geringen Verzerrungspotenzial ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ziel des vorliegenden Moduls 4 F ist es, auf Grundlage der randomisierten, kontrollierten Studie RATIONALE 305 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung zu vergleichen.

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit für das präspezifizierte PD-L1-positive Analyseset der Studie RATIONALE 305 dargestellt. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der präspezifizierte Datenschnitt der finalen Analyse vom 28.02.2023 herangezogen, der im vorliegenden Modul 4 F dargestellt wird (Abschnitt 4.3.1.3). Darüber hinaus wird für die Ableitung des Zusatznutzens supportiv der nicht präspezifizierte Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 herangezogen, da aufgrund der längeren Beobachtungsdauer von einem Informationsgewinn im Vergleich zur finalen Analyse ausgegangen werden kann (Anhang 4-G).

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens sind für den Datenschnitt der finalen Analyse vom 28.02.2023 für jeden Endpunkt in Tabelle 4-77 zusammengefasst.

Tabelle 4-77: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie – PD-L1-positives Analyseset und PD-L1-positives Safety-Analyseset der Studie RATIONALE 305

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
Mortalität (PD-L1-positives Analyseset)						
OS	192/274 (70,1)	16,4 [13,6; 19,1]	219/272 (80,5)	12,8 [12,0; 14,5]	HR: 0,709 [0,583; 0,863] 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität (PD-L1-positives Analyseset)						
PFS	189/274 (69,0)	7,2 [5,8; 8,4]	216/272 (79,4)	5,9 [5,6; 7,0]	HR: 0,678 [0,557; 0,826] 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
ORR	141/274 (51,5)	-	116/272 (42,6)	-	RR: 1,208 [1,013; 1,440] 0,0346	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	34/274 (12,4)	NR [NE; NE]	52/272 (19,1)	NR [NE; NE]	HR: 0,537 [0,347; 0,833] 0,0048	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	244/274	-	242/272	-	MWD: 2,11 [0,17; 4,05] 0,0328 Hedges' g: 0,32 [0,03; 0,61]	
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
	50/274 (18,2)	NR [NE; NE]	68/272 (25,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,668 [0,463; 0,964] 0,0298	
	<i>Schlaflosigkeit</i>					
	32/274 (11,7)	NR [NE; NE]	45/272 (16,5)	NR [NE; NE]	HR: 0,627 [0,398; 0,989] 0,0426	

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Fatigue</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,96 [-5,41; -0,51] 0,0178 Hedges' g: -0,36 [-0,66; -0,06]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,88 [-4,76; -1,00] 0,0027 Hedges' g: -0,47 [-0,78; -0,16]		
	<i>Schmerzen</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -3,68 [-5,84; -1,51] 0,0009 Hedges' g: -0,52 [-0,83; -0,21]		
<i>Schlaflosigkeit</i>							
244/274	-	242/272	-	MWD: -3,17 [-5,63; -0,70] 0,0119 Hedges' g: -0,40 [-0,71; -0,09]			
EORTC QLQ-STO22	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>						
	52/274 (19,0)	NR [NE; NE]	68/272 (25,0)	NR [14,2; NE]	HR: 0,674 [0,469; 0,968] 0,0310	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Schmerzen</i>						
244/274	-	242/272	-	MWD: -2,21 [-4,23; -0,20] 0,0316 Hedges' g: -0,33 [-0,64; -0,03]			

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-STO22	<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,34 [-4,01; -0,68] 0,0060 Hedges' g: -0,43 [-0,73; -0,12]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Mundtrockenheit</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -3,02 [-5,69; -0,34] 0,0270 Hedges' g: -0,35 [-0,66; -0,04]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PD-L1-positives Analyseset)							
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Physische Funktion</i>						
	67/274 (24,5)	34,0 [26,0; NE]	86/272 (31,6)	16,6 [9,2; NE]	HR: 0,632 [0,458; 0,872] 0,0048	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>Emotionale Funktion</i>						
	30/274 (10,9)	NR [NE; NE]	56/272 (20,6)	35,7 [35,7; NE]	HR: 0,447 [0,286; 0,698] 0,0003		
	<i>Soziale Funktion</i>						
	59/274 (21,5)	NR [NE; NE]	82/272 (30,1)	23,2 [16,5; NE]	HR: 0,612 [0,437; 0,858] 0,0041		
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,43 [1,38; 5,48] 0,0011 Hedges' g: 0,51 [0,21; 0,82]		
<i>Physische Funktion</i>							
244/274	-	242/272	-	MWD: 2,90 [0,97; 4,84] 0,0034 Hedges' g: 0,44 [0,15; 0,73]			

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Rollenfunktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,02 [0,66; 5,38] 0,0121 Hedges' g: 0,39 [0,09; 0,70]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>Emotionale Funktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,72 [1,61; 5,82] 0,0006 Hedges' g: 0,52 [0,22; 0,81]		
	<i>Kognitive Funktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,90 [2,10; 5,70] < 0,0001 Hedges' g: 0,65 [0,35; 0,96]		
	<i>Soziale Funktion</i>						
244/274	-	242/272	-	MWD: 3,27 [0,88; 5,65] 0,0073 Hedges' g: 0,42 [0,11; 0,72]			
Sicherheit (PD-L1-positives Safety-Analyseset)							
<i>Gesamtraten</i>							
UE unabhängig vom Schweregrad	271/272 (99,6)	0,1 [0,1; 0,1]	266/272 (97,8)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,120 [0,944; 1,329] 0,2185	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	186/272 (68,4)	2,3 [1,7; 3,4]	177/272 (65,1)	2,8 [2,1; 3,6]	HR: 1,010 [0,821; 1,243] 0,9394	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE	125/272 (46,0)	13,3 [7,8; 32,3]	100/272 (36,8)	14,5 [9,6; NE]	HR: 1,164 [0,893; 1,518] 0,2632	Zusatznutzen nicht belegt	
Therapie- abbruch aufgrund von UE	66/272 (24,3)	NR [30,2; NE]	36/272 (13,2)	NR [NE; NE]	HR: 1,644 [1,093; 2,473] 0,0160	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering	

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>SOC und PT</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	2/272 (0,7)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,179 [0,039; 0,819] 0,0126	
	<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i>					
	41/272 (15,1)	NR [NE; NE]	7/272 (2,6)	NR [NE; NE]	HR: 5,622 [2,519; 12,544] < 0,0001	
	<i>PT Hypothyreose</i>					
	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	HR: 7,877 [2,791; 22,229] < 0,0001	
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
	87/272 (32,0)	24,7 [14,6; 31,3]	57/272 (21,0)	24,5 [22,8; 38,8]	HR: 1,441 [1,025; 2,026] 0,0342	
	<i>PT Infektion der oberen Atemwege</i>					
	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	HR: 2,572 [1,009; 6,553] 0,0402	
	<i>PT Gewicht erhöht</i>					
	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	HR: 3,124 [1,150; 8,486] 0,0185	
	<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>					
	49/272 (18,0)	NR [NE; NE]	65/272 (23,9)	35,9 [17,2; NE]	HR: 0,635 [0,437; 0,923] 0,0164	
	<i>PT Ausschlag</i>					
	22/272 (8,1)	NR [NE; NE]	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	HR: 2,229 [1,022; 4,861] 0,0387	
<i>SOC Gefäßerkrankungen</i>						
21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	43/272 (15,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,438 [0,259; 0,739] 0,0015		

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

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Hypertonie</i>					HR: 0,360 [0,139; 0,931] 0,0280	Zusatznutzen nicht belegt
	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	15/272 (5,5)	NR [NE; NE]			
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i>					HR: 3,786 [1,275; 11,245] 0,0101	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]			
	<i>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>						
	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	0/272 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 25,000 [1,488; 420,142] 0,0254		
SUE	<i>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i>					HR: 2,592 [1,024; 6,564] 0,0372	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]			
<i>UE von besonderem Interesse</i>							
<i>Infusionsbedingte UE</i>							
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	78/272 (28,7)	NR [NE; NE]	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	HR: 2,400 [1,603; 3,592] < 0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	69/272 (25,4)	NR [NE; NE]	31/272 (11,4)	NR [NE; NE]	HR: 2,344 [1,533; 3,582] < 0,0001	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	HR: 3,953 [1,488; 10,502] 0,0029	
SUE von besonderem Interesse	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	HR: 3,267 [1,316; 8,108] 0,0069	

Datenschnitt: 28.02.2023

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 mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im T + C-Studienarm und dem Risiko im P + C-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.

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. Die Stratifizierung erfolgte nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Tests berechnet, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.

f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem T + C- und P + C-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde als geschätzte Differenz der Mittelwerte berechnet, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit T + C, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit T + C sprechen.

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse vom 28.02.2023 waren 192 Patienten (70,1 %) im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 219 Patienten (80,5 %) im Placebo + Chemotherapie-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, 16,4 Monate [KI: 13,6; 19,1] im Vergleich zu 12,8 Monaten [95 %-KI: 12,0; 14,5] bei Patienten, die Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten. Für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,709 [0,583; 0,863]; $p = 0,0005$).

Darüber hinaus zeigt sich bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von erheblichem Ausmaß gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,703 [0,582; 0,849]; $p = 0,0002$) (Anhang 4-G).

Beim Magenkarzinom handelt es sich um eine schwerwiegende onkologische Erkrankung, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Unter der Bezeichnung Magenkarzinom werden bösartige Neoplasien mit unterschiedlicher Lokalisation im proximalen, mittleren oder distalen Bereich des Magens zusammengefasst. Auch das Adenokarzinom des GEJ wird bei der Klassifikation mit einbezogen (3-5). Somit hat die Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere in dieser Indikation eine große Relevanz für die Patienten. Das Verhindern oder Hinauszögern des krankheitsbedingten Todes hat einen direkten Nutzen für die Patienten und stellt ein primäres Therapieziel der palliativen Behandlung für Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom dar. Basierend auf dem Behandlungsvorteil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Gesamtüberleben lässt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse vom 28.02.2023 erlitten im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm 189 Patienten (69,0 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im Placebo + Chemotherapie-Studienarm 216 Patienten (79,4 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,678 [0,557; 0,826]; $p = 0,0001$).

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Das Magenkarzinom oder das GEJ-Karzinom ist eine Erkrankung, die insbesondere im fortgeschrittenen Stadium mit einer hohen Symptomlast und körperlichen sowie psychischen Belastung für die Patienten einhergeht (4, 6-8). Die Kontrolle des Tumorwachstums und die Verhinderung der Krankheitsprogression sind daher Ziele der Therapie, um eine weitere Erhöhung der Symptomlast und die Notwendigkeit von Folgetherapien, die mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein können, hinauszuzögern. Aufgrund der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie lässt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Objektive Ansprechrate

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.02.2023 zeigten 141 Patienten (51,5 %) im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bei 116 Patienten (42,6 %) lag. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (RR [95 %-KI]: 1,208 [1,013; 1,440]; p = 0,0346).

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich der objektiven Ansprechrate für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

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

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 15 Punkte) des Gesundheitszustandes ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,537 [0,347; 0,833]; p = 0,0048) zum Datenschnitt vom 28.02.2023.

In der MMRM-Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (MWD [95 %-KI]: 2,11 [0,17; 4,05]; p = 0,0328), der jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich des Gesundheitszustandes gemessen anhand der EQ-5D VAS für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichteter Endpunkt, in dem sich Veränderungen in den Symptomen und im Gesundheitszustand der Patienten widerspiegeln. Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom haben insbesondere in einer palliativen Therapie eine hohe Symptomlast aufgrund der Symptome der Erkrankung und der Nebenwirkungen der Behandlung. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sind patientenrelevant (9). Bei der Erhebung des EQ-5D VAS ergab sich ein klinisch relevanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, sodass für den Endpunkt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von geringem Ausmaß für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,463; 0,964]; $p = 0,0298$) und Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,627 [0,398; 0,989]; $p = 0,0426$) zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023. Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Die MMRM-Analysen zeigen darüber hinaus für die Symptomskala Schmerzen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von geringem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (MWD [95 %-KI]: -3,68 [-5,84; -1,51]; $p = 0,0009$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,52 [-0,83; -0,21]). Zudem zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen Fatigue (MWD [95 %-KI]: -2,96 [-5,41; -0,51]; $p = 0,0178$), Übelkeit und Erbrechen (MWD [95 %-KI]: -2,88 [-4,76; -1,00]; $p = 0,0027$) und Schlaflosigkeit (MWD [95 %-KI]: -3,17 [-5,63; -0,70]; $p = 0,0119$), die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Im Rahmen der Erhebung des EORTC QLQ-C30 konnten für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen klinisch relevante Vorteile gezeigt werden. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie für die Symptomskala Fatigue. Für die weiteren Symptomskalen zeigt sich eine gleichbleibende Symptomatik oder Verbesserung der Symptomatik unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Studienverlauf. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

EORTC QLQ-STO22

Für den EORTC QLQ-STO22 zeigt sich für den Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum Placebo + Chemotherapie-Studienarm für die Symptomskala Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) (HR [95 %-KI]: 0,674 [0,469; 0,968]; $p = 0,0310$) zum Datenschnitt vom 28.02.2023. Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse für die Symptomskalen Schmerzen (MWD [95 %-KI]: -2,21 [-4,23; -0,20]; $p = 0,0316$), Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts (MWD [95 %-KI]: -2,34 [-4,01; -0,68]; $p = 0,0060$) und Mundtrockenheit (MWD [95 %-KI]: -3,02 [-5,69; -0,34]; $p = 0,0270$), dass statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie vorliegen, die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich des EORTC QLQ-STO22 für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Aufgrund des klinisch relevanten Vorteils bei der Symptomskala Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts, der numerischen Vorteile bei den Symptomskalen Schmerzen und Mundtrockenheit sowie der gleichbleibenden oder verbesserten Symptomatik im Studienverlauf für die weiteren Symptomskalen unter Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie lässt sich für den EORTC QLQ-STO22 ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen sowie die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zum Datenschnitt vom 28.02.2023 herangezogen. Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) zeigt für die Funktionsskala emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,447 [0,286; 0,698]; $p = 0,0003$) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von erheblichem Ausmaß und für die Funktionsskalen physische Funktion (HR [95 %-KI]: 0,632 [0,458; 0,872]; $p = 0,0048$) und soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,612 [0,437; 0,858]; $p = 0,0041$) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von beträchtlichem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse der Funktionsskala kognitive Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,90 [2,10; 5,70]; $p < 0,0001$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,65 [0,35; 0,96]) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von beträchtlichem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Sowohl für den allgemeinen Gesundheitszustand (MWD [95 %-KI]: 3,43 [1,38; 5,48]; $p = 0,0011$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,51 [0,21; 0,82]) als auch für die Funktionsskala emotionale Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,72 [1,61; 5,82]; $p = 0,0006$; Hedges' g [95 %-KI]: 0,52 [0,22; 0,81]) zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von geringem Ausmaß. Für die weiteren Funktionsskalen physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 2,90 [0,97; 4,84]; $p = 0,0034$), Rollenfunktion (MWD [95 %-KI]: 3,02 [0,66; 5,38]; $p = 0,0121$) und soziale Funktion (MWD [95 %-KI]: 3,27 [0,88; 5,65]; $p = 0,0073$) ergeben sich statistisch signifikante, aber keine klinisch relevanten Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 (Anhang 4-G).

Im Rahmen der Erhebung des EORTC QLQ-C30 konnte anhand der Ereigniszeitanalysen ein klinisch relevanter Vorteil für die Funktionsskalen emotionale Funktion, physische Funktion und soziale Funktion gezeigt werden. Im Rahmen der MMRM-Analysen zeigte sich über alle Funktionsskalen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion ist dieser Vorteil als klinisch relevant zu bewerten. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Für die Gesamtraten der UE zeigen die Ereigniszeitanalysen, dass sich das Auftreten von UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zwischen einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023 nicht statistisch signifikant unterscheidet. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,644 [1,093; 2,473]; $p = 0,0160$). Das beobachtete Sicherheitsprofil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht den Erwartungen bei einer Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie. Tislelizumab weist ein gut untersuchtes und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf (1, 10, 11).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Studienabschluss vom 27.08.2024 sind trotz der längeren Beobachtungsdauer keine neuen Sicherheitssignale in beiden Studienarmen aufgetreten (Anhang 4-G).

Die Kombinationstherapie aus Tislelizumab und Chemotherapie, die eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in der Behandlung von Adenokarzinomen des Magens und des GEJ im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit einer Chemotherapie gezeigt hat, hat keine signifikante Zunahme an Nebenwirkungen zur Folge. Im Hinblick auf die Sicherheit ist für die Gesamtrate der UE unabhängig vom Schweregrad, für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und für SUE ist jeweils ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE lässt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering ableiten.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der SOC und PT zeigen zu UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zu SUE einige statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023.

Bei den UE unabhängig vom Schweregrad zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Das Ausmaß der Vorteile variiert dabei wie im Folgenden dargestellt (die Ergebnisse zu den Effektunterschieden können Tabelle 4-77 entnommen werden):

- **Beträchtliches Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Gefäßerkrankungen
- **Geringes Ausmaß des Zusatznutzens:** SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, PT Gewicht erhöht
- **Kein Zusatznutzen:** SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Hypertonie

Neben den Vorteilen im Sicherheitsprofil zugunsten einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich bei den UE unabhängig vom Schweregrad für die SOC Endokrine Erkrankungen (HR [95 %-KI]: 5,622 [2,519; 12,544]; $p < 0,0001$) und den PT Hypothyreose (HR [95 %-KI]: 7,877 [2,791; 22,229]; $p < 0,0001$) statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede von beträchtlichem Ausmaß zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Statistisch signifikante Unterschiede ohne klinische Relevanz ergeben sich für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, PT Infektion der oberen Atemwege, SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, und PT Ausschlag (Tabelle 4-77).

Für die schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE zeigt sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die Kombinationstherapie von Tislelizumab und Chemotherapie gegenüber der alleinigen Gabe einer Chemotherapie. Lediglich für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen und den PT Aspartat-Aminotransferase erhöht liegt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie vor. Das Ausmaß des Unterschieds für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen war bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) beträchtlich (HR [95 %-KI]: 3,786 [1,275; 11,245]; $p = 0,0101$) und bei den SUE gering (HR [95 %-KI]: 2,592 [1,024; 6,564]; $p = 0,0372$). Das Ausmaß des Unterschieds für den PT Aspartat-Aminotransferase erhöht bei den schweren UE war erheblich (RR [95 %-KI]: 25,000 [1,488; 420,142]; $p = 0,0254$). Bei den unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gehäuft aufgetretenen UE nach SOC und PT handelt es sich insbesondere bei den endokrinen Erkrankungen wie Hypothyreosen und den Leber- und Gallenerkrankungen um bekannte Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren (1, 10, 11). Bei der Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase handelt es sich um einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund, sodass dieser als nicht patientenrelevant einzustufen ist.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Studienabschluss vom 27.08.2024 sind trotz der längeren Beobachtungsdauer keine neuen Sicherheitssignale in beiden Studienarmen aufgetreten (Anhang 4-G).

In der Gesamtschau ist für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie auf Ebene der SOC und PT für UE unabhängig vom Schweregrad ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Bei Betrachtung der SOC und PT zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich und für die SUE ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 305 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht.

