

Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie)

Addendum zum Projekt A24-128
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-63

Version: 1.0

Stand: 28.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2020

DOI: 10.60584/A25-63

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie) – Addendum zum Projekt A24-128

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.05.2025

Interne Projektnummer

A25-63

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-63>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie); Addendum zum Projekt A24-128 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-63>.

Schlagwörter

Tislelizumab, Karzinom – Nicht kleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03358875

Keywords

Tislelizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03358875

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten	3
2.2 Nachgereichte Informationen zu fehlenden Werten für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	4
2.3 Nachgereichte Informationen zu immunvermittelten UEs	4
2.4 Verzerrungspotenzial.....	6
2.5 Ergebnisse	7
2.5.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	10
2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
2.6.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	11
2.7 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	15
2.8 Zusammenfassung.....	16
3 Literatur	18
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	19
A.1 Morbidität.....	19
A.1.1 Alopezie (EORTC QLQ-LC13).....	19
Anhang B Ergänzend dargestellte Kaplan-Meier-Kurven	20
B.1 Morbidität.....	20
B.1.1 EORTC QLQ-C30	20
B.1.2 EORTC QLQ-LC13	24
B.1.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	28
B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel.....	8
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel	12
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tislelizumab im Vergleich mit Docetaxel.....	15
Tabelle 4: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	19
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	20
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	20
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	21
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	21
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	22
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	22
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	23
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	23
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	24
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	24
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	25

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hämoptoe (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	25
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	26
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	26
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Andere) (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	27
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	27
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	28
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	28
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	29
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	29
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	30
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	30
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)	31

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024) 31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.05.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-128 (Tislelizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) [2-4] vorgelegten Informationen bzw. Auswertungen zur Studie RATIONALE 303 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5] zu folgenden Endpunkten:

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (QLQ-LC13): Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
- EQ-5D visuelle Analogskala (VAS): Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte; Angaben zu fehlenden Werten / niedrigen Rücklaufquoten zu Baseline
- immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UEs) (Gesamtrate, schwere immunvermittelte UEs [Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3], schwerwiegende immunvermittelte UEs)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Tislelizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Therapie wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) RATIONALE 303 herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der RCT RATIONALE 303 und der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation mit Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Expression $\leq 1\%$ findet sich in der Dossierbewertung A24-128 [1].

Für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), des Gesundheitszustandes (erhoben mittels EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) lagen basierend auf den Angaben im Dossier des pU für die Dossierbewertung A24-128 [1] keine geeigneten Daten vor. Dies war darin begründet, dass für diese Endpunkte die Beobachtungsdauer sehr stark verkürzt sowie zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlich war und die vom pU vorgelegten Auswertungen vor diesem Hintergrund nicht geeignet waren. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), dessen Erhebung in der Studie nachträglich mit Protokoll Amendment 1 vom 14.02.2018 eingeführt wurde, lag zudem eine Unsicherheit dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten aufgrund der späteren Einführung fehlende Werte vorlagen.

Darüber hinaus lagen zu immunvermittelten UEs im Dossier des pU für die Dossierbewertung A24-128 keine geeigneten Daten vor, da ausschließlich eine Auswahl an Ereignissen eingeschlossen wurde, die bestimmte Bedingungen erfüllen (insbesondere Behandlungsbedürftigkeit bzw. Einschätzung eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt bzw. weiterer Reviewer).

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [2] hat der pU Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgereicht, und für den Endpunkt Gesundheitszustand zusätzlich Informationen dazu, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der späteren Einführung des Endpunkts fehlende Werte vorlagen [3].

Im Nachgang der mündlichen Anhörung [6] hat der pU zudem Informationen zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen der immunvermittelten UEs vorgelegt [4]. Weitere Analysen zu immunvermittelten UEs wurden vom pU im Nachgang der mündlichen Anhörung nicht übermittelt.

Nachfolgend werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen und Informationen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier bewertet.

2.1 Nachgereichte Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten

Wie in der Dossierbewertung A24-128 [1] beschrieben, liegen für die patientenberichteten Endpunkte durch die Verknüpfung der Beobachtungsdauer an die Behandlungsdauer gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzte Beobachtungsdauern, sowie deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen vor. Die mediane Beobachtungsdauer für Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität betrug dabei im Interventionsarm 3,7 Monate (1. bis 3. Quartil: 1,9 bis 9,9 Monate) und im Vergleichsarm 2,1 Monate (1. bis 3. Quartil: 0,8 bis 4,2 Monate). Für den Gesundheitszustand liegen sogar noch stärker verkürzte Beobachtungen vor (im Median 2,3 vs. 1,4 Monate). Weiterhin fallen die Rückläufe der Fragebogen im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungszeitpunkten (ersten 3 Monate) stark sowie zwischen den Studienarmen stark differenziell ab. So standen bezogen auf die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten in der Studie nach 12 Wochen im Interventionsarm noch etwa 69 % unter Beobachtung, während im Vergleichsarm nur noch etwa 51 % beobachtet wurden. Diese Werte sanken bis Woche 24 auf etwa 51 % vs. 23 %. Im Dossier legte der pU für die patientenberichteten Endpunkte Responderanalysen zur Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung vor, sowie supportiv stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn. Aufgrund der stark verkürzten Beobachtungsdauer sowie der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden diese Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, und es wurde in der Dossierbewertung darauf verwiesen, dass Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorzulegen sind. Mit seiner Stellungnahme hat der pU diese Auswertungen nachgereicht.

Kaplan-Meier-Kurven zu den vom pU nachgereichten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sind in Anhang A und Anhang B dargestellt. Aus den nachgelieferten Daten geht hervor, dass zu Monat 6 (bzw. Woche 24) für den Großteil der Endpunkte im Vergleichsarm nur noch ≤ 10 Patientinnen und Patienten unter Beobachtung stehen. Darüber hinaus treten auch bei Betrachtung der erstmaligen Verschlechterung bereits in den ersten 2,5 Monaten nach Beobachtungsbeginn Zensierungen in erheblichem Maße auf. Unterschiede in den auftretenden Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich für die meisten Endpunkte jedoch erst nach Monat 3 und sind damit potenziell im hohen Maße durch diese Zensierungen beeinflusst. Dies ist insbesondere bei den Kaplan-Meier-Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ersichtlich (siehe Abbildung 20 – Abbildung 25). Aufgrund dieser großen Unsicherheiten sind die vom pU nachgereichten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar. Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), die für die

Nutzenbewertung herangezogen werden, da hier die Aufteilung der Kaplan-Meier-Kurven unmittelbar nach Studienbeginn erfolgt und ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Kurven erkennbar ist (siehe Abbildung 1).

Die Ergebnisse zum Endpunkt Alopezie werden in Abschnitt 2.5 dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zu den weiteren patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), des Gesundheitszustands (erhoben mittels EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen für die Nutzenbewertung aus den dargelegten Gründen keine geeigneten Daten vor.

2.2 Nachgereichte Informationen zu fehlenden Werten für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Wie in der Dossierbewertung A24-128 [1] beschrieben zeigten sich für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bereits zu Studienbeginn geringe Rückläufe (77 % im Interventionsarm und 67 % im Vergleichsarm) und zur 1. Folgeerhebung bereits < 70 % über beide Studienarme. Wie in der Dossierbewertung beschrieben, war dies teilweise darauf zurückzuführen, dass die Erhebung der EQ-5D VAS erst ab der Aufnahme des Endpunkts in die Studie durch das Protokoll Amendment 1 vom 14.02.2018 erfolgte. Im Dossier lagen jedoch keine Angaben dazu vor, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation der Studie RATIONALE 303 aus diesem Grund keine Erhebung zu Studienbeginn vorlag. Mit seiner Stellungnahme hat der pU hierzu Informationen nachgereicht. Daraus geht hervor, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten ohne Wert zu Baseline oder Post-Baseline vor Protokoll Amendment 1 randomisiert wurde und aus diesem Grund in den Auswertungen nicht berücksichtigt wurde (46 von 49 der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 31 von 34 im Vergleichsarm). Für den überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten (21,5 % im Interventionsarm und 30,1 % im Vergleichsarm) können die Werte damit als zufällig fehlend angesehen werden (missing completely at random). Unabhängig davon bestehen jedoch für die vom pU nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Gesundheitszustand aufgrund der extrem verkürzten sowie zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer die bereits übergeordnet für die patientenberichteten Endpunkte beschriebenen Unsicherheiten, sodass sie in der vorliegenden Datensituation für die Bewertung nicht geeignet sind (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.1).