In Bezug auf immunvermittelte UE zeigt sich sowohl für UE, die unabhängig vom Schweregrad erfasst wurden (HR [95 %-KI]: 2,400 [1,603; 3,592]; $p < 0,0001$), als auch bei den nicht schweren immunvermittelten UE (CTCAE-Grad ≤ 2) (HR [95 %-KI]: 2,344 [1,533; 3,582]; $p < 0,0001$), den schweren immunvermittelten UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 3,953 [1,488; 10,502]; $p = 0,0029$) und den schwerwiegenden immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 3,267 [1,316; 8,108]; $p = 0,0069$) jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Studienabschluss vom 27.08.2024 sind trotz der längeren Beobachtungsdauer keine neuen Sicherheitssignale in beiden Studienarmen aufgetreten (Anhang 4-G).

Das Auftreten immunvermittelter UE ist bedingt durch den Wirkmechanismus von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund dieser bekannten Nebenwirkungen sind Algorithmen mit Handlungsempfehlungen für ein effektives Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren etabliert (10, 11). Die im Rahmen der RATIONALE 305 berichteten immunvermittelten UE wiesen überwiegend einen geringen Schweregrad auf, wodurch sie in der Regel sehr gut behandelbar sind. Dennoch ist für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Chemotherapie in Bezug auf das Auftreten immunvermittelter UE ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß abzuleiten.

Dahingegen konnte bei infusionsbedingten UE in der RATIONALE 305 kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden. Für die infusionsbedingten UE ist somit für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in der Erstlinienbehandlung zeigen sich über die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität deutliche Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie.

Unter Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie wurde eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht. Auch das Tumoransprechen war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie verbessert. Zudem zeigte die Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie insbesondere für die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22) deutliche Vorteile gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie. In Bezug auf die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen (EORTC QLQ-C30) sowie bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts (EORTC QLQ-STO22) zeigten sich deutliche Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Die längerfristige Stabilisierung oder Verbesserung der Symptomatik unter Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie spiegelte sich auch in einem Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Während sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie verbesserte oder stabil blieb, zeigte sich bei einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie vielfach eine Verschlechterung. Dies spiegelte sich in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit teils klinisch relevantem Ausmaß in allen Funktionsskalen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand wider.

Das beobachtete Sicherheitsprofil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von einem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. In der Nutzendimension Sicherheit zeigte sich, dass bezogen auf die Gesamtraten der UE unabhängig vom Schweregrad, der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und der alleinigen Chemotherapie auftraten. Lediglich Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden häufiger unter der Behandlung von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie beobachtet. Auf der Ebene der SOC und PT waren für die UE unabhängig vom Schweregrad die Vor- und Nachteile ausgewogen. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE war das Sicherheitsprofil in beiden Studienarmen mit Ausnahme eines klinisch relevanten Unterschieds vergleichbar. Immunvermittelte UE traten aufgrund des Wirkmechanismus von Tislelizumab als Immuncheckpoint-Inhibitor vermehrt bei der Kombinationstherapie von Tislelizumab und Chemotherapie auf.

Das Sicherheitsprofil dieser Immuntherapeutika ist jedoch bekannt und es bestehen effektive Behandlungsalgorithmen für die immunvermittelten UE. Insgesamt weist Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein gut untersuchtes und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Dies wird auch anhand des statistisch signifikanten Vorteils in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der zVT, einer alleinigen Chemotherapie, bestätigt.

Somit erfüllt die Behandlung mit einer Kombination von Tislelizumab und Chemotherapie die therapeutischen Ziele, die in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation maßgeblich aus einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Linderung bzw. dem Hinauszögern der Krankheitssymptome, der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil bestehen (7).

Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Kombinationstherapie mit Tislelizumab und Chemotherapie deutlich. Gegenüber einer alleinigen Chemotherapie konnten insbesondere das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben verlängert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden, bei einem gleichzeitig gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Darauf basierend ergibt sich eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Kombinationstherapie mit Tislelizumab und Chemotherapie, die einem **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber einer Chemotherapie entspricht.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung

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.

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 patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 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 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. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2023.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien. Magenkarzinom (Stand: März 2024). 2024.
5. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(10):1005-20.
6. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* (London, England). 2020;396(10251):635-48. Epub 2020/08/31.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0 - 2019, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2019.
8. Rosania R, Chiapponi C, Malferteiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointestinal Tumors*. 2016;2(4):178-87.
9. 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. 19.07.2023. 2023.
10. Ramos-Casals M, Brahmner JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. *Nature reviews Disease primers*. 2020;6(1):38. Epub 2020/05/10.
11. Heinzerling L, de Toni EN, Schett G, Hundorfean G, Zimmer L. Checkpoint Inhibitors. *Deutsches Arzteblatt international*. 2019;116(8):119-26. Epub 2019/04/04.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-021. Tislelizumab zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. 2024.
13. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - 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 and Fluoropyrimidine as First Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma - Finale Analyse (Datenschnitt: 28.02.2023; Datum des Berichts: 31.07.2023). 2023.

14. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2024;385:e078876.
15. ClinicalTrials.gov. NCT03777657 - 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 and Fluoropyrimidine as First-Line Treatment in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2024. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777657>, Accessed: 12.11.2024].
16. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.
17. 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.
18. BeiGene Ltd. Clinical Study Protocol Amendment 2.0 - 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 and Fluoropyrimidine as First-Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2020.
19. BeiGene Ltd. Statistical Analysis Plan Final version 2.0 - 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 and Fluoropyrimidine as First-Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2021.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
21. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - 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 and Fluoropyrimidine as First Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma - Studienabschluss (Datenschnitt: 27.08.2024). 2025.
22. BeiGene Germany GmbH. Nachberechnungsdokument zur Studie RATIONALE 305. 2024.
23. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
24. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023; EMA/CHMP/205/95 Rev.6, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2023.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.

26. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trail Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. 2018.
27. 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: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) vom 19. Mai 2022. 2022.
28. 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.
29. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(3):205-16. Epub 2000/02/03.
30. 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.
31. Fu L, Feng X, Jin Y, Lu Z, Li R, Xu W, et al. Symptom Clusters and Quality of Life in Gastric Cancer Patients Receiving Chemotherapy. Journal of Pain and Symptom Management. 2022;63(2):230-43.
32. Fareed KR, Kaye P, Soomro IN, Ilyas M, Martin S, Parsons SL, et al. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer. Gut. 2009;58(1):127-43. Epub 2008/12/19.
33. 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. Eur J Cancer Care (Engl). 2008;17(1):26-32. Epub 2008/01/10.
34. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of medicine. 2001;33(5):337-43. Epub 2001/08/09.
35. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0. 2019.
36. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2005;6(2):124-30. Epub 2005/06/01.
37. 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.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression \geq 1 %, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) vom 20. Oktober 2022. 2022.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) vom 05. Mai 2022. 2022.
40. 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.
41. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*. 2000;36(14):1796-807. Epub 2000/09/07.
42. 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.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 206. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 13.02.2014). 2014.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 13.02.2013). 2013.
45. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenevold M, Curran D, A B. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel vom 16. Dezember 2021. 2021.
47. 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.
48. 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.
49. Maringwa J, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al. Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(9):2107-12. Epub 2011/02/18.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 560. Carfilzomib (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 13.11.2017). 2017.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018. 2018.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 917. Ribociclib (Mammakarzinom, Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) (Stand: 28.05.2020). 2020.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer)) vom 20. August 2020. 2020.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1061. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 25.02.2021). 2021.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) vom 20. Mai 2021. 2021.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab) vom 3. Juni 2021. 2021.
57. Blazeby JM, Conroy T, Bottomley A, Vickery C, Arraras J, Sezer O, et al. Clinical and psychometric validation of a questionnaire module, the EORTC QLQ-STO 22, to assess quality of life in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2260-8. Epub 2004/09/30.
58. Vickery CW, Blazeby JM, Conroy T, Arraras J, Sezer O, Koller M, et al. Development of an EORTC disease-specific quality of life module for use in patients with gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2001;37(8):966-71. Epub 2001/05/04.
59. Rowsell A, Sodergren SC, Vassiliou V, Darlington AS, Guren MG, Alkhaffaf B, et al. Systematic review of health-related quality of life (HRQoL) issues associated with gastric cancer: capturing cross-cultural differences. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2022;25(4):665-77. Epub 2022/06/12.
60. Woo A, Fu T, Popovic M, Chow E, Cella D, Wong CS, et al. Comparison of the EORTC STO-22 and the FACT-Ga quality of life questionnaires for patients with gastric cancer. *Annals of Palliative Medicine*. 2016;5(1):13-21.
61. Pullmer R, Linden W, Rnic K, Vodermaier A. Measuring symptoms in gastrointestinal cancer: a systematic review of assessment instruments. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(11):2941-55. Epub 2014/05/29.

62. Van Cutsem E, Valderrama A, Bang YJ, Fuchs CS, Shitara K, Janjigian YY, et al. Quality of life with first-line pembrolizumab for PD-L1-positive advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the randomised phase III KEYNOTE-062 study. *ESMO open*. 2021;6(4):100189. Epub 2021/08/10.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1755. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
64. 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: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2+, Erstlinie, Kombination mit Trastuzumab und Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) vom 20. Juni 2024. 2024.
65. Choi J, Kim S, Choi M, Hyung WJ. Factors affecting the quality of life of gastric cancer survivors. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2022;30(4):3215-24. Epub 2022/01/02.
66. 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 (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie vom 20. Juni 2024. 2024.
67. Van Cutsem E, Amonkar M, Fuchs CS, Alsina M, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Health-related quality of life in advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with second-line pembrolizumab in KEYNOTE-061. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2021;24(6):1330-40. Epub 2021/08/08.
68. van Amelsfoort RM, Walraven I, Kieffer J, Jansen EPM, Cats A, van Grieken NCT, et al. Quality of Life Is Associated With Survival in Patients With Gastric Cancer: Results From the Randomized CRITICS Trial. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2022;20(3):261-7. Epub 2022/03/12.
69. Kong H, Kwon OK, Yu W. Changes of quality of life after gastric cancer surgery. *Journal of gastric cancer*. 2012;12(3):194-200. Epub 2012/10/25.
70. Tabernero J, Alsina M, Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, et al. Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2020;23(4):689-98. Epub 2020/03/05.

71. 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.
72. 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(1):106.
73. 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.
74. Maisey NR, Norman A, Watson M, Allen MJ, Hill ME, Cunningham D. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(10):1351-7. Epub 2002/07/02.
75. Fang F-M, Liu Y-T, Tang Y, Wang C-J, Ko S-F. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer*. 2004;100(2):425-32.
76. 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.
77. 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. 2013.
78. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Guideline - Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016.
79. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2018-000312-24 - 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 and Fluoropyrimidine as First-Line Treatment in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2024. [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudractnumber:2018-000312-24>, Accessed: 12.11.2024].
80. ICTRP. NCT03777657 - 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 and Fluoropyrimidine as First-Line Treatment in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2024. [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777657>, Accessed: 12.11.2024].
81. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - 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 and Fluoropyrimidine as First Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma - Interimsanalyse (Datenschnitt: 08.10.2021; Datum des Berichts: 05.05.2022). 2022.

82. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. Eighth Edition. Wiley Blackwell. 2017(22).
83. 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.
84. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Magenkrebs (Magenkarzinom): ICD-10 C16.: 2023. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html, Accessed: 21.10.2024].
85. WHO International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2022: Stomach. 2022.
86. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. Gut. 2020;69(9):1564-71. Epub 2020/07/02.
87. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.2020.
88. World Cancer Research Fund (American Institut for Cancer Research). Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer. 2018.
89. Bender R, Lange S, Ziegler A. [Multiple testing]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2007;132 Suppl 1:e26-9. Epub 2007/05/29. Multiples Testen.

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.rn.	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 (17) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (16)	
#	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.rn.	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 (17) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (16)	
#	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 (16)	
#	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 (16)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
7	(vdt-482 or vdt 482 or vdt482).mp.	0
8	1858168-59-8.rm.	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>SearchTerm</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>SearchTerm</i>]
Treffer	709

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/termsofuse.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.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Cai T, Liang L, Zhao X, Lin C, Li D, Zheng J. Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2024;193:104216.	Publikationstyp
2	Zhang Z, Xie T, Wang Y, Shen L, Zhang X, Peng Z. Immune checkpoint inhibitors or anti-claudin 18.2 antibodies? A network meta-analysis for the optimized first-line therapy of HER2-negative gastric cancer. Ther Adv Med Oncol. 2024;16:17588359241231253.	Publikationstyp
3	Parmar K, Subramanyam S, Attwood K, Appiah D, Fountzilias C, Mukherjee S. Anti PD-1/Anti PDL-1 Inhibitors in Advanced Gastroesophageal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase 2/3 Randomized Controlled Trials. Pharmaceutics. 2022;14(9):1953.	Publikationstyp
4 ^a	Serrano D, Xu H, Sheng T, Li L, Barnes G, Oh D-Y. Tislelizumab first-line (1L) gastric/gastroesophageal junction cancer (G/GEJ) treatment efficacy on patient-reported outcome (PRO)-based symptom endpoints adjusting for informative missing data bias: Results from RATIONALE 305. Journal of Clinical Oncology. 2024;42:16 suppl	Publikationstyp
5 ^a	Serrano D, Xu H, Sheng T, Li L, Barnes G, Oh D-Y. Tislelizumab first-line (1L) gastric/gastroesophageal junction cancer (G/GEJ) treatment efficacy on patient-reported outcome (PRO)-based symptom endpoints adjusting for informative missing data bias: Results from RATIONALE 305. #journal#. 2024;42:#pages#	Publikationstyp
6	Moehler M, Serrano D, Xu H, Sheng T, Li L, Barnes B, Barnes G, Oh D-Y. 1449P Recurrent patient-reported outcome (PRO)-based symptomatic deterioration predicts progression-free survival (PFS): Results from RATIONALE-305. Annals of Oncology. 2024;35:S900	Publikationstyp
7	Cruz-Correa M, Oh D-Y, Kato K, Tabernero J, Bai Y, Shi J, Lee K-W, Hirano H, Spigel DR, Wyrwicz LS, Pazo Cid RA, Cubillo Gracian A, Li L, Xu Y, Sheng T, Yang S, Xu R-H, Moehler M. 1437P Tislelizumab (TIS) + chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) + CT in HER2-negative advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): RATIONALE-305 study minimum 3-year survival follow-up. Annals of Oncology. 2024;35:S893	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
8	Zhang L, Huang L, Liu Z, Ling T. Immune Checkpoint Inhibitor Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Technology in Cancer Research and Treatment</i> . 2024;23:1-9	Intervention
9	Moehler M, Oh D-Y, Kato K, Taberero J, Cruz-Correa M, Wyrwicz LS, CidRAP, Cubillo A, Evesque L, Fornaro L, Dotan E, Morgan C, Li L, Xu Y, Sheng T, Yang S, Hu H, Xu R-H. Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) plus CT in HER2-negative advanced or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-305. <i>Annals of Oncology</i> . 2024;35:S160	Publikationstyp
10	Zhang X-M, Yang T, Xu Y-Y, Li B-Z, Shen W, Hu W-Q, Yan C-W, Zong L. Effectiveness and tolerability of programmed cell death protein-1 inhibitor + chemotherapy compared to chemotherapy for upper gastrointestinal tract cancers. <i>World Journal of Gastrointestinal Oncology</i> . 2024;16:1613	Population
a: Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Treffer 4 und 5 beziehen sich auf denselben Abstract.		

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	Studientyp
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	Studientyp
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	Studientyp
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	Studientyp
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	Studientyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT02407990	BeiGene. 2021 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activities of BGB-A317 in Participants With Advanced Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407990	Studientyp
20	NCT03209973	BeiGene. 2021 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab as Monotherapy in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03209973	Population
21	NCT03493451	BeiGene. 2022 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-A317 in Participants With Relapsed or Refractory Mature T- and NK-cell Neoplasms. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03493451	Studientyp
22	NCT02795182	BeiGene. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02795182	Studientyp
23	NCT03663205	BeiGene. 2023 Mai 22. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Tislelizumab Versus Chemotherapy in Advanced Non-Squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03663205	Population
24	NCT05564338	BeiGene. 2023 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Sitravatinib Plus Tislelizumab or Placebo Plus Tislelizumab Versus Placebo as Adjuvant Treatment in Participants With Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05564338	Population
25	NCT03419897	BeiGene. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Study of BGB-A317 in Participants With Previously Treated Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03419897	Population
26	NCT05644626	BeiGene. 2023 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of BGB-B167 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Solid Tumors in Chinese Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05644626	Studientyp
27	NCT04068519	BeiGene. 2023 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Antitumor Activities of Anti-PD-1 (Programmed Death-1) Monoclonal Antibody. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04068519	Studientyp
28	NCT05494762	BeiGene. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of BGB-B167 Alone and in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05494762	Studientyp
29	NCT03412773	BeiGene. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Tislelizumab Versus Sorafenib in Participants With Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03412773	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT04866017	BeiGene. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare Ociperlimab Plus Tislelizumab Versus Durvalumab Following Concurrent Chemoradiotherapy (cCRT) in Patients With Stage III Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866017	Population
31	NCT04921358	BeiGene. 2024 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Sitravatinib in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04921358	Population
32	NCT04948697	BeiGene. 2024 Feb 29. ClinicalTrials.gov: A Study Investigating the Efficacy and Safety of Ociperlimab and Tislelizumab and BAT1706 Combinations in Patients With Advanced HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948697	Population
33	NCT04732494	BeiGene. 2024 Apr 4. ClinicalTrials.gov: AdvanTIG-203: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Combined With or Without Anti-TIGIT Monoclonal Antibody Ociperlimab (BGB-A1217) in Participants With Recurrent or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04732494	Population
34	NCT03358875	BeiGene. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Comparison of Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Antibody BGB-A317 Versus Docetaxel as Treatment in the Second- or Third-line Setting in Participants With NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03358875	Population
35	NCT04401800	BeiGene. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Preliminary Antitumor Activity, Safety and Tolerability of Tislelizumab in Combination With Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401800	Population
36	NCT04276493	BeiGene. 2024 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Anti-HER2 Bispecific Antibody ZW25 Activity in Combination With Chemotherapy With/Without Tislelizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04276493	Studientyp
37	NCT04379635	BeiGene. 2024 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Comparing the Efficacy and Safety of a New Additional Treatment With Tislelizumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379635	Population
38	NCT04486391	BeiGene. 2024 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Monotherapy Versus Salvage Chemotherapy for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04486391	Population
39	NCT04974047	BeiGene. 2024 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab in Participants With Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04974047	Studientyp
40	NCT04005716	BeiGene. 2024 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Platinum Plus Etoposide With or Without BGB-A317 in Participants With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04005716	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT06010303	BeiGene. 2024 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate LBL-007 in Combination With Tislelizumab Plus Chemotherapy in Participants With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06010303	Population
42	NCT03666143	BeiGene. 2024 Jun 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Study to Assess Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03666143	Studientyp
43	NCT03967977	BeiGene. 2024 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab in Combination With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone for Participants With Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03967977	Population
44	NCT05267054	BeiGene. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma With Ociperlimab (BGB A1217) in Combination With Tislelizumab (BGB A317) or Rituximab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05267054	Population
45	NCT04271956	BeiGene. 2024 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Zanubrutinib Plus Tislelizumab Treatment With or Without Sonrotoclax for Patients With Richter Transformation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04271956	Population
46	NCT03924986	BeiGene. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924986	Population
47	NCT05909904	BeiGene. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05909904	Population
48	NCT05577702	BeiGene. 2024 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety, and Pharmacodynamics of Tislelizumab Monotherapy and Multiple Tislelizumab-based Immunotherapy Combinations in Participants With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05577702	Population
49	NCT03736889	BeiGene. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab (Anti-Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) Antibody) in MSI-H or dMMR Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03736889	Studientyp
50	NCT05014828	BeiGene. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: To Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Lenvatinib in Patients With Selected Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05014828	Studientyp
51	NCT05904496	BeiGene. 2024 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study of BGB-30813 Alone or in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05904496	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT04047862	BeiGene. 2024 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ociperlimab (BGB-A1217) in Combination with Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04047862	Studientyp
53	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
54	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
55	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
56	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
57	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
58	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
59	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
60	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
61	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
62	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
63	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	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
65	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
66	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
67	NCT03783442	BeiGene. 2024 Okt 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03783442	Population
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
74	NCT04649385	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: BGB-15025 Alone and in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04649385	Studientyp
75	NCT05116085	BeiGene. 2024 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) as Neo-Adjuvant Treatment in Patients With Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05116085	Population
76	NCT04716634	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab in Combination With Fruquintinib in Participants With Selected Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04716634	Studientyp
77	NCT04170283	BeiGene. 2024 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04170283	Studientyp
78	NCT04215978	BeiGene. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: Safety and Preliminary Effectiveness of BGB-A445 in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04215978	Studientyp
79	NCT06233942	BeiGene. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Study of BG-C9074 as Monotherapy and in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06233942	Studientyp
80	NCT04004221	BeiGene. 2023 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04004221	Population
81	NCT04164199	BeiGene. 2024 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab, Pamiparib, and Other Investigational Agents in Participants With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04164199	Studientyp
82	NCT06091943	BeiGene. 2024 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Bioavailability of Tislelizumab Via Subcutaneous Injection in First-Line Treatment of Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06091943	Studientyp
83	NCT05461794	BeiGene. 2024 Mrz 04. ClinicalTrials.gov: Study To Investigate the Efficacy and Safety of Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Participants With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461794	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT04318080	BeiGene. 2024 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04318080	Population
86	NCT06059885	Beijing 302 Hospital. 2023 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus TKI as Adjuvant Therapy Versus Active Surveillance in Patients With HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06059885	Population
87	NCT06536959	Beijing 302 Hospital. 2024 Aug 5. ClinicalTrials.gov: VA Combined With PD-1 Inhibitor for the Treatment of Relapsed and Refractory AML and High-risk MDS. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06536959	Population
88	NCT06375109	Beijing Chest Hospital CMU. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: PD-L1/PD-1 Inhibitors Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for the Neoadjuvant Treatment of Limited-stage SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06375109	Studientyp
89	NCT04911517	Beijing FH. 2022 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Tislelizumab Followed by TME for LARC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04911517	Studientyp
90	NCT05809336	Beijing FH. 2023 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Gut Microbial Metabolites Inosine Combined With PD-1/PD-L1 Inhibitor for Patients With Malignant Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809336	Population
91	NCT05845268	Beijing FH. 2023 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Total Neoadjuvant Therapy Combined With Tislelizumab for Local Advanced of Middle and Low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05845268	Population
92	NCT06024356	Beijing FH. 2023 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With PD-1 Inhibitor and Thymalfasin for Locally Advanced Mid-low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06024356	Population
93	NCT06056804	Beijing FH. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With PD-1 Inhibitor and Thymalfasin for pMMR/MSS Locally Advanced Mid-low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06056804	Population
94	NCT05245474	Beijing FH. 2024 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Long-course Chemoradiation Plus PD-1 Blockade for Mid-low Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05245474	Population
95	NCT06312982	Beijing FH. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Series of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With Immunotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: From a Multicenter Phase II Cohort to a Phase III Randomized Controlled Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06312982	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
96	NCT05777707	Beijing FH. 2023 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy of PD-1 Blockade Combined With Chemotherapy for Esophageal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05777707	Studientyp
97	NCT05611879	Beijing Tsinghua Chang Gung Hospital. 2023 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant of Tislelizumab Combined With Chemotherapy Followed by Surgery in Unresectable Stage III NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611879	Studientyp
98	NCT05798533	BGI C. 2023 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Neo-T in Treating Patients With Advanced Solid Tumors (GI-NeoT-03). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05798533	Studientyp
99	NCT05400902	Binkui L. 2023 Apr 13. ClinicalTrials.gov: HAIC Combined With Sintilimab and Bevacizumab for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05400902	Population
100	NCT05120375	Bio-Thera S. 2023 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Assessment of Safety and Preliminary Efficacy With BAT6021 in Solid Tumor Patients in China. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05120375	Studientyp
101	NCT06471673	BriaCell Therapeutics Corporation. 2024 Aug 26. ClinicalTrials.gov: A Study of BRIA-OTS Cellular Immunotherapy in Metastatic Recurrent Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06471673	Population
102	NCT05131698	Cancer Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of the Efficacy and Safety of Transhepatic Arterial Chemoembolization Combined With Tislelizumab and Lenvatinib in Patients With Advanced Unresectable Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05131698	Population
103	NCT04498793	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Study of Tislelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy as Perioperative Treatment in Participants With HER2 Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04498793	Population
104	NCT05448885	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant and Adjuvant Tislelizumab for Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05448885	Population
105	NCT05970302	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2023 Aug 1. ClinicalTrials.gov: XELOX +Bev +Tislelizumab for First-line Treatment of MSS/pMMR RAS-mutated mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05970302	Population
106	NCT06034964	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2023 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in First-line Treatment of AGC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06034964	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	NCT06233981	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2024 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Moderate-dose Hypofractionated RT Combined With Tislelizumab for HCC With Diffuse Tumor Thrombosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06233981	Population
108	NCT06084897	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2024 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy in Patients With Metastatic Esophageal Cancer Responding to PD-1 Inhibitor Plus Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06084897	Population
109	NCT06430658	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2024 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Comprehensive Treatment for Unresectable Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06430658	Population
110	NCT06170710	Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences. 2023 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Postoperative CCRT Followed by Immunotherapy in High-Risk LA HNSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06170710	Population
111	NCT03745222	Celgene. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) Plus Chemoradiotherapy Followed by Tislelizumab Monotherapy in Newly Diagnosed, Stage III Subjects With Locally Advanced, Unresectable Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03745222	Population
112	NCT06562647	Cell Origin Biotech (Hangzhou) Co. L. 2024 Aug 20. ClinicalTrials.gov: SY001 Targets Mesothelin in a Single-arm, Dose-increasing Setting in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06562647	Population
113	NCT05189457	Center and Research Institute HLMC. 2024 Aug 15. ClinicalTrials.gov: First Strike, Second Strike Therapies for High Risk Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05189457	Population
114	NCT05441046	Changchun GeneScience Pharmaceutical Co. L. 2022 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Genakumab Alone and in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Malignant Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05441046	Studientyp
115	NCT04902261	Changhai H. 2023 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Nab-paclitaxel and Gemcitabine for Recurrent Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04902261	Population
116	NCT06403111	Changzhou N. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: FMT+Immunotherapy+Chemotherapy as First-line Treatment for Driver-gene Negative Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06403111	Population
117	NCT06420440	Chen X. 2024 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Therapy in Patients With Resectable HCC Screened by a Multimodal Deep Learning Model. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06420440	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT06463444	Chen X. 2024 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Precision Treatment of Unresectable HCC Guided by Multi-omics Deep Learning Models. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463444	Population
119	NCT06311916	Chen X. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Neoadjuvant Therapy in Patients With Resectable HCC Screened by a Multimodal Deep Learning Model. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311916	Population
120	NCT06431243	Chengdu Zenitar Biomedical Technology Co. L. 2024 Mai 28. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Puesta Mesylate for Injection in Patients With Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06431243	Population
121	NCT05346952	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2022 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Study of TQB2450 Injection Plus Chemotherapy Followed by TQB2450 Plus Anlotinib Versus Tislelizumab Plus Chemotherapy Followed by Tislelizumab in the Treatment of First-line Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346952	Population
122	NCT05718167	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co. L. 2023 Feb 14. ClinicalTrials.gov: TQB2450 Injection Combined With Chemotherapy Followed by Sequential Combination With Anlotinib Hydrochloride Capsule for First-line Treatment of Advanced Squamous Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05718167	Population
123	NCT06563245	Children's Cancer Group C. 2024 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin for Newly Diagnosed cHL in Chinese CAYA Based on PET/CT Assessment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06563245	Population
124	NCT05461235	China Medical University C. 2022 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Anti-PD-1 Antibody Combined With Autologous DC and NK Cells in the Treatment of Digestive Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461235	Studientyp
125	NCT06118658	China Medical University C. 2023 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Sequential Tislelizumab After Radical Resection in Patients With dMMR/MSI-H or POLE/POLD1 Mutations. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06118658	Studientyp
126	NCT04620837	Chinese Academy of Medical Sciences. 2020 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Anlotinib With ES-SCLC as Maintenance Therapy After First Line Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04620837	Studientyp
127	NCT05254899	Chinese Academy of Medical Sciences. 2022 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Anti-PD-1 Antibody and P-GEMOX Chemotherapy Combined With Radiotherapy in High-risk Early-Stage ENKTL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05254899	Studientyp
128	NCT05149170	Chinese Academy of Medical Sciences. 2021 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy and Anti-PD-1 in Low-risk ES-ENKTCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149170	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	NCT04821765	Chinese Academy of Medical Sciences. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study of PD-1 Antibody Combined With Chemoradiotherapy in Oligometastatic Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04821765	Studientyp
130	NCT04541277	Chinese PLA General Hospital. 2020 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Combined Inhibition of PD-1 and DNA Hypomethylating Agent +/- Chemotherapy in High-risk AML or Elderly Patients With AML Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04541277	Population
131	NCT05699811	Chinese PLA General Hospital. 2023 Apr 28. ClinicalTrials.gov: IFN α Expressing Mesenchymal Stromal Cells for Locally Advanced/Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05699811	Studientyp
132	NCT05299476	Chinese PLA General Hospital. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: CAPOX+Bevacizumab+Tirelizumab Treating PDL1 CPS <5 GEA. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05299476	Studientyp
133	NCT05519865	Chipscreen Biosciences L. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Tucidinostat Combined With Tislelizumab as First-line Treatment in Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05519865	Population
134	NCT05880082	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jul 12. ClinicalTrials.gov: PPIO-004 Clinical Application of Efficacy Prediction Model Based on Epigenomics Sequencing Technology in Neoadjuvant Immunotherapy for Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05880082	Studientyp
135	NCT06354140	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jul 17. ClinicalTrials.gov: PPIO-008 Tislelizumab Combined With S-1 in Patients With ypT+N0 ESCC After Radical Resection With Neoadjuvant STUDY. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06354140	Studientyp
136	NCT05515796	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Multi-omics Sequencing in Neoadjuvant Immunotherapy of Gastrointestinal Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05515796	Studientyp
137	NCT06154967	Daping Hospital and the Research Institute of Surgery of the Third Military Medical University. 2023 Dez 04. ClinicalTrials.gov: To Explore the Effect of Immune-induced Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) on Reversing Immunoresistance in Stage IIIc/IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06154967	Studientyp
138	NCT05892237	Dong W. 2023 Aug 23. ClinicalTrials.gov: CIETAI and Sequential Radiotherapy in Squamous Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05892237	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	NCT05581719	Enliven Therapeutics RDO Ltd.. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2a Study Evaluating Allocetra-OTS as Monotherapy or in Combination With Anti-PD-1 Therapy for the Treatment of Advanced Solid Tumor Malignancy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581719	Studientyp
140	NCT05092217	Eye & ENT Hospital of Fudan University. 2021 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Tirelizumab Plus Surgery vs Surgery Alone for Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05092217	Population
141	NCT06573424	fan li. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Tirellizumab+Anlotinib VS Anlotinib for MSS-type CRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06573424	Population
142	NCT05343325	Fifth Affiliated Hospital SYU. 2022 Dez 29. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Neoadjuvant Low-dose Radiotherapy Combined With Chemoimmunotherapy in Locally Advanced HNSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05343325	Studientyp
143	NCT06499350	FindCure Biosciences (ZhongShan) Co. L. 2024 Okt 16. ClinicalTrials.gov: A Study of FC084CSA in Combination of Tislelizumab in Patients With Advanced Malignant Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06499350	Population
144	NCT06253598	First Affiliated Hospital Bengbu Medical College. 2024 Mrz 07. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Intratumoral Injection of Recombinant Human Adenovirus Type 5 Combined With Tislelizumab and Lenvatinib in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06253598	Population
145	NCT06003673	First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2023 Okt 14. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Tislelizumab Combined With TACE and Lenvatinib in the Neoadjuvant Treatment of Resectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06003673	Population
146	NCT05511623	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Concurrent Chemoradiotherapy as First-line Treatment for Stage IIIC2 Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511623	Population
147	NCT06124378	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2023 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tislelizumab With Chemotherapy for the Treatment of MSS Colon Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06124378	Population
148	NCT06254521	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University. 2024 Feb 12. ClinicalTrials.gov: The Effects of Neoadjuvant Tislelizumab Combined With Chemotherapy in Locally Advanced MSS Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06254521	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
149	NCT06119347	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2023 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Acute Kidney Injury in Cancer Patients Receiving Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibody vs Immune Checkpoint Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06119347	Studientyp
150	NCT06238167	First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Therapy in Elderly Patients With LA GC/GEJC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06238167	Studientyp
151	NCT05024266	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2021 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Stage IIIA-III B (N2) Lung Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05024266	Studientyp
152	NCT04992143	First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2023 Feb 16. ClinicalTrials.gov: TACE+Tislelizumab+Sorafenib in the Treatment of BCLC Stage C HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04992143	Population
153	NCT05681390	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2023 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab With Anlotinib and Chemotherapy for Second-line Treatment of Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05681390	Population
154	NCT05603065	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2023 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab With Chemotherapy or Radiation for Neoadjuvant Therapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma (TINES). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05603065	Population
155	NCT05445648	First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University. 2022 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Comprehensive Bladder Preservation Therapy on Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445648	Population
156	NCT06632106	First Hospital of China Medical University. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: HAIC in Combination with Immune Checkpoint Inhibitors and Tyrosine Kinase Inhibitors for Advanced HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632106	Population
157	NCT06631326	First Hospital of China Medical University. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: HAIC in Combination with PD-1 Inhibitors and Lenvatinib for High Tumor Burden Advanced HCC (CHANCE2416). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06631326	Population
158	NCT06632093	First Hospital of China Medical University. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: HAIC in Combination with PD-1 Inhibitors and Lenvatinib for Intermediate and Advanced HCC After the Failure of Systemic Therapy Recommended by BCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06632093	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
160	NCT05977673	Fondazione IL. 2024 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Frontline Tislelizumab in Patients With de Novo Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Standard Frontline Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05977673	Population
161	NCT04443543	Fudan University. 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: An Adaptive-design Prospective Cohort Study of Watch and Wait Strategy in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04443543	Population
162	NCT04913571	Fudan University. 2021 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Eribulin for Patients With Metastatic Previously heavily-treated Triple-negative Breast Cancer: Prospective Multiple-center Phase II Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04913571	Population
163	NCT04996446	Fudan University. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: ALPPS Combined With Tislelizumab in Liver Malignancy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04996446	Population
164	NCT04979663	Fudan University. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: GEMOX Combined With Donafenib and Tislelizumab in Biliary Tract Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04979663	Population
165	NCT04996459	Fudan University. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in the Systematic Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04996459	Population
166	NCT04948034	Fudan University. 2021 Aug 27. ClinicalTrials.gov: The Combination of Fruquintinib, Tislelizumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer (RIFLE). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948034	Population
167	NCT05254847	Fudan University. 2022 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Capecitabine Combined With Lenvatinib and Tislelizumab as Adjuvant Treatment After Resection in Patients With BTC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05254847	Population
168	NCT05019677	Fudan University. 2022 Apr 4. ClinicalTrials.gov: GP Chemotherapy in Combination With Tislelizumab and Ociperlimab as First-line Treatment in Advanced BTC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05019677	Population
169	NCT04921995	Fudan University. 2022 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy and Chemotherapy in Unresectable Recurrent Loco-regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04921995	Population
170	NCT05303038	Fudan University. 2022 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With Tirelizumab 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