2.3 Nachgereichte Informationen zu immunvermittelten UEs

Der pU legte in Modul 4 D des Dossiers [5] Analysen zu immunvermittelten UEs vor, die im Rahmen der Studie als UEs von besonderem Interesse erhoben wurden. Grundsätzlich war die Erhebung von immunvermittelten UEs in der Studie RATIONALE 303 gemäß Studienplanung zwar prädefiniert und erfolgte auf Basis einer Sammlung von bevorzugten Begriffen (PTs) nach

dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), die nach Angaben in den Studienunterlagen auf Basis einer Recherche zu bekannten immunvermittelten UEs vergleichbarer Wirkstoffe sowie einer Literaturrecherche zusammengestellt wurden. Allerdings wurden nicht alle Ereignisse als immunvermittelte UEs gewertet, sondern nur eine Auswahl bei Erfüllen bestimmter Bedingungen. Die Bedingungen für die Berücksichtigung der Ereignisse als immunvermittelt waren dabei der Ausschluss alternativer Ursachen für das potenziell immunvermittelte Ereignis durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt, die Behandlung mit einer bestimmten Therapie (z. B. mit Kortikosteroiden) und die abschließende Bewertung innerhalb eines „Medical Review“ durch 2 unabhängige Personen. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet immunvermittelte UEs vollumfänglich abzubilden.

Wie in der Dossierbewertung [1] beschrieben wären für die Nutzenbewertung Auswertungen auf Basis der PT-Sammlung erforderlich, in denen nicht ausschließlich eine Auswahl der PTs eingeschlossen wird, die bestimmten Bedingungen erfüllen, sondern alle PTs unabhängig von der Einschätzung eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation durch den Prüfarzt oder die Prüffärztin bzw. weiterer Reviewer oder einer Behandlungsbedürftigkeit. Solche Auswertungen lagen im Dossier des pU jedoch nicht vor und wurden vom pU auch mit seiner Stellungnahme nicht vorgelegt. In seiner Stellungnahme ist der pU nicht darauf eingegangen, warum diese Analysen nicht übermittelt wurden. Auch in der mündlichen Anhörung lieferte der pU auf Nachfrage keine Begründung, weshalb er keine Analysen unter Berücksichtigung aller potenziell immunvermittelten Ereignisse vorgelegt hat, sondern verwies lediglich auf verschiedene Bewertungsansätze, die zum Teil nach Abstimmung mit der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) durchgeführt worden seien [6]. Darüber hinaus hat der pU zugesagt, im Nachgang der mündlichen Anhörung zu prüfen, ob entsprechende Analysen möglich seien.

Im Nachgang der mündlichen Anhörung hat der pU jedoch keine Auswertungen zu immunvermittelten UEs übermittelt, sondern lediglich weitere Informationen zu den im Zulassungsverfahren bzw. im Dossier vorgelegten Analysen [4].

Der pU beschreibt in dieser Nachreichung, dass die gemäß Studienplanung ursprünglich vorgesehene „Adjudikationsmethode“ zur Erfassung von Ereignissen zu immunvermittelten UEs in enger Absprache mit der EMA weiterentwickelt worden sei. Dies führte nach Angabe des pU zur Verwendung einer „programmatischen Methodik“, die von der EMA befürwortet worden sei. In diesem Ansatz werde nach Angabe des pU eine prädefinierte Liste potenzieller immunvermittelter PTs in einen engen und weiten Geltungsbereich aufgeteilt. Für PTs im engen Geltungsbereich sei der immunvermittelte Ursprung eindeutig und Ereignisse in diese PTs werden daher immer als immunvermittelte UEs klassifiziert. Für PTs im weiten Geltungsbereich basiere die Einstufung von Ereignissen als immunvermittelte UEs auf

folgenden zusätzlichen Kriterien: Behandlung mit systemischen Steroiden oder anderen Immunsuppressiva; Behandlung schilddrüsen-bezogener Ereignisse mit entsprechender Therapie; Behandlung diabetesbedingter Ereignisse mit Insulin; Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes, dass ein Ereignis ein immunvermitteltes UE ist; Beurteilung der Prüferärztin oder des Prüferarztes hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs mit der Studienmedikation; Maßnahmen wie Unterbrechung oder Absetzung der Studienmedikation.

Der pU gibt im Rahmen der Nachreichung an, dass die im Dossier vorgelegten Auswertungen zu immunvermittelten UEs nicht auf der gemäß Studienplanung ursprünglich vorgesehenen „Adjudikationsmethode“ basieren, sondern auf der zuvor beschriebenen „programmatischen Methodik“. Aus seiner Sicht bilden diese Auswertungen die verfügbaren Daten sachgerecht ab. Weitere post hoc Analysen können dem G-BA nach Angabe des pU gegenwärtig nicht zur Verfügung gestellt werden.

Bei den Auswertungen der immunvermittelten UEs basierend auf der vom pU beschriebenen „programmatischen Methodik“ werden ebenso wie in den Auswertungen basierend auf der „Adjudikationsmethode“ nicht alle potenziell immunvermittelten Ereignisse unabhängig von der Einschätzung eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation durch den Prüferarzt oder die Prüferärztin oder einer Behandlungsbedürftigkeit berücksichtigt. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass Auswertungen mittels verschiedener Bewertungsansätze anhand der erhobenen Daten offenbar möglich sind, bleibt weiterhin unklar, warum der pU für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Analysen auf Basis von post hoc Analysen zu allen potenziell immunvermittelten UEs ohne vorab durchgeführte Selektionsschritte zur Verfügung stellen kann.

Da der pU keine Auswertungen unter Berücksichtigung aller potenziell immunvermittelten Ereignisse nachgereicht hat, liegen für die Nutzenbewertung immunvermittelten UEs, einschließlich schwerer immunvermittelter UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie schwerwiegender immunvermittelter UEs, weiterhin keine geeigneten Daten vor.

2.4 Verzerrungspotenzial

In der Dossierbewertung A24-128 [1] wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13) wird zunächst als hoch eingestuft. Diese Einschätzung basiert zum einen auf einer fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und zum anderen auf einer unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung und stark sinkendem und zwischen den Behandlungsarmen stark differenziellem Rücklauf des Fragebogens. Für die Ergebnisse dieses Endpunkts ist trotz eines hohen Verzerrungspotenzials aufgrund der Größe der Effekte und dem frühen Auftreten der

Ereignisse im zeitlichen Verlauf (siehe Abbildung 1 in Anhang A.1.1) jedoch von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Für die weiteren Endpunkte der Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sowie immunvermittelte UEs liegen keine geeigneten Daten vor. Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die zugehörigen Ergebnisse.

2.5 Ergebnisse

Die Ergebnisse für die Endpunkte zu Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie immunvermittelten UEs aus der Studie RATIONALE 303 sind in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13) sind in Anhang A dargestellt. Für alle weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die Kaplan-Meier-Kurven ergänzend in Anhang B dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
RATIONALE 303					
Morbidität					
Symptomatik (Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b)					
EORTC QLQ-C30					keine geeigneten Daten ^c
EORTC QLQ-LC13					
Alopezie	214	n. e. [33,1; n. b.] 34 (15,9)	103	0,8 [0,8; 1,4] 67 (65,0)	0,09 [0,06; 0,14]; < 0,001
Husten, Dysphagie, Dyspnoe, Hämoptye, Schmerzen (Arm / Schulter; Brust; Andere), periphere Neuropathie, Mundschmerzen					keine geeigneten Daten ^c
Gesundheitszustand (Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
EQ-5D VAS					keine geeigneten Daten ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e					keine geeigneten Daten ^c
Nebenwirkungen					
immunvermittelte UEs					keine geeigneten Daten ^f
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), und Therapielinie (Zweite vs. dritte Therapielinie) b. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). c. zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.1 d. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). e. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). f. zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Alopezie des EORTC QLQ-LC13 maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)

Alopezie

Für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Husten, Dysphagie, Dyspnoe, Hämoptoe, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Brust), Schmerzen (Andere), periphere Neuropathie und Mundschmerzen

Für die Endpunkte Husten, Dysphagie, Dyspnoe, Hämoptoe, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (Brust), Schmerzen (Andere), periphere Neuropathie und Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Immunvermittelte UEs

Für immunvermittelte UEs liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.5.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe Dossierbewertung A24-128 [1])

- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Subgruppenanalysen für diese Merkmale waren gemäß Studienplanung für das Gesamtüberleben präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

Darüber hinaus wurde zu den vorangegangenen Therapien im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Dossierbewertung A24-128 [1] durch den G-BA darauf hingewiesen, dass Subgruppenanalysen nach der Anzahl der vorangegangenen Therapien dargelegt werden sollen, um einen potenziellen Effekt bei Patientinnen und Patienten mit einer unterschiedlichen Anzahl zu untersuchen. Für die Studie RATIONALE 303 lagen hierzu Subgruppenanalysen zu Patientinnen und Patienten vor, die sich während der Studie in der 2. bzw. in der 3. Therapielinie befanden. Für dieses Merkmal ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik ebenfalls keine Effektmodifikationen.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.5 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 2).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den Endpunkt Alopezie, erhoben mittels EORTC QLQ-LC13, liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel
(mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	15,4 vs. 11,7 Monate HR: 0,79 [0,61; 1,03]; p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC-QLQ C30)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC-QLQ LC13)		
Alopezie	n. e. vs. 0,8 Monate HR: 0,09 [0,06; 0,14]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Husten, Dysphagie, Dyspnoe, Hämoptoe, Schmerzen (Arm / Schulter; Brust; Andere), periphere Neuropathie, Mundschmerzen	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ C30	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	22,4 vs. n. e. Monate HR: 0,87 [0,55; 1,37]; p = 0,549	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	16,4 vs. 0,3 Monate HR: 0,25 [0,18; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,59 [0,29; 1,19]; p = 0,134	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs	keine geeigneten Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel
(mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	14,5 vs. 2,1 Monate HR: 0,46 [0,32; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Asthenie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,50 [0,28; 0,87]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Schlaflosigkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,36 [0,15; 0,83]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Alopezie (UEs)	n. e. vs. 1,6 Monate HR: 0,01 [0,003; 0,05]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,87 [1,00; 8,21] HR: 0,34 [0,12; 1,00] ^e ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^f , Ausmaß: gering ^g
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) darin enthalten: Neutropenie (schwere UEs)	n. e. vs. 4,6 Monate HR: 0,09 [0,05; 0,17]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis n. e. vs. n. e. HR: 0,03 [0,01; 0,12]; p < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Leukopenie (schwere UEs) Febrile Neutropenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. RR: 0,03 [0,004; 0,20]; p < 0,001 n. e. vs. n. e. RR: 0,01 [0,001; 0,23]; p < 0,001	

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel
(mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Untersuchungen (schwere UEs) darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs) Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,13 [0,07; 0,24]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis n. e. vs. n. e. HR: 0,01 [0,002; 0,10]; p < 0,001 n. e. vs. n. e. HR: 0,02 [0,002; 0,11]; p < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,19; 0,74]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,45 [0,21; 0,96]; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.1 d. zur Begründung siehe Abschnitt 2.3 e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. g. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analog-Skala		

2.7 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tislelizumab im Vergleich mit Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Alopezie (EORTC QLQ-LC13): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs, darin enthalten: Neutropenie [schwere UEs], Leukopenie [schwere UEs], Febrile Neutropenie [schwere UEs]): Hinweis für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Untersuchungen (schwere UEs, darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt [schwere UEs], Leukozytenzahl erniedrigt [schwere UEs]): Hinweis für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Asthenie (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Schlaflosigkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Alopezie (UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–
Für weitere Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie immunvermittelte UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich mehrere positive und ein negativer Effekt von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Endpunkten der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen. Vorteile zeigen sich dabei insbesondere bei den schweren UEs, zum Teil in erheblichem

Ausmaß. Darüber hinaus zeigen sich sowohl in den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen als auch in den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen Vorteile bei der Alopezie. Zu weiteren Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen allerdings weiterhin keine geeigneten Daten vor. Ebenfalls fehlen weiterhin geeignete Daten zu immunvermittelten UEs. Zwar werden keine Nachteile in einem Ausmaß erwartet, welche die positiven Effekte vollständig infrage stellen, jedoch lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens aufgrund der Unsicherheiten bzw. der fehlenden Daten zu weiteren Endpunkten nicht quantifizieren.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinhaltiger Therapie mit PD-L1-negativen Tumoren (PD-L1-Expression $< 1\%$) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinhaltiger Therapie mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expression $\geq 1\%$) liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expression $\geq 1\%$) nicht belegt.

2.8 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Tislelizumab aus der Dossierbewertung A24-128 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Tislelizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-128 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie; zudem sollen Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben ^b	▪ Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) - oder ▪ Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) - oder ▪ Nivolumab - oder ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [TPS ≥ 1 %]) - oder ▪ Atezolizumab - oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	▪ Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren^c: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^d ▪ Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren^e: Zusatznutzen nicht belegt

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

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, HER-2, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt.

c. PD-L1-Expression < 1 %

d. In die Studie RATIONALE 303 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. Darüber hinaus wurden in die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten in der 2. bzw. 3. Therapielinie eingeschlossen sowie Patientinnen und Patienten die keine zielgerichtete Therapien gegen EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC erhalten haben. Daher bleibt ebenfalls unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten ab der 4. Therapielinie sowie Patientinnen und Patienten die bereits zielgerichtete Therapien gegen EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC erhalten haben, übertragbar sind.

e. PD-L1-Expression ≥ 1 %

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER-2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal-epithelial Transition Factor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: Proto-Onkogen Tyrosin-Protein Kinase 1; TPS: Tumour Proportion Score

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-128>.
2. BeiGene Germany. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1968: Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1118/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. BeiGene Germany. Anlage zur Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1968: Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [unveröffentlicht]. 2025.
4. BeiGene Germany. Anlage zur Stellungnahme (Nachreichung nach mündlicher Anhörung) zum IQWiG-Bericht Nr. 1968: Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1118/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. BeiGene Germany. Tislelizumab (Tevimbra); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1118/#dossier>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tislelizumab (D-1126, D-1127, D-1128): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1118/2025-05-05_Wortprotokoll_Tislelizumab_D-1128.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Morbidität

A.1.1 Alopecie (EORTC QLQ-LC13)

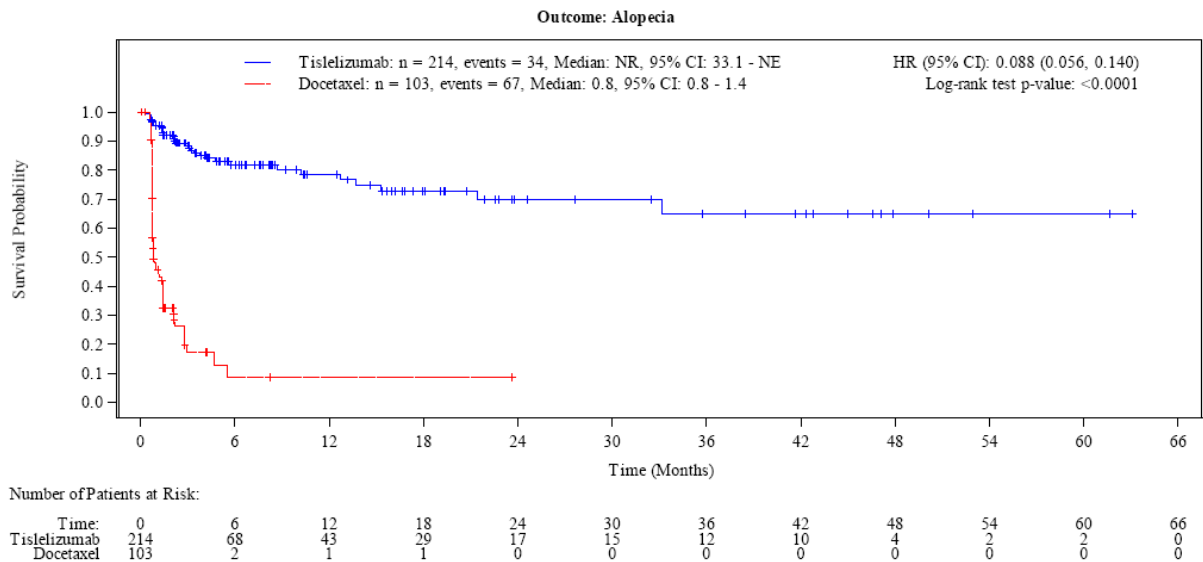


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopecie (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression < 1 %), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