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 Combining 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
184	NCT06121700	Fudan University. 2023 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy + Chemoimmunotherapy Followed by Surgery in Patients With Limited Metastatic Gastric or GEJ Cancer (Miracle-G). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06121700	Studientyp
185	NCT04734262	Fudan University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study to Explore the Safety, Tolerability, and Preliminary Antitumor Activity of Sitravatinib Plus Tislelizumab or Combination With Nab-paclitaxel in Patients With Locally Recurrent or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04734262	Population
186	NCT05435313	Fudan University. 2024 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Fruquintinib Combined With Tislelizumab and HAIC in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastases Cancer Who Failed Standard Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05435313	Population
187	NCT06177301	Fudan University. 2024 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus GX Versus Tislelizumab Plus GP in the Treatment of R/M NPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06177301	Population
188	NCT06211790	Fudan University. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Proteomic Guided First-line Precision Treatment of Renal Clear Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06211790	Population
189	NCT05176925	Fudan University. 2024 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Consolidation Treatment Following Concurrent Chemoradiation in Patients With Locally Advanced, Unresectable NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05176925	Intervention
190	NCT06390982	Fudan University. 2024 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Organ Preservation With Tislelizumab and Total Neoadjuvant Therapy in Patients With Low Rectal Cancer: RELIEVE -01 Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06390982	Population
191	NCT05531123	Fudan University. 2024 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Risk-stratification Based Bladder-sparing Modalities for Muscle-invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05531123	Population
192	NCT05668884	Fudan University. 2024 Aug 16. ClinicalTrials.gov: GEMOX Combined With Donafenib and Tislelizumab in Advanced Biliary Tract Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05668884	Population
193	NCT05638984	Fudan University. 2022 Dez 06. ClinicalTrials.gov: Low Dose Decitabine in Combination With 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
195	NCT05771181	Fudan University. 2023 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Vitamin E Combined With Fruquintinib and Tislelizumab in Microsatellite Stabilized Metastatic Colorectal Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05771181	Population
196	NCT05192681	Fujian CH. 2022 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab as Cross-line Treatment for Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05192681	Studientyp
197	NCT05314101	Fujian CH. 2022 Aug 23. ClinicalTrials.gov: TAS-102 Combined With Bevacizumab and Tislelizumab Third-line or Above in the Treatment of Liver Metastasis in Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05314101	Population
198	NCT05223088	Fujian CH. 2023 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Apatinib and Oxaliplatin Plus S1 as Neoadjuvant Therapy for Borrmann IV Large Borrmann III Type and Bulky N Positive Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05223088	Studientyp
199	NCT05799443	Fujian CH. 2023 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SBRT Followed by Tislelizumab Plus Cetuximab and Irinotecan in Patients With Previously Treated RAS Wild-type Advanced Refractory Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05799443	Population
200	NCT05897138	Fujian CH. 2023 Jun 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Lenvatinib Plus Tislelizumab for Locally Advanced Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma With Hepatitis B Virus Infection and Biomarker Analyses. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05897138	Population
201	NCT05479240	Fujian CH. 2023 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Combined With Tislelizumab in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05479240	Population
202	NCT05751265	Fujian CH. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy in the Cross-line Treatment of First-line Resistant Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05751265	Studientyp
203	NCT05319639	Fujian CH. 2023 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of the Combination of Irinotecan and POF (POFI) and Tislelizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05319639	Studientyp
204	NCT06136910	Fujian CH. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Oncorine (H101) Combined With Tislelizumab and Chemotherapy in Previously Untreated Advanced Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136910	Studientyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
206	NCT06218888	Fujian CH. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: A Phase II Clinical Study of the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Fruquintinib and Chidamide in the Treatment of Unresectable or Advanced Microsatellite Stabilized (MSS/pMMR) Colorectal Cancer With Liver Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06218888	Population
207	NCT06260553	Fujian CH. 2024 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Metronomic Oral Vinorelbine Combination With Tislelizumab in EGFR/ALK-negative Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06260553	Studientyp
208	NCT05699655	Fujian CH. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Apatinib and Oxaliplatin Plus S1 Vs Oxaliplatin Plus S1 as Neoadjuvant Therapy for Borrmann IV Large Borrmann III Type and Bulky N Positive Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05699655	Intervention
209	NCT06396585	Fujian CH. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Anlotinib and S1 Plus Oxaliplatin as Neoadjuvant Therapy for the Locally Advanced Adenocarcinoma of Esophagogastric Junction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06396585	Population
210	NCT06333769	Fujian CH. 2024 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Multicenter Clinical Study of Improved Short-course Radiotherapy Combined With CAPOX and PD-1 Monoclonal Antibody for Locally Advanced Mid-low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06333769	Population
211	NCT05628610	Fujian CH. 2024 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy or Radiotherapy in the Treatment of Advanced or Recurrent Metastatic Elderly Esophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05628610	Population
212	NCT06331845	Fujian CH. 2024 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Stop and go Strategy as First-line Treatment for Widely Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06331845	Population
213	NCT05640726	Fujian CH. 2022 Dez 07. ClinicalTrials.gov: The First-line Treatment of RCLM With RAS Mutation Was Local Short-course Radiotherapy (SCRT) + PD-1+ Standard Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05640726	Studientyp
214	NCT05176964	Fujian Medical University Union Hospital. 2023 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Tislelizumab With Split-course HFRT for Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05176964	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Tirelizumab in the Treatment of Advanced NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05380271	Population
220	NCT05542342	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Sitravatinib and Tislelizumab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma With Liver Metastases. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05542342	Population
221	NCT05596890	Guangdong Provincial PH. 2022 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Patient-reported Outcomes in Preoperative Immunochemotherapy/Radiotherapy-treated Esophageal Cancer Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05596890	Intervention
222	NCT05954897	Guangdong Provincial PH. 2023 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib, Tislelizumab Combined With RALOX Regimen HAIC in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954897	Population
223	NCT06547476	Guangdong Provincial PH. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Chidamide and PD-1 Inhibitor Plus Anlotinib for HER2-low Breast Cancer That Has Spread or Cannot be Surgically Removed. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06547476	Population
224	NCT05910970	Guangxi Medical University. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Tislelizumab Plus Lenvatinib for Patients at High-risk of HCC Recurrence After Curative Resection or Ablation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05910970	Population
225	NCT05532319	Guangxi Medical University. 2024 Jan 23. ClinicalTrials.gov: HAIC Sequential TAE Combined With Lenvatinib and Tislelizumab in Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05532319	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
227	NCT06056336	Guo X. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Perioperative Tislelizumab Plus Chemotherapy for Resectable Thoracic Oesophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06056336	Population
228	NCT06332274	Gustave Roussy CCGP. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: tislelizUMaB in canceR Patients With molEcuLar residual Disease. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06332274	Population
229	NCT05027100	Haibo Z. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Anlotinib and 2-cycles Irinotecan as Second Line Treatment of SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05027100	Population
230	NCT05244837	Hao L. 2022 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Predictive Biomarker for Efficacy and Safety of Combination of Chemotherapy and Tislelizumab in NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05244837	Studientyp
231	NCT06056115	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab for Lung Adenocarcinoma With Asymptomatic Brain Metastatic. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06056115	Population
232	NCT05086627	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2024 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Short-course Radiotherapy Followed by Tislelizumab + CapeOX in the Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05086627	Population
233	NCT06646588	Hebei Medical University Fourth Hospital. 2024 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Fruquintinib in Combination With Tislelizumab Followed by Radiotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06646588	Population
234	NCT05545124	Henan CH. 2022 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study of Donafenib Combined With Tislelizumab in the Adjuvant Treatment of Primary HCC With High Risk of Recurrence. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05545124	Population
235	NCT06554028	Henan CH. 2024 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab and Induction Chemotherapy for Larynx Preservation in Resectable Advanced Laryngeal/Hypopharyngeal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06554028	Population
236	NCT05466474	Henan CH. 2023 Okt 14. ClinicalTrials.gov: PD-1 Antibody Tislelizumab Combined With Dacarbazine in the Treatment of Advanced Melanoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05466474	Population
237	NCT05518994	Henan Provincial PH. 2022 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNAlevel- Relapse and Clinical-relapse Astrocytoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05518994	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
238	NCT05512351	Henan Provincial PH. 2022 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNAlevel- Relapse and Clinical-relapse Oligodendroglioma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05512351	Population
239	NCT05502991	Henan Provincial PH. 2022 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Sintilimab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for ctDNA-level-relapse and Clinical-relapse Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05502991	Population
240	NCT05540275	Henan Provincial PH. 2023 Okt 06. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab (One Anti-PD-1 Antibody) Plus Low-dose Bevacizumab for Bevacizumab Refractory Recurrent Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05540275	Population
241	NCT05238883	HiFiBiO T. 2024 Mai 1. ClinicalTrials.gov: A Study of HFB200301 as a Single Agent and in Combination With Tislelizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05238883	Studientyp
242	NCT05789069	HiFiBiO T. 2023 Dez 04. ClinicalTrials.gov: A Study of HFB200603 as a Single Agent and in Combination With Tislelizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05789069	Studientyp
243	NCT05172440	Hongqian G. 2021 Dez 29. ClinicalTrials.gov: A Study on the Safety and Effectiveness of Tislelizumab Combined With Axitinib for Neoadjuvant Treatment of ccRCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05172440	Population
244	NCT06617936	Hua Z. 2024 Okt 01. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Recombinant Human Endostatin Combined With Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06617936	Population
245	NCT05438108	Huazhong University of Science and Technology. 2022 Jun 29. ClinicalTrials.gov: SBRT Sequential CapeOX Regimen Combined With Bevacizumab and Sintilimab in First-line Treatment of mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438108	Population
246	NCT04924179	Huazhong University of Science and Technology. 2022 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Fruquintinib and SBRT as Athird-line and Posterior Line Treatment in Patients With Advanced CRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924179	Population
247	NCT06032052	Hubei CH. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Single-drug Chemotherapy Plus Immunotherapy in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Elderly Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06032052	Studientyp
248	NCT05746728	Huihua X. 2023 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Surufatinib Combined With Tislelizumab in the Second-line and Further Treatment of Triple-negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05746728	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
249	NCT06125080	Huihua X. 2023 Nov 9. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Utidelone Plus Tislelizumab and Bevacizumab for Advanced or Metastatic Triple-negative Breast Cancer (UTILIZABLE): Single-arm, Prospective, Open Clinical Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06125080	Population
250	NCT04796857	Huiqiang H. 2021 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Lenalidomide in Refractory and Relapsed Elderly Patients With Non-GCB DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04796857	Population
251	NCT06011330	Hunan CH. 2023 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Fruquintinib Plus PD-1 in Refractory MSS Metastatic Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06011330	Population
252	NCT04577963	Hutchison Medipharma Limited. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Fruquintinib in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577963	Studientyp
253	NCT04579757	Hutchmed. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Surufatinib in Combination With Tislelizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04579757	Studientyp
254	NCT05840835	Immix Biopharma I. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Study of IMX-110 in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05840835	Population
255	NCT05508100	Immune-Onc T. 2024 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Dose Confirmation and Dose Expansion Phase 1 Study of IO-108 and IO-108 + Anti-PD-1 in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05508100	Studientyp
256	NCT05833984	ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc.. 2023 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of IMM01 Plus Tislelizumab in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05833984	Studientyp
257	NCT06465446	ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Inc.. 2024 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study of IMM01 Plus Tiselizumab Versus Physician's Choice Chemotherapy in PD(L)1-refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06465446	Population
258	NCT06586099	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab with Azacitidine in the Treatment of R/R AML. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06586099	Population
259	NCT05137886	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital C. 2021 Dez 17. ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitor Combined With Decitabine Followed by ASCT as Second-line Therapy for Relapsed or Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137886	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
267	NCT05941481	Jiangsu Cancer Institute & Hospital. 2023 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemo-hypoRT Plus PD-1 Antibody (Tislelizumab) in Resectable LA-G/GEJ. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05941481	Population
268	NCT06353360	Jiangsu Healthy Life Innovation Medical Technology Co. L. 2024 Aug 9. ClinicalTrials.gov: TTField in Combination With Temozolomide and Tislelizumab in The Treatment of Newly Diagnosed Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06353360	Population
269	NCT04813107	Jiangsu Yahong Meditech Co. LaA. 2022 Feb 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral APL-1202 in Combination With Tislelizumab Compared to Tislelizumab Alone as Neoadjuvant Therapy in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04813107	Population
270	NCT06259721	Jiangxi Provincial CH. 2024 Mrz 07. ClinicalTrials.gov: Anti-PD1 Monoclonal Antibody Combined With Nimotuzumab and Capecitabine in Patients With First-line Platinum-resistant Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06259721	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
271	NCT06356597	Jing-yuan Fang MP. 2024 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab With Fruquintinib, Metronidazole, in Mismatch Repair-proficient or Microsatellite Stability, Advanced Colorectal Cancer: a Multicenter, Single Arm, Clinical Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356597	Population
272	NCT05527808	Jun L. 2023 Jun 8. ClinicalTrials.gov: A Single-arm Exploratory Study of Neoadjuvant Therapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05527808	Studientyp
273	NCT06258811	Lai-ping Z. 2024 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunochemotherapy for LAOSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06258811	Population
274	NCT04363801	Leap Therapeutics I. 2024 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Study of DKN-01 in Combination With Tislelizumab ± Chemotherapy in Patients With Gastric or Gastroesophageal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04363801	Intervention
275	NCT05310383	Lei L. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab and Radiotherapy for Recurrent Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05310383	Population
276	NCT05359406	LI XIN. 2022 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Combination Therapy Including Anti-PD-1 Immunotherapy in Rectal Cancer With Refractory Distal Metastasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05359406	Population
277	NCT06210334	Li XW. 2024 Feb 20. ClinicalTrials.gov: HAIC Combine Tislelizumab and Lenvatinib in the Treatment of HCC With Type IV (Vp4) Portal Vein Tumor Thrombus (HAI-TL). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06210334	Population
278	NCT06284746	Lin C. 2024 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Tirelizumab Combined With Chemotherapy in the Treatment of HER-2 Negative Locally Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06284746	Population
279	NCT06529523	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2024 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in People With Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06529523	Population
280	NCT04663035	Ming Z. 2023 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ablation Plus Tislelizumab Versus Ablation Alone for Intrahepatic Recurrent Early Stage HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04663035	Population
281	NCT06472713	Ming-Yuan C. 2024 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of Mitoxantrone Hydrochloride Liposome Combined With PD-1 Blockade in Recurrent or Metastatic NPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06472713	Population
282	NCT06202716	Nanfeng Hospital SMU. 2024 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Cadonilimab Plus CapeOX as First-Line Treatment for Advanced GC/GEJC With High TMEScore. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06202716	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
283	NCT06157996	Nanfeng Hospital SMU. 2023 Dez 06. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Plus Tislelizumab and CapeOX as First-Line Treatment for Advanced GC/GEJC With Positive PD-L1 and Low TMEscore. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06157996	Intervention
284	NCT05516914	Nanjing Leads Biolabs Co. L. 2024 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Phase Ib/II Clinical Trial of LBL-007 Combined With Tislelizumab in the Treatment of Malignant Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05516914	Studientyp
285	NCT06414915	National Cancer Center. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Surufatinib Combined With Tislelizumab in Advanced Lung Cancer With Neuroendocrine Differentiation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06414915	Population
286	NCT06093061	National Cancer Centre. 2024 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab and Metronomic Capecitabine as Maintenance in High-risk Locoregionally-advanced Nasopharyngeal Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06093061	Population
287	NCT04183088	National Taiwan University Hospital. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Regorafenib Plus Tislelizumab as First-line Systemic Therapy for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04183088	Population
288	NCT05659628	Ningbo N. 2022 Dez 21. ClinicalTrials.gov: CD19 CAR-T Expressing IL-7 and CCL19 Combined With Anti-PD1 in RR-DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05659628	Population
289	NCT05809895	Novartis P. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Ociperlimab in Combination With Tislelizumab and Chemotherapy as First-line Treatment for Participants With Advanced Triple Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05809895	Population
290	NCT05791097	Novartis P. 2023 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety of Ociperlimab in Combination With Tislelizumab and Platinum-based Doublet Chemotherapy as First-line Treatment for Participants With Locally Advanced or Metastatic NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05791097	Population
291	NCT04261439	Novartis P. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Phase I/Ib Study of NIZ985 Alone and in Combination With Spartalizumab. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04261439	Studientyp
292	NCT04294160	Novartis P. 2024 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Select Drug Combinations in Adult Patients With Advanced/Metastatic BRAF V600 Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294160	Population
293	NCT04699188	Novartis P. 2024 Okt 08. ClinicalTrials.gov: Study of JDQ443 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04699188	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
294	NCT04952753	Novartis P. Okt 15. ClinicalTrials.gov: Study of NIS793 and Other Novel Investigational Combinations With SOC Anti-cancer Therapy for the 2L Treatment of mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04952753	Population
295	NCT05984602	NYU LH. 2024 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Phase IB Study to Determine the Safety and Tolerability of Canakinumab and Tislelizumab in Combination With Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in the Neo-adjuvant Treatment of Patients With Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05984602	Population
296	NCT04771715	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Regorafenib Plus Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors in Patients With Advanced Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04771715	Population
297	NCT04899427	Peking Union Medical College Hospital. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Orelabrutinib Combined With PD-1 Inhibitor in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04899427	Population
298	NCT05507112	Peking Union Medical College Hospital. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: TIME in Immunotherapy Combined With nCRT for Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05507112	Population
299	NCT05822453	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Gemcitabine Plus S1 and Tislelizumab in the First Line Therapy of Advanced Biliary Tract Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05822453	Population
300	NCT06039891	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Nimotuzumab Plus Tislelizumab for Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06039891	Population
301	NCT05842317	Peking Union Medical College Hospital. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Plus Tislelizumab With or Without TACE in First-line Treatment of Unresectable HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842317	Population
302	NCT06388031	Peking Union Medical College Hospital. 2024 Apr 29. ClinicalTrials.gov: ICI Rechallenge for Advanced NSCLC With Long-Term Response to First-Line ICI. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06388031	Studientyp
303	NCT06063018	Peking Union Medical College Hospital. 2023 Okt 02. ClinicalTrials.gov: RC48 Combined With Tislelizumab for Second-line Treatment of HER2 Expression in Recurrent Cervical Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06063018	Population
304	NCT04899414	Peking University. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone, Azacytidine, Pegaspargase and Tislelizumab for NK/T Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04899414	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
305	NCT06199232	Peking University. 2024 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Targeted Treatment Plus Tislelizumab and HAIC for Advanced CRCLM Failed From Standard Systemic Treatment. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06199232	Population
306	NCT06541639	Peking University. 2024 Aug 7. ClinicalTrials.gov: EVM16 Injection as a Single and Combination With Tislelizumab in Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06541639	Population
307	NCT04777162	Peking University. 2021 Mrz 04. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Anlotinib for Immunotherapy Resistant Gastrointestinal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777162	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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
316	NCT06195254	Peking University Third Hospital. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiotherapy Combined With PD-1 Blockers for Locally Advanced or Locally Recurrent Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195254	Population
317	NCT06022692	Pengyuan L. 2023 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Hyperthermia Combined With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Advanced Gastrointestinal Tumours. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022692	Population
318	NCT06249750	Pengyuan L. 2024 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Clinical Application of Near-infrared Whole Body Heat Shock Multimodal Technique in Treatment of Castration-resistant Prostate Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06249750	Population
319	NCT03287427	Peter MacCallum Cancer Centre. 2023 Feb 15. ClinicalTrials.gov: MYPHISMO: MYB and PD-1 Immunotherapies Against Multiple Oncologies Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03287427	Studientyp
320	NCT04985721	Peter MacCallum Cancer Centre. 2023 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Trial of Pamiparib With Tislelizumab in Patients With Advanced Tumours With Homologous Recombination Repair Defects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04985721	Studientyp
321	NCT05431270	Phanes T. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation/Expansion Study of PT199 (an Anti-CD73 mAb) Administered Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor (the MORNINGSTAR Study). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05431270	Studientyp
322	NCT04666688	PureTech. 2024 Apr 2. ClinicalTrials.gov: LYT-200 Alone and in Combination With Chemotherapy or Tislelizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04666688	Studientyp
323	NCT06205732	Qianfoshan H. 2024 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study on the Treatment of Intermediate and Advanced Liver Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205732	Population
324	NCT06239532	Qilu Hospital of Shandong University. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: HAIC Sequential TAE Combined With Tislelizumab and Surufatinib in Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06239532	Population
325	NCT05586061	Qilu Hospital of Shandong University. 2022 Okt 19. ClinicalTrials.gov: First-line Treatment With RC48 Plus Tislelizumab and S-1(RCTS) in Advanced Gastric Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05586061	Studientyp
326	NCT05690945	Qilu Pharmaceutical Co. L. 2023 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Study of QL1706 in Combination With Chemotherapy in PD-L1-Negative Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05690945	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
327	NCT06303583	Qiu G. 2024 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Sequential Immunotherapy for Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06303583	Studientyp
328	NCT05878028	Quanli G. 2024 Mai 23. ClinicalTrials.gov: L-TIL Plus Tislelizumab for PD1 Antibody Resistant aNSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05878028	Studientyp
329	NCT04924413	Quanli G. 2024 Jul 3. ClinicalTrials.gov: L-TIL Plus Tislelizumab as First-line Treatment in Advanced Malignant Melanoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924413	Population
330	NCT04922047	RenJi H. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Tislelizumab in Combination With BCG in HR-NMIBC Patients (TACBIN-01). https://clinicaltrials.gov/study/NCT04922047	Population
331	NCT05339581	RenJi H. 2022 Apr 27. ClinicalTrials.gov: IMRT Plus PD-1 Blockade and Lenvatinib for HCC With PVTT (Vp3) Before Liver Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05339581	Population
332	NCT05401279	RenJi H. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Bladder Sparing Treatment of Tislelizumab, Gemcitabine and Cisplatin for Patients With PD-L1 Positive Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05401279	Population
333	NCT05912816	RenJi H. 2023 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Combination of RC48 and Tislelizumab for Renal Preservation in High-risk UTUC Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05912816	Population
334	NCT05877820	RenJi H. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Lenvatinib Combined With Tislelizumab in Patients With FHRCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05877820	Population
335	NCT05957757	RenJi H. 2023 Aug 31. ClinicalTrials.gov: RC48 Combined With Tislelizumab for Bladder Sparing Treatment in NMIBC With BCG Treatment Failure and HER2 Expression. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05957757	Population
336	NCT04672330	RenJi H. 2024 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant PD-1 Monoclonal Antibody in Cisplatin-ineligible High Risk Upper Tract Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04672330	Population
337	NCT04672317	RenJi H. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant PD-1 Monoclonal Antibody Plus Cisplatin-based Chemotherapy in Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04672317	Population
338	NCT05919030	Renmin Hospital of Wuhan University. 2023 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Chemoradiation in Combination With Tislelizumab as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919030	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
339	NCT06238752	Renmin Hospital of Wuhan University. 2024 Feb 2. ClinicalTrials.gov: First-line Apatinib Combined With Tislelizumab and Chemotherapy for Advanced GC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06238752	Studientyp
340	NCT04909775	Ruijin H. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Combined With Tislelizumab as Bladder Sparing Option for Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04909775	Population
341	NCT05013268	Ruijin H. 2021 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus TP as Neoadjuvant Therapy for Local Advanced Cervical Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013268	Population
342	NCT04789434	Ruijin H. 2021 Nov 22. ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitor Tislelizumab Maintenance Therapy in Newly Diagnosed DLBCL Patients After ASCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04789434	Population
343	NCT06122493	Ruijin H. 2023 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Optimization of Treatment Strategy for Unresectable cN3 Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06122493	Studientyp
344	NCT05675813	Ruijin H. 2024 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Genotype-guided Treatment in Newly Diagnosed PTCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675813	Population
345	NCT06573398	Ruijin H. 2024 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy With Sequential Chemotherapy Combined With PD-1 Inhibitor and Thymalfasin for BRPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06573398	Population
346	NCT04799314	Ruijin H. . ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitor Tislelizumab Maintenance Therapy in R/R DLBCL Patients After ASCT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04799314	Population
347	NCT05580354	Ruijin H. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of BCG Combined With Tislelizumab for BCG-untreated Patients With High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05580354	Population
348	NCT04705129	Ruijin H. 2021 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib Combined With Tislelizumab in the Treatment of r/r PMBCL and EBV+ DLBCL. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04705129	Population
349	NCT05366829	Rutgers TSUoNJ. 2023 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Consolidation After Liver-Directed Therapy for Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05366829	Population
350	NCT05965102	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2023 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Tirellizumab Combined With Chemotherapy Monotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05965102	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
351	NCT04770207	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2024 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Intra-tumor Injection of Drug-eluting Microspheres With Multiple Drugs. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770207	Studientyp
352	NCT04599777	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2022 Okt 13. ClinicalTrials.gov: TACE Combined With Sorafenib and Tislelizumab for Advanced HCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04599777	Population
353	NCT05375734	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2022 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Phase II, Single-arm Exploratory Clinical Study of Tislelizumab Combined With Anlotinib in the Treatment of Advanced Pulmonary Pleomorphic Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05375734	Population
354	NCT05811793	Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2023 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SCAI of Bevacizumab Combined With IC of Tislelizumab in the Treatment of Recurrent Glioblastoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05811793	Population
355	NCT05409417	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2022 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Exploratory Study on Combined Conversion Immunotherapy for Liver Metastasis of MSS Type Initial Unresectable Colorectal Cancer Based on Gene Status. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05409417	Population
356	NCT04381741	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2023 Feb 6. ClinicalTrials.gov: CD19 CAR-T Expressing IL7 and CCL19 Combined With PD1 mAb for Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04381741	Population
357	NCT05823311	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib, Tislelizumab Combined With Gemcitabine and Cisplatin (GPLET) in the Treatment of Advanced Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05823311	Population
358	NCT05532059	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib, Tislelizumab Plus Gemcitabine and Cisplatin (GPLET) in Patients With Advanced Cholangiocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05532059	Population
359	NCT03732664	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2023 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: ICIs Neoadjuvant Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732664	Studientyp
360	NCT04815408	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University. 2021 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: PD-1 Antibody Combined Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04815408	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
362	NCT05253118	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Relapsed or Refractory Primary Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) of the Central Nervous System (CNS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253118	Population
363	NCT04727996	Seoul National University Hospital. 2024 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Biliary Tract Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04727996	Population
364	NCT05185531	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Neoadjuvant Tislelizumab With SBRT in Patients With Resectable Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185531	Population
365	NCT05323890	Shandong Cancer Hospital and Institute. 2023 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Neoadjuvant Radiotherapy and Chemotherapy for Resectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05323890	Population
366	NCT06448169	Shandong University. 2024 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Observational Study on the Sensitivity of Neoadjuvant Immunotherapy in Early Triple-Negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06448169	Population
367	NCT04405674	Shanghai CH. 2021 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With Chemotherapy With or Without Bevacizumab in TKI-Resistant EGFR-Mutated Non-squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04405674	Studientyp
368	NCT06456138	Shanghai CH. 2024 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Trametinib Plus Anlotinib Combined With Tislelizumab in KRAS-mutant NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456138	Population
369	NCT06469060	Shanghai CH. 2024 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunochemotherapy for Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06469060	Population
370	NCT05536102	Shanghai General Hospital SJTUSoM. 2023 Mrz 09. ClinicalTrials.gov: The Effectiveness and Safety of XELOX and Tislelizumab + PLD for Resectable Gastric Cancer (LidingStudy). https://clinicaltrials.gov/study/NCT05536102	Population
371	NCT05505877	Shanghai Gopherwood Biotech Co. L. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Phase I/IIa Study of BR790 in Combination With Tislelizumab in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05505877	Studientyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
373	NCT04814069	Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University. 2021 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase II Trial of Post-operative Concurrent Chemoradiotherapy Using Weekly Cisplatin With Tislelizumab for Patients With High-risk Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: The POTENTIAL Study. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04814069	Population
374	NCT04542369	Shanghai Pulmonary Hospital SC. 2023 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of PD-1inhibitor (Tislelizumab) Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04542369	Population
375	NCT04850157	Shanghai ZH. 2021 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Combined With IMRT Neoadjuvant Treatment for Resectable Hepatocellular Carcinoma With PVTT. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04850157	Population
376	NCT04639284	Shanghai ZH. 2021 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Anti-angiogenic Agents Plus Anti-PD-1 Antibodies for uHCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04639284	Population
377	NCT05008861	Shanghai ZH. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Gut Microbiota Reconstruction for NSCLC Immunotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05008861	Intervention
378	NCT05316246	Shanghai ZH. 2022 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of BV With Tislelizumab for the Treatment of CD30+ Relapsed/Refractory NK/T-cell Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05316246	Population
379	NCT04973306	Shanghai ZH. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunotherapy Plus CRT Versus Neoadjuvant CRT for Locally Advanced Resectable ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973306	Population
380	NCT05023109	Shanghai ZH. 2023 Aug 15. ClinicalTrials.gov: GP Chemotherapy in Combination With Anti-PD-1 and Anti-TIGIT in Unresectable Advanced BTC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05023109	Population
381	NCT05156788	Shanghai ZH. 2023 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab (Anti PD-1), Lenvatinib and GEMOX Transformation in the Treatment of Potentially Resectable, Locally Advanced Biliary Tract Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05156788	Population
382	NCT05807542	Shanghai ZH. 2024 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Immunotherapy Combined With Chemotherapy in Patients With Locally Advanced ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05807542	Studientyp
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
384	NCT06530784	Shanghai ZH. 2024 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Cryoablation Combined With PD-1 Antibody and Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06530784	Population
385	NCT05143099	Shanghai ZH. 2023 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Tislelizumab Combined With Cetuximab and Irinotecan in the Treatment of Recurrent, Refractory mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05143099	Population
386	NCT05278351	Shanghai ZH. 2023 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab Plus Cetuximab and Irinotecan vs Third-line Standard-of-care in Refractory mCRC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05278351	Population
387	NCT05189730	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2022 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Selected Chemotherapy Combined Immunotherapy Treated High Risk Patient After NCRT in Resected Locally Advanced ESCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05189730	Population
388	NCT05394233	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2022 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab +Bevacizumab+pc for Untreated EGFR+ and High PD-L1 Non-squamous NSCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05394233	Population
389	NCT05520814	Sichuan Cancer Hospital and Research Institute. 2023 Sep 21. ClinicalTrials.gov: PD-1 Inhibitors Plus Chemoradiotherapy for Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: an Open-label Single-arm, Phase II Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520814	Population
390	NCT04914390	Sichuan Provincial PH. 2024 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Anlotinib Combined With Tislelizumab and AT in the Neoadjuvant Treatment of Triple-negative Breast Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04914390	Population
391	NCT05900921	Sichuan University. 2023 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Trilaciclib Prior to Chemotherapy Plus Tislelizumab as 1L Treatment for Advanced Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05900921	Intervention
392	NCT06344156	Sichuan University. 2024 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Neoantigen Vaccine Plus Anti-PD1 and Chemotherapy as an Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06344156	Population
393	NCT06446726	Sichuan University. 2024 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Low-dose Radiation Combined With Neoadjuvant 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
395	NCT05604560	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Neoadjuvant Study of Tislelizumab and SX-682 for Resectable Pancreas Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05604560	Population
396	NCT05972655	Sir Run Run Shaw Hospital. 2024 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Nodes-sparing Short-course Radiation Combined With CAPOX and Tislelizumab for MSS Middle and Low Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05972655	Population
397	NCT06507371	Sir Run Run Shaw Hospital. 2024 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Node-sparing Short-Course Radiation Combined With CAPOX and Tislelizumab for MSS Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06507371	Population
398	NCT05207709	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2023 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Ribociclib vs. Palbociclib in Patients With Advanced Breast Cancer Within the HER2-Enriched Intrinsic Subtype. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05207709	Population
399	NCT04802876	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2023 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Tislelizumab and 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: Tirelizumab in Combination With Carboplatin and Albumin-binding Paclitaxel for Neoadjuvant Therapy in HNSCC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05941338	Population
406	NCT06130332	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2023 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Tirellizumab Combined With Chemotherapy for Early Oral Squamous Cell Carcinoma(HNC-SYSU-004). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06130332	Population
407	NCT06364904	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 15. ClinicalTrials.gov: An Phase III Study, Multicenter, Randomized Controlled Trail to Determine the Safety and Efficacy of the Combination of Tislelizumab With Cisplatin and Gemcitabine, With or Without Trilaciclib for Patients With Untreated Unresectable and Metastatic Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364904	Population
408	NCT06364956	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Trail of Neoadjuvant of Tislelizumab Combined With Palbociclib in Patients With Platinum-refractory Bladder Urothelial Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06364956	Population
409	NCT06366945	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Tirelizumab 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