Anhang B Ergänzend dargestellte Kaplan-Meier-Kurven

B.1 Morbidität

B.1.1 EORTC QLQ-C30

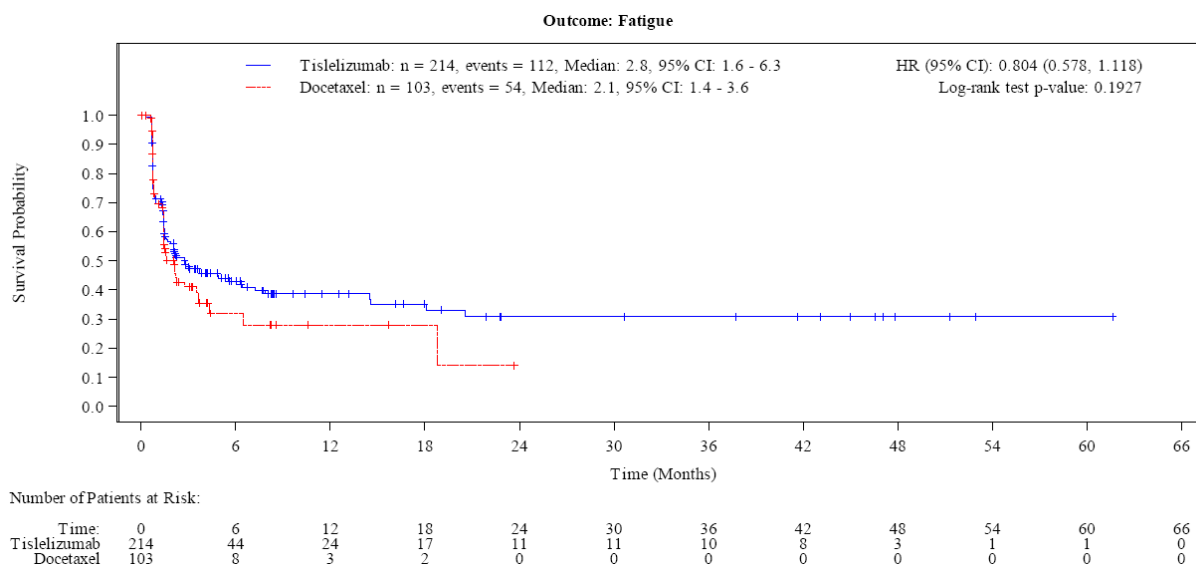


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

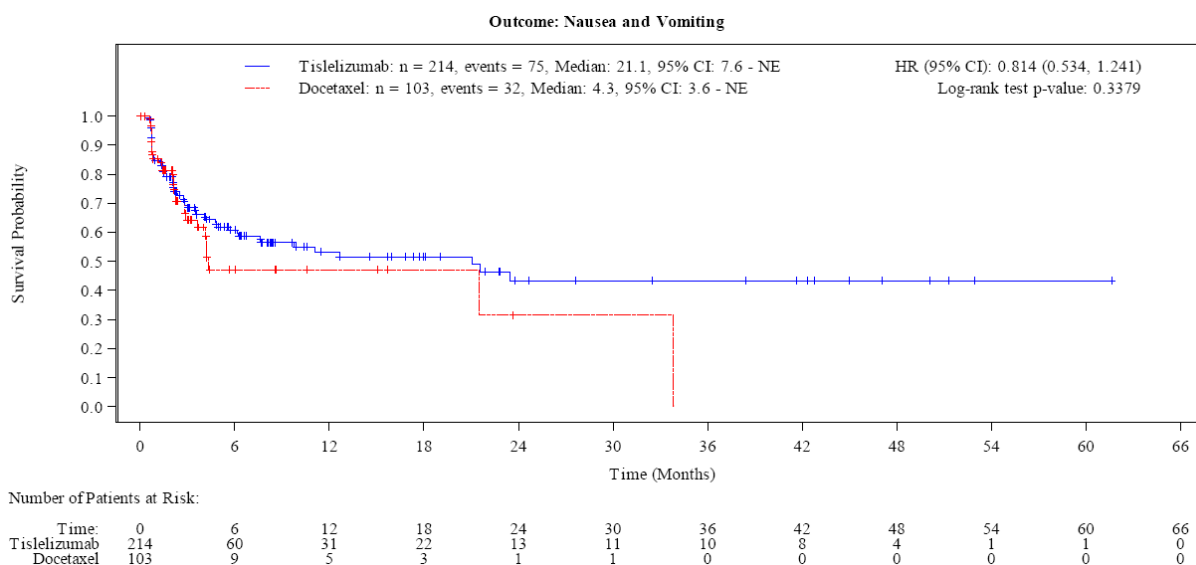


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

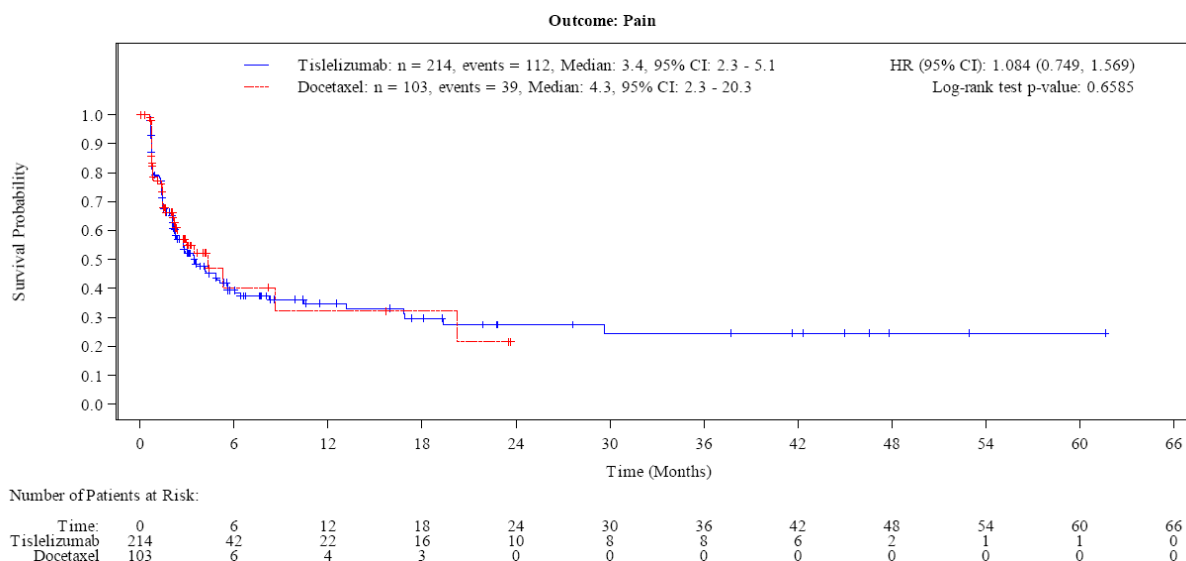


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

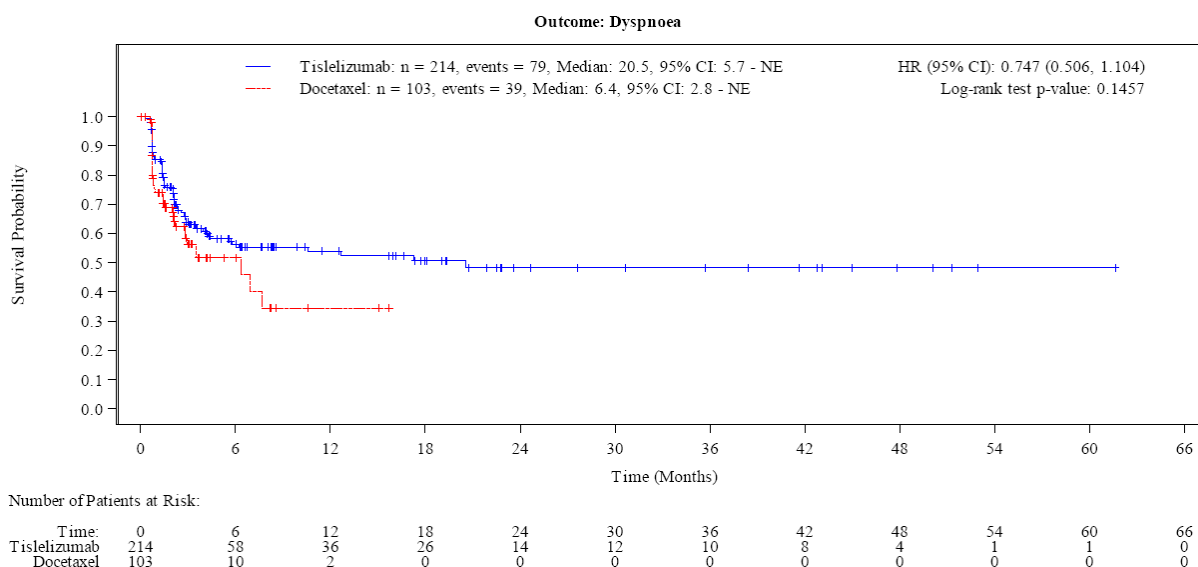