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

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 Neoadjuvant 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

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: Tislelizumab Combined With Lenvatinib and XELOX Regimen (Oxaliplatin Combined With Capecitabine) in the First-line Treatment of Advanced and Unresectable Biliary Tract Tumors. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05291052	Population
471	NCT04906044	The First Hospital of Jilin University. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Total Neoadjuvant Treatment Plus PD-1 in Mid-Low Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04906044	Population
472	NCT06581497	The First People's Hospital of Neijiang. 2024 Sep 3. ClinicalTrials.gov: ICIs With and Without MWA in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06581497	Population
473	NCT05420584	The Fourth Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. 2023 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Arterial Embolization Chemotherapy Combined PD-1 Inhibitor for Locally Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05420584	Population
474	NCT05957016	Third Military Medical University. 2023 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant CIETAI With Concurrent Chemoradiotherapy in Local Advanced Rectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05957016	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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.IIIB) 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Tirelizumab 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Immunochemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06031597	Studientyp
546	NCT05228496	Zhejiang CH. 2023 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Maintenance Therapy for ES-SCLC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05228496	Population
547	NCT05557578	Zhejiang CH. 2023 Nov 2. ClinicalTrials.gov: GOT Applied as Neoadjuvant Regimen for Patients of Resectable ICC With High-risk Factors of Recurrence. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05557578	Population
548	NCT06538896	Zhejiang CH. 2024 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Tislelizumab Combined With Nab-Paclitaxel as First Line Treatment for Patients of Triple-negative Breast Cancer (TNBC) With Bone Metastasis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06538896	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
558	NCT04652492	Zhongda H. 2020 Dez 03. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With TACE in Advanced Hepatocellular Carcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04652492	Population
559	NCT05245760	Zhonglin H. 2022 Nov 8. ClinicalTrials.gov: ChemoRadiation And Tislelizumab for Esophageal/EGJ Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05245760	Studientyp
560	NCT06363708	Zhongnan H. 2024 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Tislelizumab in Combination With Chemotherapy as a Neoadjuvant Treatment for Advanced Endometrial Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06363708	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
561	NCT05981157	Zhongshan People's Hospital GC. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Anrotinib and Tirelizumab in First-line Treatment of RM-NPC. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05981157	Population
562	NCT04310943	Zhou C. 2024 Mrz 06. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Bevacizumab and Albumin Paclitaxel in Lung Adenocarcinoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04310943	Studientyp
<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	Studientyp
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
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	2018-000587-28	BeiGene L. 2019 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination with Chemotherapy as First-Line Treatment in Patients with... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000587-28	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Tisleli... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004656-14	Population
574	2021-001075-17	BeiGene L. 2022 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: AdvanTIG-205: A Phase 2, Randomized, Double-blind Study of Ociperlimab (BGB-A1217) and Tislelizumab With Chemotherapy in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Without Sensitiz... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001075-17	Population
575	2022-001779-15	BeiGene L. 2022 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study of Tislelizumab in Combination With Sitravatinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer That Progressed on or After Platinum-Based Che... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001779-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studientyp
581	2019-002105-22	LYSARC. 2020 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002105-22	Studientyp
582	2020-004129-22	Novartis Pharma AG. 2021 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase Ib/II open-label, multi-center dose escalation study of JDQ443 in patients with advanced solid tumors harboring the KRAS G12C mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004129-22	Studientyp
583	2021-000553-40	Novartis Pharma AG. 2021 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: daNIS-3: An open-label, multi-center, phase II platform study evaluating the efficacy and safety of NIS793 and other new investigational drug combinations with standard of care (SOC) anti-cancer th... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000553-40	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
584	2021-004155-16	Novartis Pharma AG. 2022 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib/II Dose Finding Study Assessing Safety and Efficacy of [177Lu]Lu-DOTA-TATE in Newly Diagnosed Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in Combination with Carboplatin, Etoposide ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004155-16	Population
585	2021-002027-38	SOLTI. 2022 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, multicenter, open-label study of ribociclib vs. palbociclib in patients with advanced hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-Enriched breast cancer - HARMONIA trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002027-38	Population
586	2020-003108-15	UNICANCER. 2022 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentric national phase II trial assessing Tislelizumab in monotherapy for patients with Hepatocellular Carcinoma Child-Pugh B and ALBI grade 1 or 2 liver function Score. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003108-15	Population
587	2018-002492-17	Universität zu Köln. 2019 Nov 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre Phase-II-Trial to evaluate the efficacy and safety of zanubrutinib (BGB-3111), a BTK Inhibitor, plus tislelizumab (BGB-A317), a PD-1 Inhibitor, for treatment ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002492-17	Population
588	2021-000296-36	Zymeworks Inc.. 2021 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study of Zanidatamab in Combination with Chemotherapy with or without Tislelizumab in Subjects with HER2-positive Unresectable Locally Advanced or Metastatic Gast... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000296-36	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
589	NCT05984342	Affiliated Cancer Hospital of Shantou University Medical College. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Adjuvant Chemotherapy in Combination With Tislelizumab in Lymph Node-Positive Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05984342	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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300078838	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
591	ChiCTR2200065583	Affiliated Hospital of Guangdong Medical University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: An exploratory, single-arm study of sequential Stereotactic body radiation therapy with trelizumab for consolidation in early non-small cell lung cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200065583	Intervention
592	ChiCTR2300076873	Affiliated Hospital of Jiangnan University. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: The synergistic and attenuated mechanism of Xihuang pill in dual immunotherapy after stenting for advanced cholangiocarcinoma (PTIBS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300076873	Population
593	ChiCTR2300077868	Affiliated Hospital of Jiangnan University. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: A multicenter, open-label, phase II clinical trial of chidamide combined with immunotherapy and chemotherapy as second-line treatment for advanced metastatic gastric cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300077868	Intervention
594	ChiCTR2000039022	Affiliated Hospital of Southwest Medical University. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Advanced primary hepatocellular carcinoma treated by radiotherapy combined with tislelizumab: a single arm, single center clinical study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039022	Population
595	ChiCTR2200060484	Affiliated Hospital of Zunyi Medical University. 2024 Mai 21. WHO ICTRP: Application and demonstration of tislelizumab in adjuvant treatment of stage II-III A 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
600	NCT05407519	Anhui PH. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Tislelizumab Combined With Sitravatinib as Adjuvant Therapy in Participants With HCC at High Risk of Recurrence After Curative Resection. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05407519	Studientyp
601	NCT06408584	Anhui PH. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: Short-course Hypofractionated Radiotherapy in Combination With Raltitrexed and Tislelizumab. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06408584	Population
602	ChiCTR2000033441	Anhui Provincial CH. 2021 Mrz 15. WHO ICTRP: Tislelizumab plus Gemox in relapsed or refractory patients with cHL. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000033441	Population
603	ChiCTR2400088078	Anhui Provincial CH. 2024 Aug 12. WHO ICTRP: Tislelizumab combined with Renvastinib mesylate capsules and irinotecan liposomes in advanced oesophageal squamous cell carcinoma that has failed first-line immunotherapy combined with chemotherapy: an open-label, single-arm Phase II study. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400088078	Population
604	ChiCTR2400090146	Anhui Provincial CH. 2024 Sep 30. WHO ICTRP: Analysis of the safety and efficacy of oxaliplatin - Docetaxel - Tiggitig 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
609	ChiCTR2100054406	Army Specialty Medical Center. 2022 Nov 20. WHO ICTRP: A prospective randomized-controlled phase II clinical study of PD-1 inhibitors combined with statins in the treatment of newly diagnosed driver gene negative advanced or metastatic NSCLC and related mechanisms. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054406	Intervention
610	NCT06206733	AskGene Pharma I. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: ASKB589 in Combination With CAPOX and PD-1 Inhibitor in Patients With Advanced or Metastatic GC/GEJ Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06206733	Population
611	ACTRN12622000207718	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: A study of a chemotherapy regime and tislelizumab in elderly patients with Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622000207718	Population
612	ACTRN12622001189718	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: An multi site clinical trial for patients with EBV associated Lymphomas - ALLG NHL36. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12622001189718	Population
613	NCT05614453	Australia New Zealand Gynaecological Oncology Group. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Sitravatinib for Recurrent/Metastatic Cervical Cancer After Platinum-Based Chemotherapy. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05614453	Population
614	NCT06098898	Base Therapeutics (Shanghai) Co. L. 2023 Okt 30. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of NK510 to Treat Gastric Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06098898	Studientyp
615	NCT06097962	Base Therapeutics (Shanghai) Co. L. 2023 Nov 6. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of NK510 to Treat NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06097962	Studientyp
616	NCT03209973	BeiGene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab as Monotherapy in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03209973	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
619	NCT04068519	BeiGene. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Study Investigating Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Antitumor Activities of Anti-PD-1(Programmed Death-1) Monoclonal Antibody. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068519	Studientyp
620	NCT02407990	BeiGene. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Study of the Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activities of BGB-A317 in Participants With Advanced Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407990	Studientyp
621	NCT03379259	BeiGene. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Study of BGB-A333 Alone and in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379259	Studientyp
622	NCT03432598	BeiGene. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Anti-PD-1 in Combination With Chemotherapy as First-Line Treatment to Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03432598	Studientyp
623	NCT04004221	BeiGene. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Study of Tislelizumab in Participants With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04004221	Population
624	NCT02795182	BeiGene. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Combination With Tislelizumab (BGB-A317) in Participants With B-cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02795182	Studientyp
625	NCT03419897	BeiGene. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: Study of BGB-A317 in Participants With Previously Treated Unresectable HCC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03419897	Population
626	NCT03666143	BeiGene. 2023 Apr 3. WHO ICTRP: A Phase 1b Study to Assess Sitravatinib in Combination With Tislelizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03666143	Studientyp
627	NCT03941873	BeiGene. 2023 Apr 24. WHO ICTRP: A Study to Investigate Sitravatinib as Monotherapy and in Combination With Tislelizumab in Participants With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer (GC/GEJC). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941873	Studientyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
630	NCT04693234	BeiGene. 2023 Nov 6. WHO ICTRP: AdvanTIG-202: Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab (BGB-A317) Combined With or Without Anti-TIGIT Monoclonal Antibody Ociperlimab (BGB-A1217) in Participants With Previously Treated Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04693234	Population
631	NCT04952597	BeiGene. 2023 Nov 20. WHO ICTRP: Study of Ociperlimab Plus Tislelizumab Plus Chemoradiotherapy in Participants With Untreated Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04952597	Population
632	NCT05644626	BeiGene. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: Safety, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of BGB-B167 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Solid Tumors in Chinese Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05644626	Studientyp
633	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	NCT03783442	BeiGene. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab (BGB-A317) in Combination With Chemotherapy as First Line Treatment in Participants With Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783442	Population
646	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
647	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
648	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
649	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
650	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
651	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
652	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
653	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
654	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
655	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
656	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
657	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
658	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
659	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
660	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
661	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
662	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
663	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
664	NCT06585488	BeiGene. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: A First-in-human Study of BGB-53038, a Pan-KRAS Inhibitor, Alone or in Combinations in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors with KRAS Mutations or Amplification. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06585488	Population
665	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
666	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
667	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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
675	NCT05609370	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study Investigating the Efficacy and Safety of LBL-007 Plus Tislelizumab in Combination With Bevacizumab Plus Fluoropyrimidine Versus Bevacizumab Plus Fluoropyrimidine in Participants With Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05609370	Population
676	NCT06540066	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study of BGB-B3227 Alone and in Combination With Tislelizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06540066	Population
677	NCT05635708	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study of Tislelizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05635708	Population
678	NCT05661955	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Antitumor Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BGB-A445 in Combination With Tislelizumab in Participants With Select Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05661955	Studientyp
679	NCT04649385	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: BGB-15025 Alone and in Combination With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Tislelizumab in Participants With Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649385	Studientyp
680	NCT04170283	BeiGene. 2024 Okt 7. WHO ICTRP: Long-term Extension Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Regimens in Participants With B-cell Malignancies. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04170283	Studientyp
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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	Studientyp
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	Studientyp
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	Studientyp