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

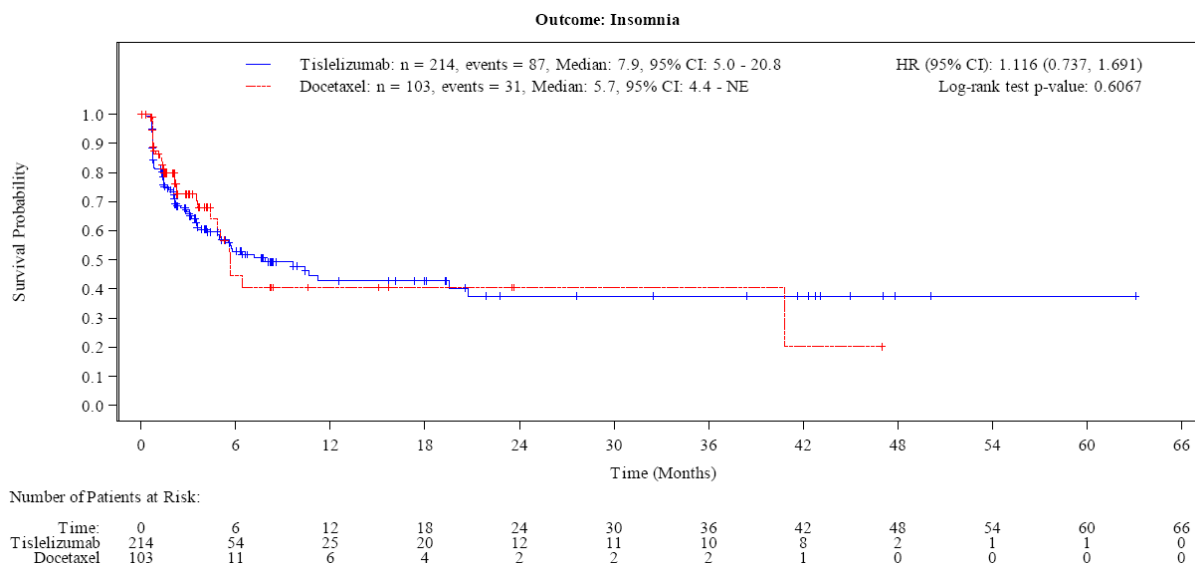


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

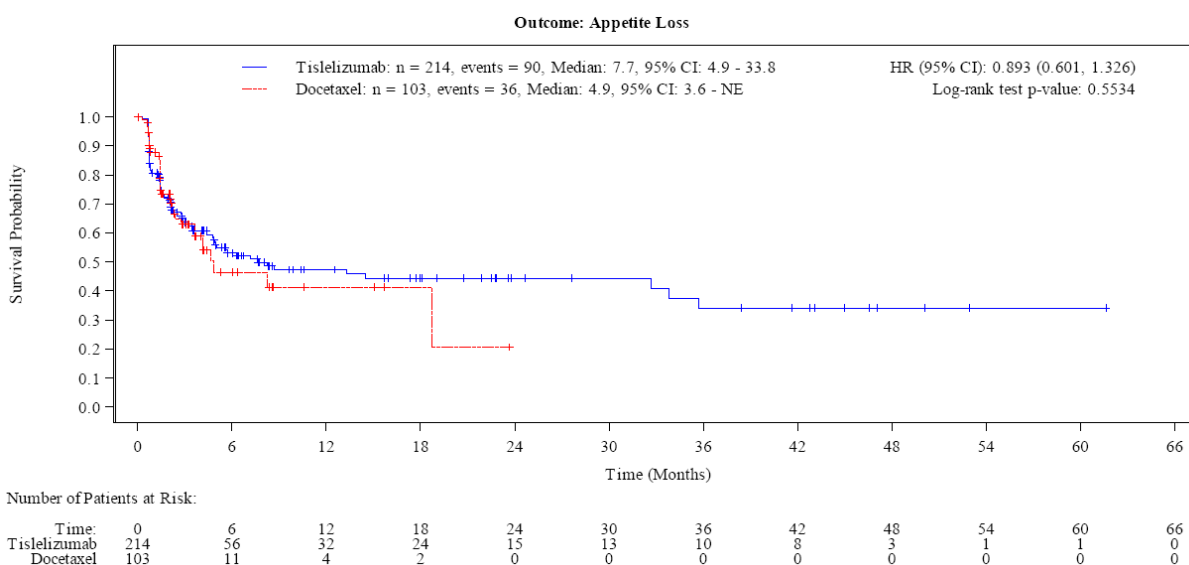


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

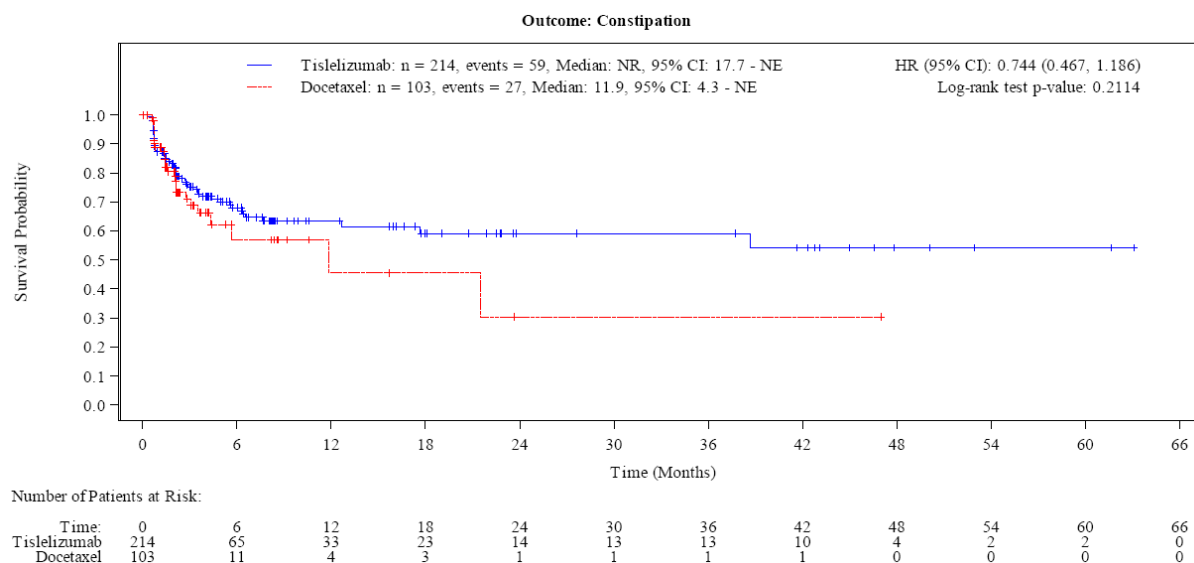


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

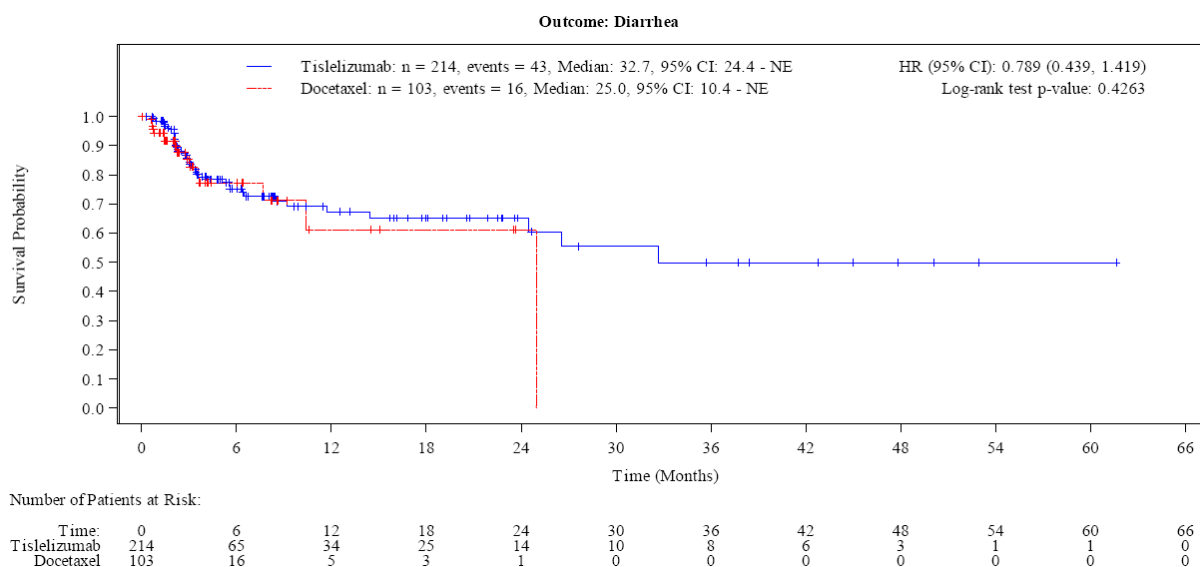