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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06471673	Population
717	JPRN-jRCT2080224621	Bristol-Myers Squibb. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A PHASE 3, RANDOMIZED, BLINDED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TISLELIZUMAB (BGB-A317) PLUS CHEMORADIOTHERAPY FOLLOWED BY TISLELIZUMAB MONOTHERAPY IN NEWLY DIAGNOSED, STAGE III SUBJECTS WITH LOCALLY ADVANCED, UNRESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER. https://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100046039	Population
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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400081048	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.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 tislelizumab in the treatment of advanced pancreatic cancer: a prospective study. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400088382	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05131698	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06563245	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04620837	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 + Tislelizumab 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Hospit ^a l 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 I. 2024 Sep 2. WHO ICTRP: Tirellizumab+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
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 IIIC2 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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-IIIIB (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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Locoregionally 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Tislelizumab in combination with chemotherapy for neoadjuvant and postoperative adjuvant treatment in resectable stage II to IIIB NSCLC. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400087226	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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	Studientyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05518994	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05238883	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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 Tislelizumab Versus Physician's Choice Chemotherapy in PD(L)1-refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06465446	Population
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
897	NCT06379087	Ji Y. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Radiation Therapy Followed by Tislelizumab and Anlotinib Aeadjuvant/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-label clinical trial. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056941	Population
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	Studientyp
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
906	ChiCTR2100049944	Jiangsu Provincial PH. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Tislelizumab plus Gemox in relapsed or refractory patients with ENKTCL. https://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04813107	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05527808	Studientyp
911	NCT06258811	Lai-ping Z. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: Neoadjuvant Immunochemotherapy for LAOSCC. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05359406	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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: Tirelizumab 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100054954	Intervention
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05659628	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
936	NL-OMON52799	Novartis. 2024 Apr 15. WHO ICTRP: A Phase Ib, multicenter, open-label dose escalation and expansion platform study of select drug combinations in adult patients with advanced or metastatic BRAF V600 colorectal cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52799	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04952753	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

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 tirelizumab 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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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 Tislelizumab combined with chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04924413	Population

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

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	Studientyp
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
1007	NCT05965102	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University. 2023 Aug 7. WHO ICTRP: Tirellizumab Combined With Chemotherapy Monotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05965102	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1027	ChiCTR2300073320	Shanghai Cancer Hospital Affiliated to Fudan University. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: Safety and efficacy of Tislelizumab combined with chemotherapy in neoadjuvant treatment of locally advanced intrathoracic esophageal squamous carcinoma. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05536102	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049773	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studientyp
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
1052	ChiCTR2300071346	Shengli Oilfield CH. 2023 Jun 12. WHO ICTRP: A prospective, single-arm, multicenter clinical study of the chemotherapy regimen (tislelizumab, zebutinib and methotrexate) in treating primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300071346	Population
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, Tislelizumab, 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100043615	Population
1056	ChiCTR2300070503	Sichuan CH. 2023 Jun 4. WHO ICTRP: A Phase II Clinical Study of Preoperative Tislelizumab Combined with Radiochemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05900921	Intervention
1060	NCT06446726	Sichuan University. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Low-dose Radiation Combined With Neoadjuvant Immunochemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05972655	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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: Trelizumab 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
1077	NCT06364904	Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University. 2024 Apr 22. WHO ICTRP: An Phase III Study, Multicenter, Randomized Controlled Trail to Determine the Safety and Efficacy of the Combination of Tislelizumab With Cisplatin and Gemcitabine, With or Without Trilaciclib for Patients With Untreated Unresectable and Metastatic Urothelial Carcinoma. https://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 Trail 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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 Neoadjuvant 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1112	ChiCTR2100041675	Sun Yat-Set Memorial Hospital SYU. 2021 Mrz 22. WHO ICTRP: Multicenter Clinical Study of Tislelizumab Combined with Nab-Paclitaxel and Carboplatin in Neoadjuvant Therapy Followed by Adjuvant Therapy with Tislelizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC). https://trialsearch.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://trialsearch.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 tirelizumab and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for advanced non-small cell lung cancer. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047048	Intervention
1115	ChiCTR2100051514	Taizhou h. 2022 Jun 20. WHO ICTRP: Single-Arm, multicenter, phase II clinical study of neoadjuvant tirelizumab combined with albumin paclitaxel cisplatin in patients with borderline resectable esophageal squamous cell carcinoma. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06497010	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05687357	Intervention
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047036	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.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 tislelizumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200063134	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.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 tislelizumab, 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://trialsearch.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 tislelizumab, 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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100049693	Studientyp
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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300078068	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400080293	Population
1137	ChiCTR2200067043	The First Affiliated Hospital of Naval Medical University. 2023 Mai 15. WHO ICTRP: Multi-center clinical study of trelizumab and axitinib combined with stereotactic radiotherapy SBRT in the treatment of oligometastatic advanced renal carcinoma. https://trialsearch.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://trialsearch.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 siggio in the first-line treatment of advanced pancreatic cancer. https://trialsearch.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://trialsearch.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 granulocyte-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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300076125	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040760	Population
1144	NCT06387056	The First Affiliated Hospital of Xiamen University. 2024 Mai 6. WHO ICTRP: Genomic Biomarker-guided Neoadjuvant Therapy for Prostate Cancer (SEGNO). https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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 DisitamabVedotin and Pyrotinib Maleate in HER2-positive or Mutated Advanced Colorectal Cancer Who Failed Standard Therapy. https://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05058560	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1152	NCT05286957	The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: MRD-guided Adjuvant Tislelizumab and Chemotherapy in Resected Stage IIA-IIIIB NSCLC. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05286957	Population
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05291052	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studientyp
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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 tirelizumab in combination with anrotinib and a 2-cycle chemotherapy regimen in stage IIIB, IIIC, or IV non-small cell lung cancer. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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 trelizumab combined with gemcitabine and albumin paclitaxel in the treatment of borderline resectable pancreatic cancer. https://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200055516	Intervention
1179	ChiCTR2300078941	The Second People's Hospital of Neijiang. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: Trelizumab combined with GP induction chemotherapy, sequential concurrent radiotherapy and chemotherapy, followed by trelizumab maintenance therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a single-arm, open, single center, phase II trial. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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 Lunvatinib 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

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 moderatelyaltered liver functions. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-516443-57-00	Population

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.IIB)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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400085067	Population
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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2400085267	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1248	ChiCTR2400084683	Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture People's Hospital. 2024 Mai 27. WHO ICTRP: Clinical study on efficacy and safety of Tirellizumab combined with chemoradiotherapy in high-risk locally advanced nasopharyngeal carcinoma. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06130007	Population
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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100045112	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1257	NCT06598527	Yang H. 2024 Sep 23. WHO ICTRP: 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://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 Tislelizumab 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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1267	NCT05528367	Zhejiang CH. 2022 Sep 12. WHO ICTRP: Tislelizumab in Combination With Chemoradiation in Patients With Unresectable Gastric Cancer or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05528367	Studientyp
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	Studententyp
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
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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200056181	Studientyp
1291	NCT05981157	Zhongshan People's Hospital GC. 2023 Aug 21. WHO ICTRP: Anrotinib and Tirezolizumab in First-line Treatment of RM-NPC. https://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04310943	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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://trialsearch.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://trialsearch.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://trialsearch.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 4-79 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 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-79 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RATIONALE 305, BGB-A317-305, NCT03777657