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

B.1.2 EORTC QLQ-LC13

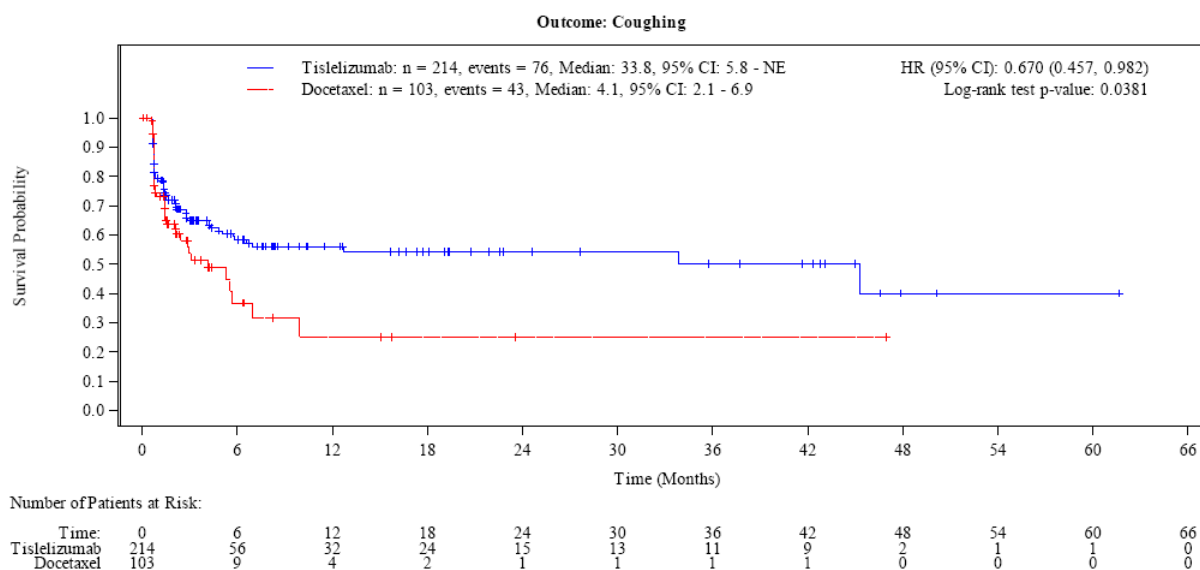


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

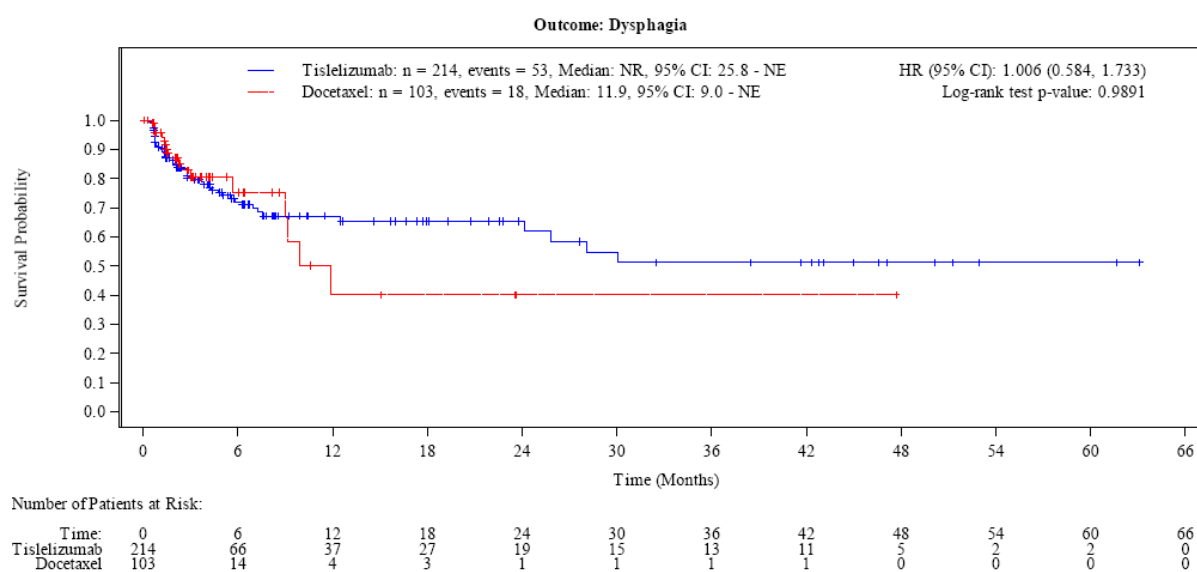


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

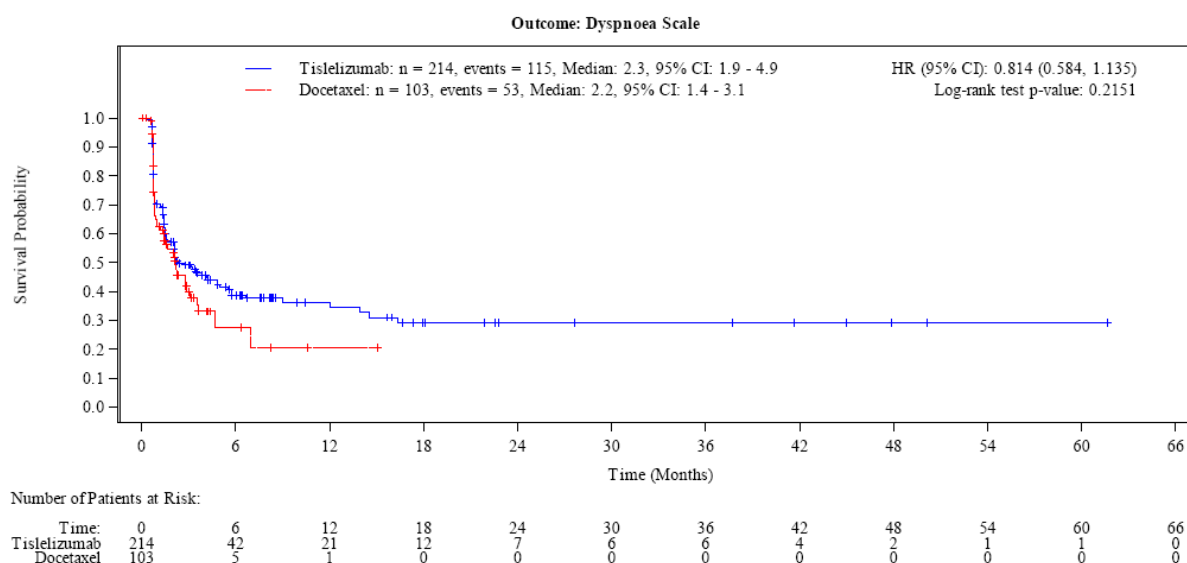


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

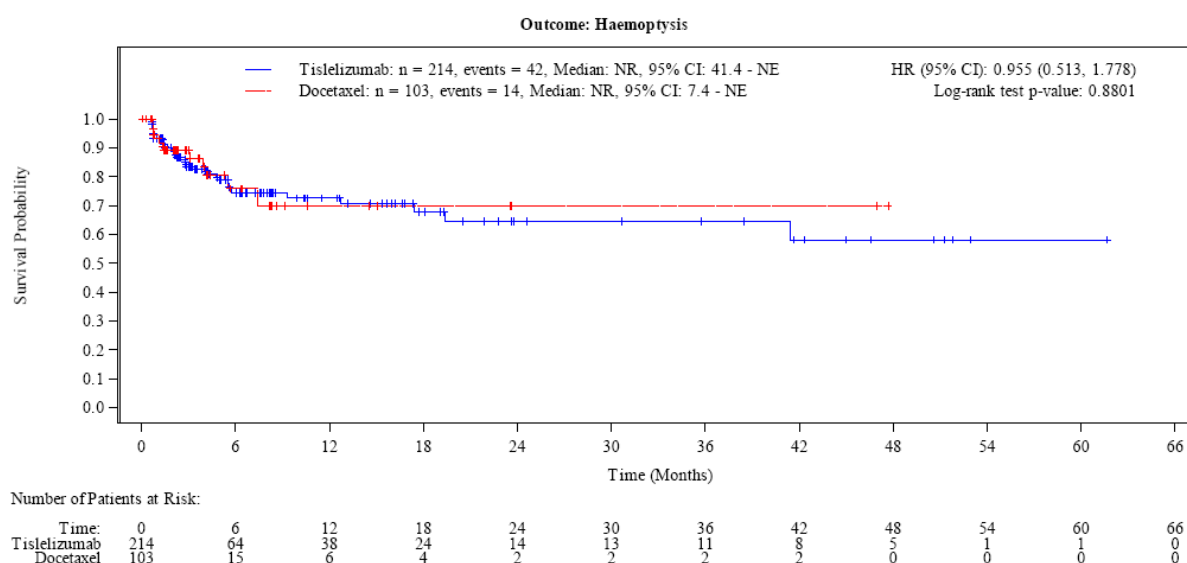