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie BGB-A317-305 (RATIONALE 305) war eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, internationale Phase-III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ.</p> <p>Hypothesen:</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde das OS jeweils im PD-L1-positiven und ITT-Analyseset mittels stratifiziertem Log-Rank-Test zwischen dem Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm (Arm A) und dem Placebo + Chemotherapie-Studienarm (Arm B) verglichen. Hierzu wurde die folgende Null- bzw. Alternativhypothese festgelegt:</p> <p style="text-align: center;">H₀: OS in Arm A = OS in Arm B H₁: OS in Arm A ≠ OS in Arm B</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: China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW (USA, Europa, weitere westliche Regionen) • PD-L1-Expression (TAP-Score ≥ 5% (Positiv) vs. TAP-Score < 5% (Negativ)) • Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja oder nein) • ICC-Option (Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU) <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Design: zweiarmig, parallel, aktivkontrolliert</p> <p>Studienablauf:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Randomisierung • <u>Behandlung:</u> Die Behandlung erfolgt in 3-Wochen-Zyklen bis zur Krankheitsprogression, Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder Erreichen eines anderen Abbruchkriteriums. Der Behandlungszeitraum beginnt mit dem ersten Tag der zugewiesenen Studienbehandlung und umfasst fortlaufende Beurteilungen der Sicherheit und Wirksamkeit gemäß dem Beurteilungsschema im Anschluss an jede protokollgemäße Behandlung. • <u>Safety Follow-Up:</u> Visite 30 (\pm 7) Tage nach Absetzen der Studienmedikation oder vor dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Visite zum Ende der Behandlung konnte mit der Safety Follow-Up-Visite kombiniert werden, wenn die letzte Studienbehandlung etwa 30 (\pm 7) Tage zurücklag. Darüber hinaus wurden die Patienten 60 (\pm 14) Tage und 90 (\pm 14) Tage nach Erhalt der letzten Dosis des Studienmedikaments telefonisch zur Beurteilung immunvermittelter UE und zu Begleitmedikationen, die im Zusammenhang mit immunvermittelten UE stehen oder zu einer neuen Krebstherapie gehören, befragt. Die telefonische Kontaktaufnahme erfolgte auch, wenn der Patient bereits eine neue Krebstherapie begonnen hatte. Bestand bei diesen telefonischen Nachsorgeterminen der Verdacht auf immunbedingte UE, wurde eine außerplanmäßige Visite durch den Prüfarzt zur weiteren Beurteilung veranlasst. • <u>Survival Follow-Up:</u> Informationen zum Überleben und zur weiteren Krebstherapie nach Absetzen der Studienbehandlung wurden bei Patienten über Telefonanrufe, anhand der Krankenakten der Patienten und/oder über Klinikbesuche erhoben. Die Erhebung sollte ca. alle 3 Monate (\pm 14 Tage) nach dem Ende der Behandlung oder der Safety Follow-Up-Visite oder gemäß Anweisung des Sponsors bis zum Tod, zum Lost to Follow-Up, zum Widerruf der Einverständniserklärung oder zur Beendigung der Studie erfolgen. Patienten, die das Studienmedikament aus anderen Gründen als der Krankheitsprogression (z. B. Toxizität) absetzten, wurden weiterhin gemäß des Studienprotokolls untersucht, bis zum Krankheitsprogress, Widerruf der Einverständniserklärung, Lost to Follow-Up, Tod oder bis zur Beendigung der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt. • <u>Ende der Studie:</u> Das Ende der Studie ist definiert als der Zeitpunkt, an dem der finale Datenpunkt des letzten Patienten in der Studie erhoben wird. Die primäre Analyse erfolgte bei Erreichen der vorab definierten Anzahl an Todesfällen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit. Die Studie wird fortgesetzt, bis der letzte Patient stirbt, ein Lost to Follow-Up aufweist, seine Einverständniserklärung widerruft oder bis der Sponsor entscheidet, dass die Studie abgeschlossen ist oder abgebrochen werden soll.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment v1.0: 20.08.2018 <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen vor Studienbeginn Amendment v2.0: 03.04.2020 <ul style="list-style-type: none"> • Der primäre Endpunkt und die Stichprobengröße wurden aktualisiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Das OS wird als einziger primärer Endpunkt herangezogen und die sequenzielle Testreihenfolge wurde entsprechend angepasst (siehe Item 12a). ○ Erhöhung der berechneten Studienfallzahl von 720 auf 980 ○ Erhöhung der Anzahl an Todesfällen für die Interimsanalyse von 223 auf 269 im PD-L1-positiven Analyseset sowie von 378 auf 538 im ITT-Analyseset und für die finale Analyse von 319 auf 384 im PD-L1-positiven Analyseset sowie von 509 auf 768 im ITT-Analyseset ○ Aktualisierung des HR von 0,70 auf 0,75 im PD-L1-positiven Analyseset und 0,75 auf 0,8 im ITT-Analyseset ○ Aktualisierung der PD-L1-Prävalenzrate • Die Methodik zur Auswertung des PFS als sekundärer Endpunkt wurde ergänzt. • Die Tumorbeurteilung erfolgt nicht durch einen verblindeten unabhängigen Prüfungsausschuss, da das PFS als sekundärer Endpunkt definiert wurde • Lokale Drittlabore wurden zusätzlich zu den Studienzentren oder ausgewiesenen Zentrallaboren gemäß der Verpflichtung der FDA berechtigt, den nicht verfügbaren MSI/MMR-Status zu erheben, eine MSI/MMR-Bewertung oder einen HER2-Test durchzuführen. • Folgendes zur Krankheitsprogression wurde klargestellt: Der Prüfarzt sollte die Krankheitsprogression mindestens 4 Wochen, aber nicht später als 6 bis 8 Wochen nach der ersten Diagnose der radiologischen Progression bestätigen. Die Patienten konnten die Behandlung gemäß der Einschätzung des Prüfarztes nach Feststellung der radiologischen Progression unter Berücksichtigung des klinischen Nutzens und des Risikos für die Patienten fortsetzen. Die anschließende Tumorbeurteilung sollte wie geplant bis zum Abbruch der Studienbehandlung fortgesetzt werden. • Es wurde klargestellt, dass Patienten, für die der Überlebensstatus erfasst und dokumentiert wurde, nicht als Lost to Follow-Up gewertet wurden. • Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, so dass Patienten mit ausschließlich Nicht-Zielläsionen eingeschlossen werden konnten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Folgendes Ausschlusskriterium wurde ergänzt: Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten gemäß dem Urteil des Prüfarztes • Der Zeitraum, wann eine Chemotherapie abgebrochen werden sollte, wurde geändert zu „Wenn der Patient nicht in der Lage ist, die Chemotherapie innerhalb von 6 Wochen nach der letzten Chemotherapiepisode wieder aufzunehmen. Wenn die Ursache hierfür nicht auf die Behandlung zurückzuführen war, konnte die Chemotherapie auch nach diesem Zeitraum nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor fortgesetzt werden“. • Es wurde ergänzt, dass die Einverständniserklärung bereits vor der Screening Periode eingeholt werden konnte, um die Entnahme einer Tumorbiopsie und die Einreichung einer frischen oder archivierten Tumorbiopsie zu ermöglichen, die vor der Randomisierung analysiert werden mussten.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien: Die Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie alle folgenden Kriterien erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Patient war in der Lage, eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung zu erteilen und die Anforderungen der Studie zu verstehen und einzuhalten. 2. Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre oder das nach den örtlichen Bestimmungen geltende Alter, je nachdem, welches Alter höher ist) zum Zeitpunkt der freiwilligen Unterzeichnung der Einverständniserklärung 3. Lokal fortgeschrittenes, inoperables oder metastasiertes Magen- oder GEJ-Karzinom und histologisch bestätigtes Adenokarzinom 4. Mindestens eine messbare oder nicht messbare Läsion nach RECIST v1.1 gemäß Beurteilung des Prüfarztes 5. Keine vorherige systemische Therapie bei lokal fortgeschrittenem inoperablem oder metastasiertem Magen-/GEJ-Karzinom <p>HINWEIS: Patienten konnten eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie erhalten haben, solange diese abgeschlossen war und seit mindestens sechs Monaten kein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression aufgetreten war.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Die Patienten mussten Tumorgewebe mit einem zugehörigen pathologischen Bericht zur Verfügung stellen können (FFPE-Blöcke oder etwa 15 (≥ 7 sofern MSI/MMR- und HER2-Ergebnisse vorlagen) frisch geschnittene, ungefärbte FFPE-Schnitte). Eine frische Biopsieprobe wurde bevorzugt, wenn dies in der Klinik möglich war. Wenn keine Archivproben zur Verfügung standen, war eine frische Tumorbiopsie zu Beginn der Studie obligatorisch und die Anforderungen an die Schnitte waren die gleichen wie bei archivierten Tumorgeweben. Die PD-L1-Expression wurde zentral bestimmt und Patienten mit auswertbaren PD-L1-Ergebnissen waren teilnahmeberechtigt.</p> <p>7. ECOG PS ≤ 1 innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung</p> <p>8. Adäquate Organfunktion gemessen anhand der folgenden Laborparameter innerhalb von ≤ 7 Tagen vor der Randomisierung:</p> <p>a. Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophile Count, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$, Hämoglobin $\geq 90 \text{ g/l}$ HINWEIS: Patienten durften keine Bluttransfusionen oder Wachstumsfaktorunterstützungen innerhalb von ≤ 14 Tagen vor der Probennahme erhalten haben.</p> <p>b. Serum creatinine $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$</p> <p>c. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN</p> <p>d. Serum Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN (Gesamtbilirubin bei Patienten mit Gilberts Syndrom $< 3 \times$ ULN)</p> <p>e. International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit (oder Prothrombin-Verhältnis) $\leq 1,5 \times$ ULN, außer der Patient erhielt eine antikoagulative Therapie und die PT-Werte befanden sich im vorgesehenen therapeutischen Bereich des Antikoagulanziums</p> <p>f. Aktivierte Partielle Prothrombinzeit $\leq 1,5 \times$ ULN</p> <p>g. Albumin $\geq 3,0 \text{ g/dl}$ oder 30 g/l</p> <p>9. Patienten mit inaktiver/asymptomatischer Träger-, chronischer oder aktiver HBV-Infektion mussten die folgenden Kriterien beim Screening erfüllen: HBV-DNA $< 500 \text{ IU/ml}$ (oder 2500 Kopien/ml). Patienten mit geheimer HCV-Infektion zum Zeitpunkt des Screenings können aufgenommen werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung vorweisen und bereit sein, eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung für die Dauer der Studie und mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis von Tislelizumab oder Placebo und mindestens 180 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapie anzuwenden.</p> <p>11. Nicht sterile Männer mussten bereit sein, eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung für die Dauer der Studie und für mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis von Tislelizumab oder Placebo und mindestens 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. Patienten mit einem Plattenepithelzellkarzinom, einem undifferenzierten oder anderen histologischen Magenkarzinom-Typ 2. Aktive leptomeningeale Erkrankung oder unkontrollierte Hirnmetastasen. Patienten mit unklarem Befund oder mit bestätigten Hirnmetastasen kamen für die Teilnahme in Frage, sofern sie asymptomatisch und radiologisch stabil waren, ohne dass eine Kortikosteroidbehandlung innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung notwendig war. 3. Aktive Autoimmunerkrankungen oder vorherige Autoimmunerkrankungen, die Wiederauftreten können. HINWEIS: Patienten mit den folgenden Erkrankungen wurden nicht ausgeschlossen und konnten mit dem weiteren Screening fortfahren: <ol style="list-style-type: none"> a. Kontrollierter Diabetes mellitus Typ I b. Hypothyreose (sofern diese nur mit Hormonersatztherapie behandelt wurde) c. Kontrollierte Zöliakie d. Hautkrankheiten, die keine systemische Behandlung erforderten (z. B. Vitiligo, Psoriasis, Alopezie) e. Jede andere Krankheit, die ohne äußere Faktoren voraussichtlich nicht wieder aufgetreten wäre 4. Jede aktive bösartige Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung, mit Ausnahme der spezifischen bösartigen Erkrankung, die in dieser Studie untersucht wurde, und jeder lokal wiederkehrende Krebs, der kurativ behandelt wurde (z. B. reseziertes Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächlicher Blasenkrebs, <i>in situ</i> Gebärmutterhals- oder Brustkarzinom)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 5. Unkontrollierbarer Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites, die eine häufige Drainage (mindestens einmal pro Woche) und/oder Diuretika innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung (die zytologische Bestätigung eines Ergusses ist zulässig) erforderten 6. Klinisch signifikante Blutungen (CTCAE \geq Grad 2) aus dem Gastrointestinaltrakt innerhalb von einem Monat vor der Randomisierung 7. Vorgeschichte mit einer Perforation des Magen-Darm-Trakts \geq Grad 2 (CTCAE) und/oder Fisteln (einschließlich einer früheren Magenfisteloperation) innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung 8. Klinisch signifikante Darmobstruktion (CTCAE -Grad \geq 2) 9. Diagnose eines Adenokarzinoms des Magens oder GEJ mit positivem HER2-Status 10. Jede Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg täglich Prednison oder Äquivalent) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung erforderte HINWEIS: Patienten, die gegenwärtig oder in der Vergangenheit gemäß eines der folgenden Steroidschemata behandelt wurden, wurden nicht ausgeschlossen: <ol style="list-style-type: none"> a. Nebennierenersatzsteroid (Dosis \leq 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) b. Topisches, okuläres, intraartikuläres, intranasales oder inhalatives Kortikosteroid mit minimaler systemischer Absorption c. Kurzer Verlauf (\leq 7 Tage) eines prophylaktisch verschriebenen Kortikosteroids (z. B. bei Kontrastmittelallergie oder antiemetische Therapie bei spezifischer Chemotherapie) oder zur Behandlung einer Nicht-Autoimmunerkrankung (z. B. Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, verursacht durch Kontaktallergene) 11. Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung in der Vorgeschichte, einer nicht-infektiösen Pneumonitis oder unkontrollierten Systemerkrankungen, einschließlich Diabetes, Bluthochdruck, Lungenfibrose, akute Lungenerkrankungen, usw. HINWEIS: Patienten mit Strahlenpneumonitis konnten randomisiert werden, wenn die Strahlenpneumonitis als stabil (über die akute Phase hinaus) bestätigt wurde und kein Wiederauftreten zu befürchten war. Patienten mit schwerer, aber stabiler strahleninduzierter Pneumonitis konnten routinemäßigen Lungenfunktionsuntersuchungen unterzogen werden. 12. Patienten mit schweren chronischen oder aktiven Infektionen, die eine systemische antibakterielle, antimykotische oder antivirale Therapie erforderten, einschließlich Tuberkuloseinfektion usw.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Bekannte Anamnese einer Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion</p> <p>14. Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Kardiale Brustschmerzen innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, definiert als mäßige Schmerzen, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken b. Symptomatische Lungenembolie innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung c. Akuter Myokardinfarkt in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung d. Jegliche Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association Klassifikation III oder IV innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung e. Jedes Ereignis einer ventrikulären Arrhythmie mit Schweregrad ≥ 2 innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung f. Jeder zerebrovaskuläre Unfall in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung <p>15. Patienten mit einem Gewichtsverlust von mindestens 20 % innerhalb von 2 Monaten vor der Randomisierung und/oder CTCAE-Grad ≥ 2 Anorexie innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung</p> <p>16. Innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer war, aber mindestens 14 Tage) vor der Randomisierung: jegliche Immuntherapie (z.B. Interleukin, Interferon, Thymoxin, etc.) oder jegliche Prüfpräparate</p> <p>17. Innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung: jegliche chinesische pflanzliche Arzneimittel oder chinesischen Patentarzneimittel, die zur Krebsbekämpfung oder zur Stärkung der Immunsystems eingesetzt wurden</p> <p>18. Palliative Strahlenbehandlung innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung</p> <p>19. Vorherige Therapie mit einem Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2 oder einem anderen Antikörper oder Medikament, das spezifisch auf die Co-Stimulation von T-Zellen oder Checkpoint-Signalwege abzielt</p> <p>20. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, außer wenn der Eingriff minimal-invasiv war (z. B. Einführung eines peripher eingeführten Zentralkatheters</p> <p>21. Vorherige allogene Stammzell- oder Organtransplantation</p> <p>22. Vorherige schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere monoklonale Antikörper oder auf jegliche Bestandteile der Studienmedikation</p> <p>23. Bekannter Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel</p> <p>24. Patienten mit Toxizitäten (als Folge einer früheren Krebstherapie), die sich nicht bis zur Baseline normalisiert oder stabilisiert hatten, mit Ausnahme von Nebenwirkungen, die kein Sicherheitsrisiko darstellten (z. B. Alopezie), spezifische Laboranomalien)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>25. Verabreichung eines Lebendimpfstoffes innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung</p> <p>HINWEIS: Saisonale Grippeimpfstoffe sind im Allgemeinen inaktivierte Impfstoffe und waren erlaubt. Intranasale Impfstoffe sind Lebendimpfstoffe und waren nicht zugelassen.</p> <p>26. Medizinische Grunderkrankungen oder Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit, die nach Ansicht des Prüfarztes ungünstig für die Verabreichung des Studienmedikaments waren oder die Toxizität des Arzneimittels oder der UE beeinflussen könnten; oder Non-Compliance während der Studie nach dem Urteil des Prüfarztes</p> <p>27. Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von weniger als 3 Monaten gemäß dem Urteil des Prüfarztes</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Orte der Studiendurchführung: Diese Studie wurde an 141 Studienzentren in 13 Ländern/Regionen weltweit durchgeführt: China und Taiwan, Japan, Südkorea, das Vereinigte Königreich, Russland, Frankreich, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, Türkei und die USA.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienarm: Tislelizumab + Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tislelizumab wurde mit einer Dosis von 200 mg als i. v.-Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus verabreicht. • Die Wahl der Chemotherapie erfolgte nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Oxaliplatin + Capecitabin: Oxaliplatin wurde i. v. mit einer Dosis von 130 mg/m² KOF an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus verabreicht und Capecitabin zweimal täglich oral mit einer Dosis von 1000 mg/m² KOF konsekutiv für die ersten 14 Tage eines jeden 3-Wochen Zyklus. Die Behandlung mit Oxaliplatin erfolgte für bis zu 6 Zyklen. Die Behandlung mit Capecitabin konnte als Erhaltungstherapie bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder der Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien fortgesetzt werden. Oder ○ Cisplatin + 5-FU: Cisplatin wurde i. v. mit einer Dosis von 80 mg/m² KOF an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus verabreicht und 5-FU mit einer Dosis von 800 mg/m²/Tag von Tag 1 bis Tag 5 eines jeden 3-Wochen-Zyklus jeweils als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden. Die Behandlung mit Cisplatin und 5-FU erfolgte für bis zu 6 Zyklen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienarm: Placebo + Chemotherapie</p> <p>Das Schema der Verabreichung von Placebo + Chemotherapie waren identisch mit der Behandlung im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo wurde als i. v.-Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus verabreicht. • Die Wahl der Chemotherapie erfolgte nach Maßgabe des Arztes und wurde analog zur Behandlung mit Tislelizumab + Chemotherapie verabreicht. <p>Die Behandlung mit Tislelizumab bzw. Placebo wurde bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder der Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien fortgesetzt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, definiert als Zeit ab dem Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes aus beliebiger Ursache, im PD-L1-positiven Analyseset und im ITT-Analyseset <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dokumentation der Progression gemäß RECIST v1.1 oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat, im PD-L1-positiven Analyseset und im ITT-Analyseset beurteilt durch den Prüfarzt • ORR, definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR gemäß RECIST v1.1, beurteilt durch den Prüfarzt • DOR, definiert als Zeit von der ersten ORR gemäß RECIST v1.1 bis zur Zeit der Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat beurteilt durch den Prüfarzt • DCR, CBR und TTR gemäß RECIST v1.1 beurteilt durch den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> ○ DCR definiert als Anteil aller Patienten mit CR, PR und SD ○ CBR definiert als der Anteil aller Patienten mit dauerhafter CR, PR und SD von ≥ 24 Wochen ○ TTR definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Bestimmung eines objektiven Ansprechens • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels der Fragebögen EORTC QLQ-STO22, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L • Sicherheit: Häufigkeit und Schweregrad von UE gemäß NCI-CTCAE v5.0 im Safety-Analyseset <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS nach Folgelinientherapie (PFS2) • Pharmakokinetische Endpunkte von Tislelizumab: Serumkonzentrationen von Tislelizumab