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hämoptoe (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

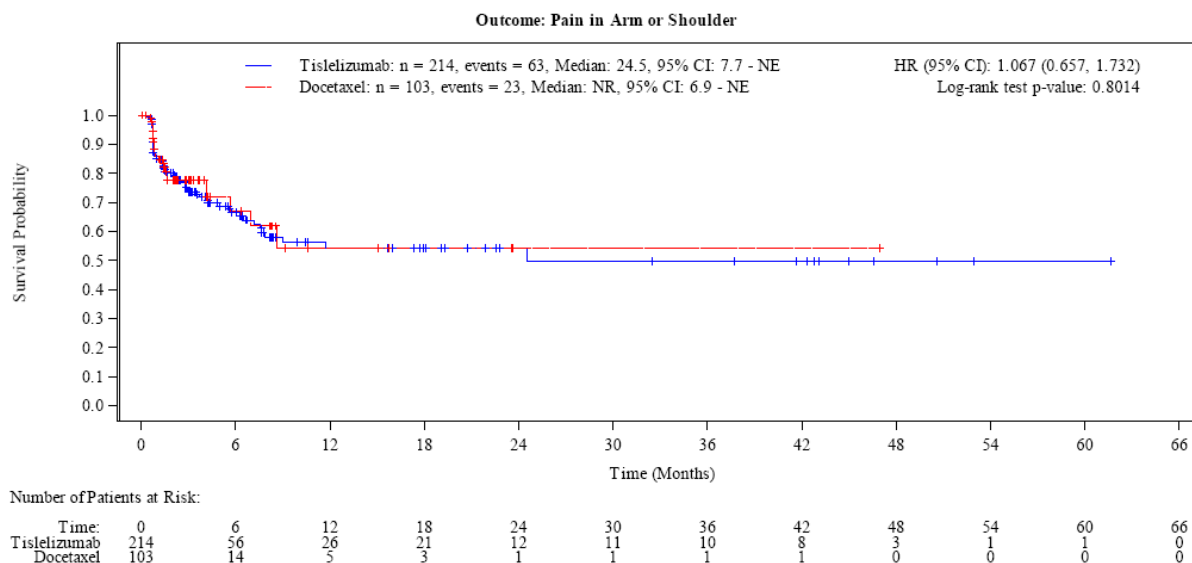


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Arm / Schulter) (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

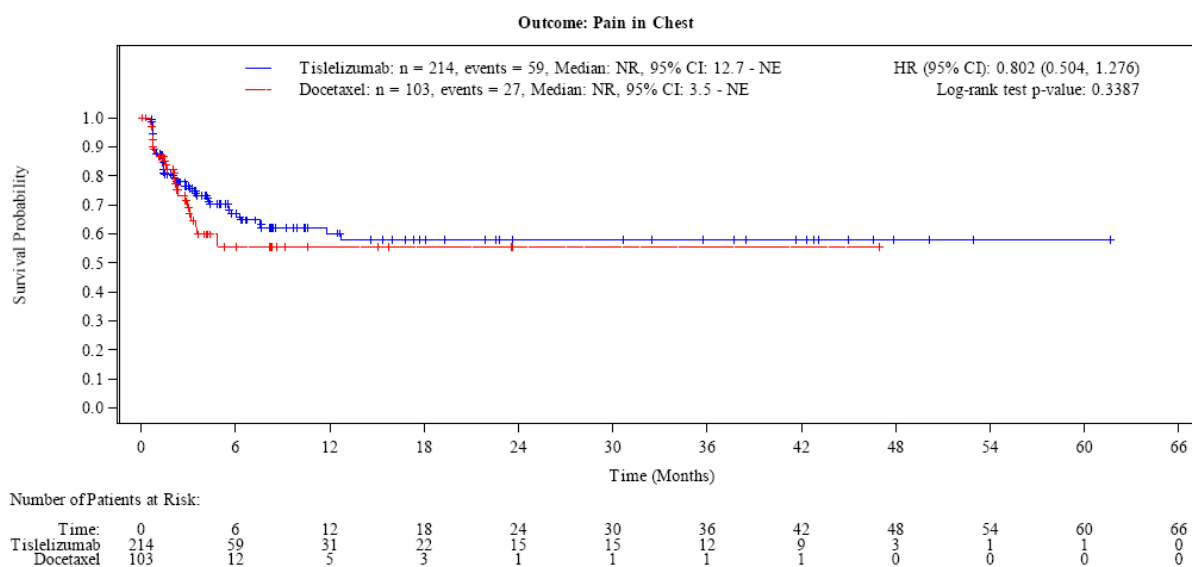


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Brust) (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