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Immunogenität gegenüber Tislelizumab durch die Bestimmung der Anti-Drug-Antibodies • Bewertung prädiktiver, prognostischer und explorativer Biomarker, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: PD-L1-Expression, EBV-Infektion, MSI-H- oder dMMR-Status, GS, CIN, immunbezogene Genexpressionsprofile, Tumor-infiltrierende Lymphozyten und Tumormutationslast in Tumorgewebe und/oder Blutproben, die vor der Behandlung mit Tislelizumab und/oder bei Progression genommen wurden und der Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die Studienbehandlung, Resistenzmechanismen und/oder dem Krankheitsstatus
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment v2.0: 03.04.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das PFS wurde von den primären Endpunkten zu den sekundären Endpunkten verschoben, da das PFS potenziell einen ungeeigneten Surrogat-Endpunkt darstellt. Das OS ist entsprechend der einzige primäre Endpunkt. • DCR, CBR und TTR wurden von den explorativen Endpunkten zu den sekundären Endpunkten verschoben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung der Stichprobengröße basierte auf der notwendigen Anzahl an Ereignissen, um die Überlegenheit von Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie hinsichtlich des OS im PD-L1-positiven und ITT-Analyseset zu zeigen. Für das OS wurde eine Exponentialverteilung angenommen. Die Analyse des OS im PD-L1-positiven Set erfolgte zuerst und die Analyse im ITT-Analyseset wurde nur durchgeführt, wenn ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie im PD-L1-positiven Analyseset gezeigt werden konnte.</p> <p>Zur weiteren Berechnung wurde angenommen, dass das HR (Tislelizumab + Chemotherapie/Placebo + Chemotherapie) für das OS 0,75 im PD-L1-positiven Analyseset und 0,8 im ITT-Analyseset beträgt. Unter der Annahme einer PD-L1-positiven Prävalenzrate von 50 % ergab sich eine erforderliche Stichprobengröße von 928 Patienten, darunter etwa 464 (d. h. 50 %) PD-L1-positive Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert wurden, um die Anzahl benötigter Ereignisse hinsichtlich des OS in den definierten Zeiträumen zu beobachten. Bei einer angenommenen Abbruchrate von etwa 5 % wurde der Studieneinschluss von etwa 980 Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten geplant. Basierend auf einem einseitigen Typ-I-Fehler von $\alpha = 0,025$ ergab sich eine Teststärke von 80 % im PD-L1-positiven Analyseset und 87 % im ITT-Analyseset.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Fallzahl wurde mit Amendment v2.0 des Studienprotokolls angepasst (siehe Item 3b).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Eine Interimsanalyse des OS sollte bei Erreichen von etwa 70 % der erwarteten Todesfälle in beiden Analysesets erfolgen (PD-L1-positiven Analyseset: 269 Ereignisse, ITT-Analyseset: 538 Ereignisse). Die geschätzte Zeit bis zum Eintreten der Anzahl an Ereignissen für die Interimsanalyse lag bei 30 Monaten.</p> <p>Methodisches Vorgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die O'Brien-Fleming-Grenze, approximiert durch die Hwang-Shih-DeCani-Ausgabefunktion mit einem Gamma-Parameter von -4, wurde verwendet. • Die nicht bindende untere Grenze (Futility) wurde durch die Hwang-Shih-DeCani-Ausgabefunktion mit dem Gamma-Parameter -12 definiert. <p>Therapieabbruch</p> <p>Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation eines Patienten waren unter anderem aber nicht ausschließlich die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung • Schwangerschaft • Jeglicher medizinischer Zustand, bei dem die Sicherheit des Patienten durch das Fortführen der Studienbehandlung gefährdet wäre • Gleichzeitige antineoplastische Therapie (d. h. Chemotherapie, Hormontherapie, Immuntherapie, Standard- oder Prüfpräparate (einschließlich chinesischer pflanzlicher Arzneimittel oder chinesischer Patentarzneimittel) für die Behandlung von Krebs) • Non-Compliance des Patienten: Der Prüfarzt konnte in Rücksprache mit dem medizinischen Monitor bei Patienten mit anhaltender Non-Compliance die Studienmedikation abbrechen <p>Studienabbruch</p> <p>Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie eines Patienten waren unter anderem aber nicht ausschließlich die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Tod • Lost to Follow-Up • Studienabbruch durch den Sponsor z. B. aufgrund des Auftretens oder der Schwere der UE in dieser oder anderen Studien, die auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für Patienten hindeuten, einer unbefriedigenden Patientenrekrutierung oder einer verfügbaren Rollover-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT-Systems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme Tislelizumab + Chemotherapie und Placebo + Chemotherapie aufgeteilt. Folgende Stratifizierungsfaktoren wurden angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region: China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW (USA, Europa, weitere westliche Regionen) • PD-L1-Expression (TAP-Score \geq 5% (Positiv) vs. TAP-Score $<$ 5% (Negativ)) • Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja oder nein) • ICC-Option (Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU) <p>Die Wahl des Chemotherapie-Regimes musste vor der Randomisierung getroffen werden. Ein Wechsel der Chemotherapie während der Studie war nicht gestattet. Die Studienbehandlung musste innerhalb von 3 Tagen nach Randomisierung/Behandlungszuteilung beginnen.</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	<ul style="list-style-type: none"> • Generierung der Randomisierung durch ein zentrales IRT-System • Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war gewährleistet. Die Randomisierungsdaten wurden bis zum Zeitpunkt der Entblindung sicher beim IRT und dem IDMC abgelegt und waren nur autorisiertem Personal zugänglich.
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?	<p>Die Eignung der Patienten zur Studienteilnahme wurde in den Studienzentren geprüft. Bei Eignung wurden die Patienten in das zentrale IRT-System aufgenommen.</p> <p>Nach Unterzeichnung des ICF verwendete das Studienpersonal des Studienzentrums das IRT-System, um dem Patienten eine eindeutige Patientennummer zuzuweisen.</p>
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?	<p>Die Studie war doppelblind hinsichtlich der Verabreichung von Tislelizumab oder Placebo, daher waren:</p> <p>a) Verblindet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verabreichung von Placebo im Placebo + Chemotherapie -Studienarm erfolgte analog zum Verabreichungsschema von Tislelizumab im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm. <p>b) Verblindet</p> <p>c) Verblindet</p> <ul style="list-style-type: none"> • IDMC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlungszuteilung eines Patienten wurde nur in Notfallsituationen entblindet z. B. zur Behandlung von UE gemäß der Beurteilung des Prüfarztes oder bei unerwarteten schwerwiegenden Reaktionen durch den Sponsor.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Administration von Tislelizumab und Placebo erfolgte in identischer Weise durch i. v.-Infusion an Tag 1 eines jeden 3-Wochen-Zyklus.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysesets</p> <ul style="list-style-type: none"> Das ITT-Analyseset umfasste alle randomisierten Patienten. Die Patienten wurden entsprechend der Behandlung analysiert, die ihnen bei der Randomisierung zugewiesen wurde. Das ITT-Analyseset stellte eines der beiden primären Analysesets für die Demografie- und Wirksamkeitsanalysen dar. Das PD-L1-positive Analyseset umfasste alle randomisierten Patienten, deren Tumoren einen TAP-Score $\geq 5\%$ gemessen anhand des VENTANA PD-L1 (SP263) Assays aufwiesen. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Behandlung analysiert, die ihnen bei der Randomisierung zugewiesen wurde. Das PD-L1-positive Analyseset stellte eines der beiden primären Analysesets für die Demografie- und Wirksamkeitsanalysen dar. Das Safety-Analyseset umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und wurde für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte herangezogen. Die Patienten wurden gemäß der Studienbehandlung analysiert, die sie tatsächlich erhalten hatten. Die Patienten wurden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung klassifiziert, wobei diese definiert war als (i) die vorgesehene Behandlung, wenn diese mindestens einmal erhalten wurde, oder (ii) die erste Behandlung, die bei Beginn der Therapie mit der Studienmedikation erhalten wurde, wenn die vorgesehene Behandlung nie erhalten wurde. Jeder Patient wurde ausschließlich einem Studienarm zugeordnet und entsprechend analysiert. Das PD-L1-positive Safety-Analyseset umfasste Patienten im Safety-Analyseset, deren Tumoren einen TAP-Score von $\geq 5\%$ gemessen anhand des VENTANA PD-L1 (SP263) Assays aufwiesen. Das PD-L1-positive Safety-Analyseset wurde für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte bei Patienten mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ herangezogen. Das Pharmakokinetik (PK)-Analyseset umfasste alle Patienten, die gemäß dem Protokoll mindestens eine Dosis Tislelizumab erhielten und für die PK-Daten nach der Verabreichung verfügbar waren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das Anti-Drug-Antikörper (ADA)-Analyseset umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Tislelizumab erhielten und für die sowohl ADA-Baseline-Ergebnisse als auch mindestens ein ADA-Ergebnis nach der Baseline verfügbar waren. <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Das OS im PD-L1-positiven und ITT-Analyseset war der primäre Endpunkt der Studie. Die Analyse des OS im PD-L1-positiven Set erfolgte zuerst und die Analyse im ITT-Analyseset wurde nur durchgeführt, wenn ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber Placebo + Chemotherapie im PD-L1-positiven Analyseset gezeigt werden konnte.</p> <p>Für Patienten, die beim Datenschnitt noch am Leben waren, wurde das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass sie lebten oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Null- und Alternativhypothesen wurden wie folgt definiert:</p> <p style="padding-left: 20px;">H₀: OS in Arm A = OS in Arm B H₁: OS in Arm A ≠ OS in Arm B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das OS wurde im PD-L1-positiven und ITT-Analyseset bei einem einseitigen $\alpha = 0,025$ unter Anwendung einer sequenziellen Testmethode getestet. • Der p-Wert wurde anhand eines Log-Rank-Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung berechnet: Region (Ostasien vs. ROW), PD-L1-Expression (nur im ITT-Analyseset) und Peritonealmetastasen (Ja oder nein). • Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet, und die Ergebnisse wurden für jeden Studienarm in Form einer Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt. • Für jeden Studienarm wurde das mediane OS inklusive des 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode ermittelt und zusätzlich wurden die 25 %- und 75 %- Perzentile angegeben. • Die kumulative Wahrscheinlichkeit des OS nach jeweils 6 Monaten wurde, sofern abschätzbar, für jeden Studienarm berechnet und mit zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. Die KI wurden unter Verwendung der Standardfehler gemäß der Greenwood-Formel berechnet. • Der Behandlungseffekt wurde anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet, mit dem Studienarm als Kovariate und mit der Region, der PD-L1-Expression (nur im ITT-Analyseset) und den Peritonealmetastasen als Stratifizierungsfaktoren. Anhand dieses Modells wurde das HR des OS ermittelt und mit einem zweiseitigen 95 %-KI dargestellt. <p>Zur Bewertung der Robustheit des OS wurden Sensitivitäts- und unterstützende Analysen durchgeführt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unstratifizierte Analyse des OS anhand eines unstratifizierten Cox-Modells, wobei der Behandlungseffekt als HR mit zugehörigem 95 %-KI dargestellt wurde • Analyse des OS mittels stratifiziertem Cox-Modell und Vergleich des OS zwischen den Studienarmen anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests unter Verwendung der Stratifizierungsfaktoren aus dem Electronic Case Report Form (eCRF) • Analyse des OS zur Beurteilung der Proportional-Hazards-Annahme, einschließlich des Schoenfeld-Residualdiagramms und einer zeitabhängigen Kovariate im Cox-Modell • Restricted Mean Survival Time und Max-Combo-Analysen wurden durchgeführt, um mögliche proportionale Hazards Effekte zu berücksichtigen. • Es wurde eine multivariate Analyse des OS unter Berücksichtigung verschiedener Baseline Kovariaten (ECOG-PS, Lebermetastasen, Anzahl der metastasierten Organe, frühere Gastrektomie/Ösophagektomie) mittels eines stratifizierten Cox-Regression-Modells durchgeführt. • Zusätzliche Analyse des OS unter Berücksichtigung der COVID-19-Pandemie durch Zensur der Erhebungszeitpunkte für Patienten, die die Studienbehandlung aus Gründen der COVID-19-Pandemie abbrachen, Medikamente gegen COVID-19 erhielten oder in Zusammenhang mit COVID-19 verstarben <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Erst wenn die Überlegenheit des OS im PD-L1-positiven und ITT-Analyseset nachgewiesen wurde, wurde das einseitige $\alpha = 0,025$ sequenziell auf die Hypothesenprüfung der sekundären Endpunkte in der Reihenfolge PFS und nachfolgend ORR im PD-L1-positiven Analyseset, gefolgt von PFS und nachfolgend ORR im ITT-Analyseset angewendet.</p> <p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das PFS wurde bei der letzten adäquaten Tumorbeurteilung zensiert, wenn eines der folgenden Ereignisse eintrat: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fehlen eines Ereignisses ○ Das Ereignis trat nach der Verabreichung einer neuen Krebstherapie ein ○ Das Ereignis trat nach mindestens zwei konsekutiven fehlenden Tumorbeurteilungen auf • Die für die Hauptanalyse des OS verwendeten Methoden wurden auch für die Analyse des PFS angewandt. • Zur Bewertung der Robustheit des PFS wurden weitere Sensitivitäts- und unterstützende Analysen durchgeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ermittlung des PFS unter Einbezug aller Tumorbeurteilungen bzw. Tod, auch nach mehr als einer fehlenden Visite/Tumorbeurteilung ○ Ermittlung des PFS unter Ausschluss des Starts einer neuen Krebstherapie als Grund zur Zensurierung, d. h. alle Tumorbeurteilungen nach Start einer neuen Krebstherapie einschließlich Krankheitsprogression und Tod wurden zur Ermittlung der PFS herangezogen. <p>ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Unterschied der ORR zwischen den Studienarmen gemäß RECIST v1.1 wurde mit einem CMH-Test adjustiert nach Region, PD-L1-Expression (nur im ITT-Analyseset) und Peritonealmetastasen als Strata im PD-L1-positiven und ITT-Analyseset untersucht. Patienten, bei denen kein Wert nach Baseline vorlag, wurden als Non-Responder gewertet. • Für die ORR wurde als Effektschätzer das OR inklusive zweiseitigem 95 %-KI sowie das 95 %-KI nach Clopper-Pearson berechnet. <p>DOR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die mediane DOR und die kumulative Wahrscheinlichkeit der DOR, die alle 3 Monate geschätzt wurde, wurde anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen für jeden Studienarm berechnet und mit zweiseitigen 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode unter Verwendung der Log-Log-Transformation dargestellt. <p>DCR und CBR</p> <ul style="list-style-type: none"> • DCR und CBR, bewertet durch die Prüfer, wurden methodisch vergleichbar zu der ORR im PD-L1-positiven und ITT-Analyseset analysiert. • Die TTR wurde mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und EQ-5D-5L gemessen und jeweils für das PD-L1-positive und das ITT-Analyseset ausgewertet. • Für alle Fragebögen wurden die Rücklaufquoten und die adjustierten Rücklaufquoten zu jeder Visite dargestellt. Die adjustierte Rücklaufquote wurde definiert als Anteil der Patienten, die den Fragebogen zur jeweiligen Visite ausgefüllt hatten, geteilt durch die Anzahl an Patienten, die sich noch in Behandlung befanden bzw. von denen ein Ausfüllen des Fragebogens erwartet wurde. • Das EORTC QLQ-C30 Scoring erfolgte gemäß dem Handbuch in der dritten Edition.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die abgeleiteten Scores (Funktionsskalen/Symptomskalen/Einzelitems und die Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität) des EORTC QLQ-C30 und die Index- und Symptomskalen/items des EORTC QLQ-STO22 sowie die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wurde für jeden Zyklus unter Verwendung deskriptiver Statistik zusammengefasst. Hierzu wurden die Rohwerte entsprechend dem Entwicklerhandbuch mittels linearer Transformation in eine Skala von 0 – 100 überführt. • Für den EQ-5D-5L wurden die deskriptiven Komponenten je Visite und nach Dimension in einer Ordinalskala und die VAS in einer kontinuierlichen Skala bewertet. Beide wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. • Zu den präspezifizierten PROs gehörten allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität, physische Funktion und Fatigue des EORTC QLQ-C30 sowie Dysphagie/Dynophagie, Schmerzen, obere gastrointestinale Symptome und diätetische Einschränkungen des EORTC QLQ-STO22. Die vorgegebenen Hauptbewertungszyklen waren Zyklus 4 und Zyklus 6 zur Bewertung der kurz- und langfristigen Behandlungseffekte in beiden Studienarmen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Für die Messung der Änderung der PROs zu den Hauptbewertungszyklen im Vergleich zur Baseline wurde ein gemischtes Modell verwendet. Es wurden die LS-Mittelwerte berechnet, wobei der Baselinewert, die Stratifizierungsfaktoren, der Studienarm, die Visite und die Interaktion zwischen Studienarm und Visite als feste Effekte und die Visiten als Messwiederholung durch eine unstrukturierte Kovarianzmatrix berücksichtigt wurden. Es wurden nominale p-Werte berechnet und berichtet. • Die Zeit bis zur klinisch bedeutsamen dauerhaften Verschlechterung wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Eine Verschlechterung wurde nicht als Ereignis gewertet, wenn in der Folge eine Verbesserung auf eine Differenz von weniger als 10 Punkten im Vergleich zur Baseline eintrat. <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten ohne eine klinisch bedeutsame dauerhafte Verschlechterung wurden zum letzten Zeitpunkt der Lebensqualitätserfassung zensiert. ○ Eine nichtparametrische Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um die Wahrscheinlichkeiten der Zeit bis zur Verschlechterung in jeder Gruppe zu schätzen. Der Log-Rank-Test und das HR wurden nur zur Darstellung des Ausmaßes des Behandlungseffekts und zu deskriptiven Zwecken angegeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit</p> <p>Die Sicherheitsdaten wurden durch Überwachung und Aufzeichnung aller unerwünschter Ereignisse klassifiziert nach NCI-CTCAE v5.0 bewertet. Zur Analyse aller Sicherheitsdaten im Safety-Analyseset wurden deskriptive Statistiken (z. B. Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Q1, Q3, Minimum, Maximum für kontinuierliche Variablen; n (%) für kategoriale Variablen) verwendet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um festzustellen, ob der Behandlungseffekt in verschiedenen Subgruppen konsistent war, wurde der Median des OS in jeder Subgruppe zusammen mit den unstratifizierten HR des OS und dem zugehörigen 95 %-KI ermittelt. Folgende Subgruppen wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geografische Region <ul style="list-style-type: none"> ○ Ostasien vs. ROW ○ China (einschließlich Taiwan) vs. Japan und Südkorea vs. ROW • Abstammung • Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (Weiblich vs. männlich) • ECOG-PS (0 vs. 1) • Lebermetastasen • MSI- oder MMR-Status • Vorhandensein von Peritonealmetastasen (Ja vs. nein) • ICC-Option (Oxaliplatin + Capecitabin vs. Cisplatin + 5-FU) • Vorherige Gastrektomie • Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Therapie • Anzahl der Stellen mit Metastasen (0 – 2 vs. ≥ 3) • PD-L1-Expression (< 5 % vs. ≥ 5 %)
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>Studienarm: Tislelizumab + Chemotherapie</p> <p>a) 501 b) 498 c) 501</p> <p>Studienarm: Placebo + Chemotherapie</p> <p>a) 496 b) 494 c) 496</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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. Februar 2023.</p> <p>Studienarm: Tislelizumab + Chemotherapie (n = 501)</p> <p><u>Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Widerruf der Einverständniserklärung (n = 1) • Andere (n = 2) <p><u>Behandlungsabbruch: n = 459</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression (n = 316) <ul style="list-style-type: none"> ○ Radiologisch (n = 279) ○ Klinisch (n = 37) • UE (n = 69) • Widerruf der Einverständniserklärung (n = 46) • Abgeschlossene Chemotherapie (n = 10) • Entscheidung des Arztes (n = 9) • Beginn einer neuen Krebstherapie (n = 4) • Non-Compliance bei der Studienmedikation (n = 1) • Abgeschlossene Behandlung mit Tislelizumab (n = 2) • Andere (n = 2) <ul style="list-style-type: none"> ○ In Zusammenhang mit COVID-19 (n = 1) <p><u>Studienabbruch: n = 395</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod des Patienten (n = 370) • Widerruf der Einverständniserklärung (n = 20) • Lost to Follow-Up (n = 5) <p>Studienarm Placebo + Chemotherapie (n = 496)</p> <p><u>Randomisiert, aber nicht behandelt: n = 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere (n = 2) <p><u>Behandlungsabbruch: n = 470</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression (n = 378) <ul style="list-style-type: none"> ○ Radiologisch (n = 332) ○ Klinisch (n = 46) • UE (n = 28) <ul style="list-style-type: none"> ○ In Zusammenhang mit COVID-19 (n = 1) • Widerruf der Einverständniserklärung (n = 37) • Abgeschlossene Chemotherapie (n = 8) • Entscheidung des Arztes (n = 7) • Beginn einer neuen Krebstherapie (n = 2) • Lost to Follow-Up (n = 5) • Non-Compliance bei der Studienmedikation (n = 3) • Andere (n = 2) <ul style="list-style-type: none"> ○ In Zusammenhang mit COVID-19 (n = 1) <p><u>Studienabbruch: n = 432</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod des Patienten (n = 406) <ul style="list-style-type: none"> ○ In Zusammenhang mit COVID-19 (n = 2) • Widerruf der Einverständniserklärung (n = 16)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Lost to Follow-Up (n = 10)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 13.12.2018 Einschluss des letzten Patienten: 09.02.2021 Primärer Datenschnitt: 28.02.2023 Studienende: 27.08.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 27.08.2024 beendet. Zu diesem Zeitpunkt hat der letzte Patient die Studie abgeschlossen

a: nach CONSORT 2010.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

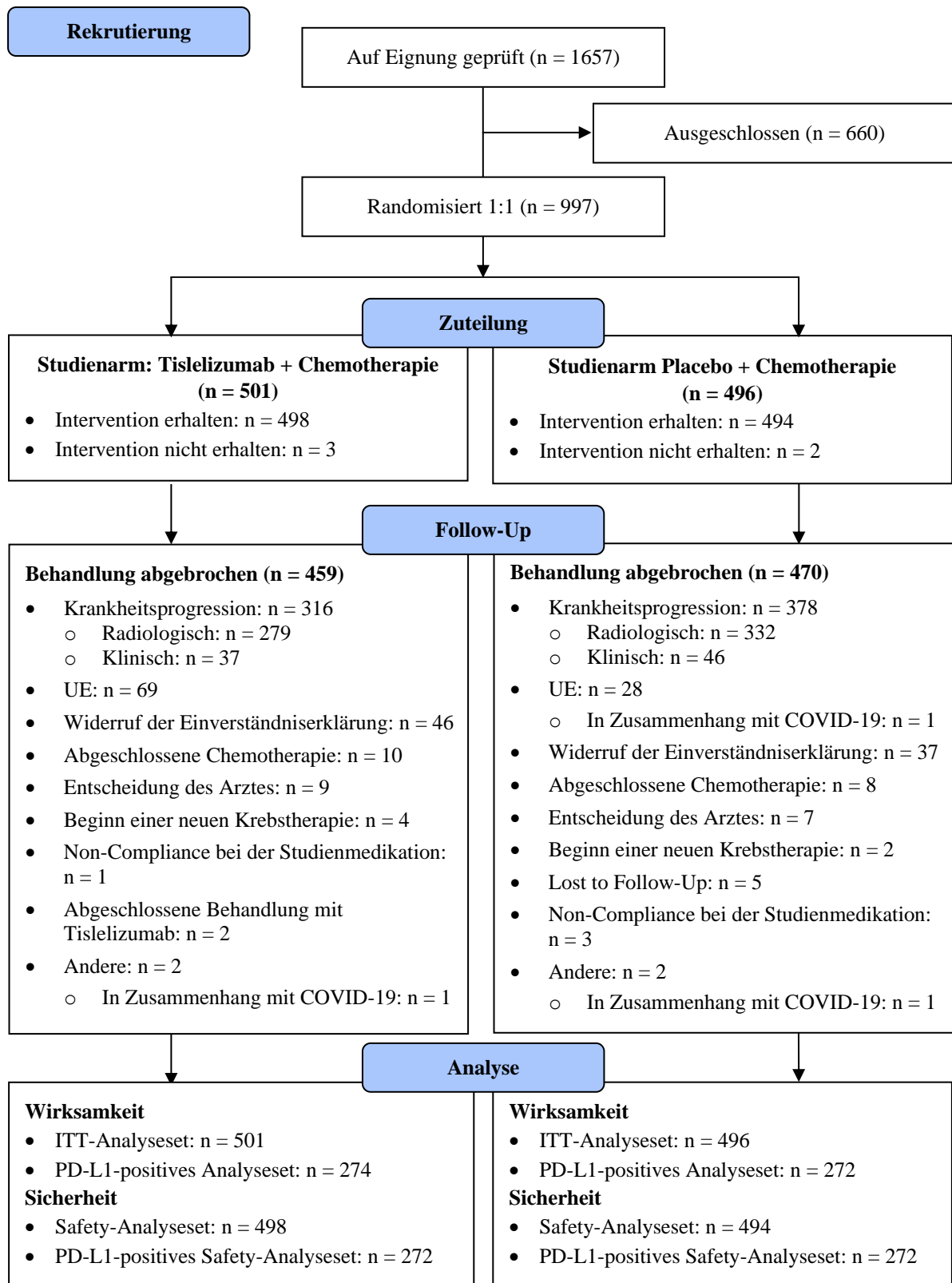


Abbildung 4-34: Patientenfluss der Studie RATIONALE 305 (NCT03777657)

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 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RATIONALE 305

Studie: RATIONALE 305

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbereich	B
Statistischer Analyseplan	C
Die jeweils herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 4.3.1.4 referenziert.	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Studie war doppelblind hinsichtlich der Gabe von Tislelizumab oder Placebo. 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 entblindet z. B. zur Behandlung von UE gemäß der Beurteilung des Prüfarztes oder bei unerwarteten schwerwiegenden Reaktionen durch den Sponsor. Eine Verblindung erfolgte auch hinsichtlich des PD-L1-Status. Ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) führte die regelmäßige Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit in der Studie durch.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Die Studie war doppelblind hinsichtlich der Gabe von Tislelizumab oder Placebo. 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 entblindet z. B. zur Behandlung von UE gemäß der Beurteilung des Prüfarztes oder bei unerwarteten schwerwiegenden Reaktionen durch den Sponsor. Eine Verblindung erfolgte auch hinsichtlich des PD-L1-Status. Ein IDMC führte die regelmäßige Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit in der Studie durch.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte 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.

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 gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte und 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) und dem PD-L1-Status verblindet. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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 gab 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 gab 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 OS handelt es sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt. Das OS wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt OS 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: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

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

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 gab 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 gab 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 PFS 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 PFS wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt PFS 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

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

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 gab 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 gab 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 Tumorprogression wurde anhand bildgebender Verfahren festgestellt und das Ansprechen anhand der RECIST v1.1 Kriterien beurteilt. Es handelt sich hierbei um objektiv messbare Kriterien. Die ORR wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt ORR 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, kontrollierte, 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 gab 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 gab 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 EQ-5D VAS wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet. Zusätzlich wurde post hoc eine Responderanalyse gemäß den Kriterien des G-BA durchgeführt. Bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen eines erhöhten Verzerrungspotenzials. 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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 gab 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 gab 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 präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet. Zusätzlich wurde post hoc eine Responderanalyse gemäß den Kriterien des G-BA durchgeführt. Bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen eines erhöhten Verzerrungspotenzials. 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-STO22**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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 gab 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 gab 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-STO22 wurde im präspezifizierten PD-L1-positiven Analyseset ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet. Zusätzlich wurde post hoc eine Responderanalyse gemäß den Kriterien des G-BA durchgeführt. Bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen eines erhöhten Verzerrungspotenzials. Auch sonstige, endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Quellen: A, B, C

 Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, 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

 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.

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 gab 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 gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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 |
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> 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 PD-L1-positiven Safety-Analyseset, welches alle randomisierten, PD-L1-positiven 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. Die Endpunkte zur Erhebung der Sicherheit wurden nach der präspezifizierten Vorgabe des SAP/CSP ausgewertet. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Analysen post hoc definiert und ausgewertet. Bezüglich der ergebnisunabhängigen Berichterstattung ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen eines erhöhten Verzerrungspotenzials. 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.

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: endpunktübergreifend; 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 305

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