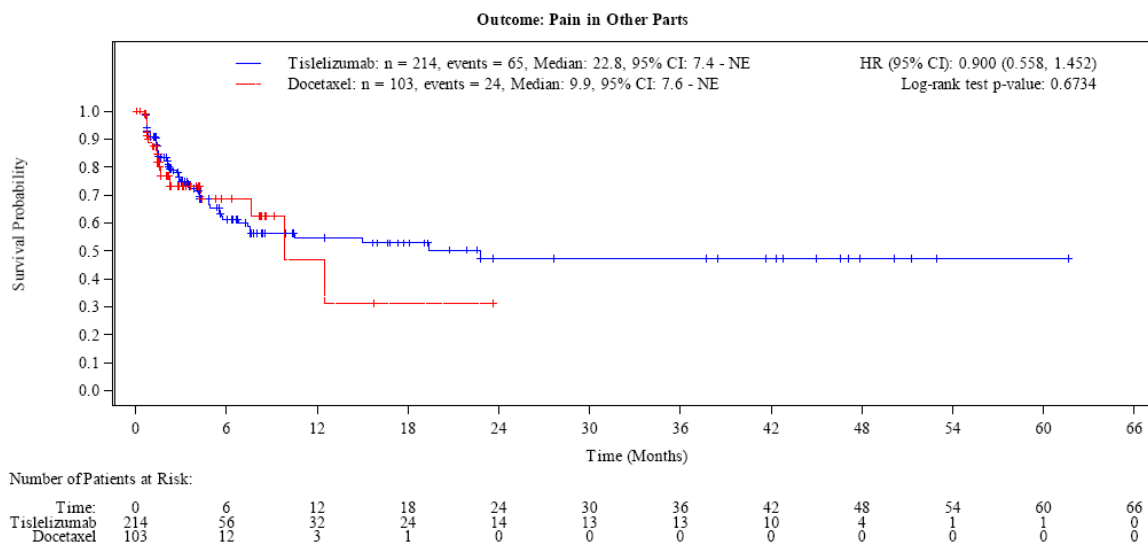


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (Andere) (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

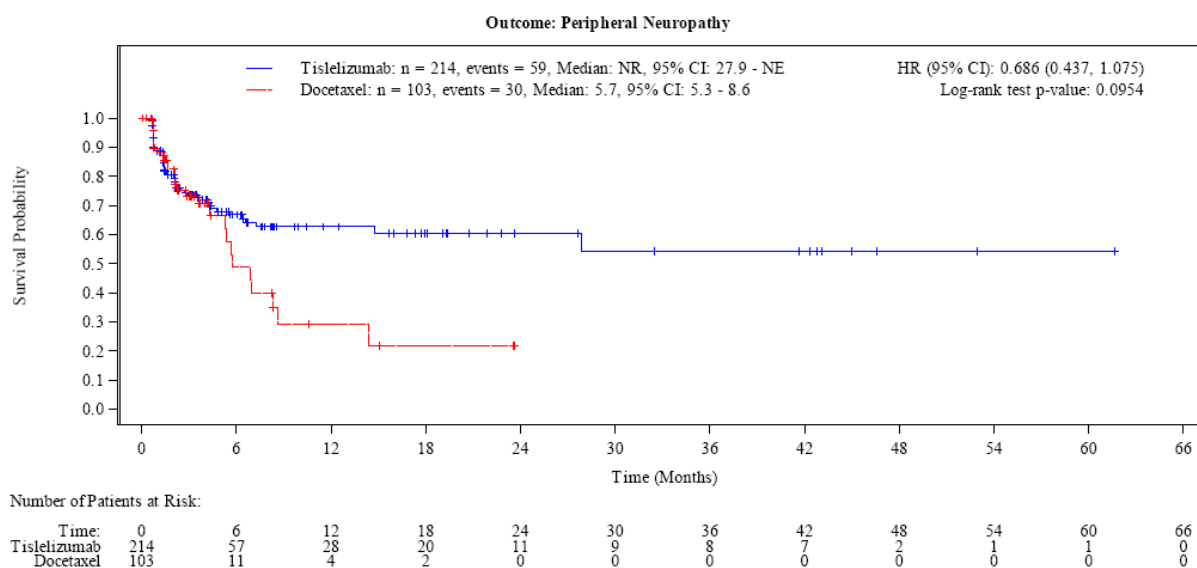


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

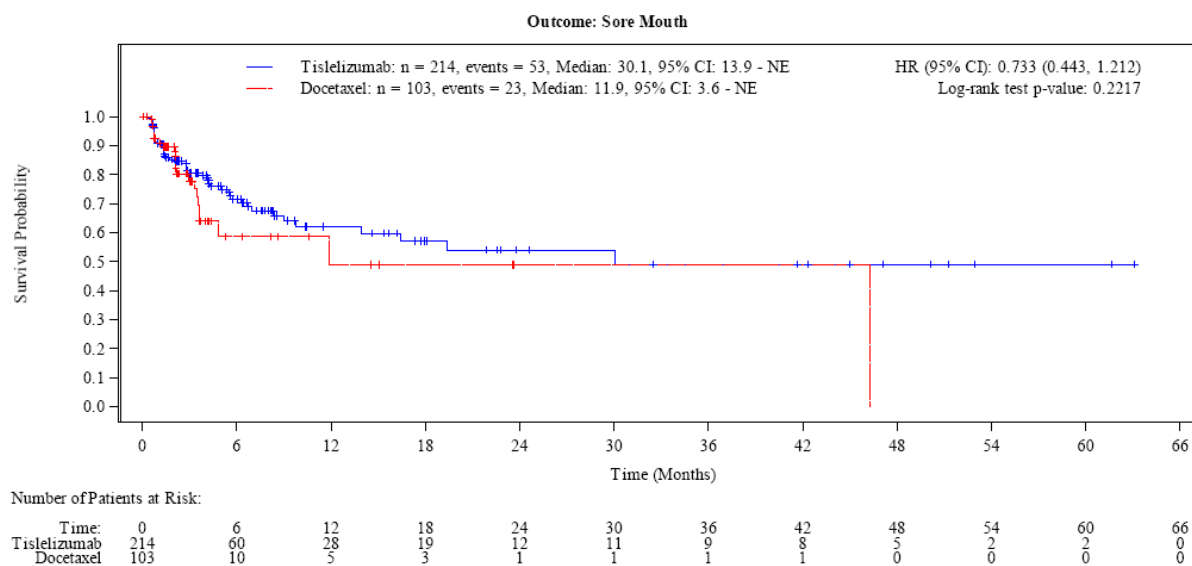


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

B.1.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

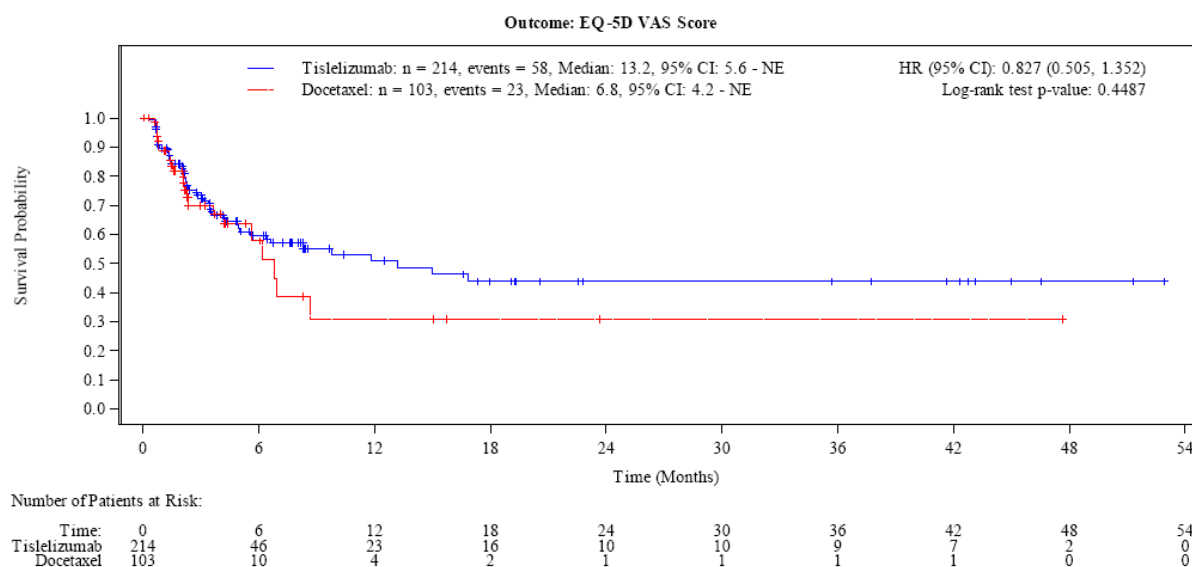


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

B.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

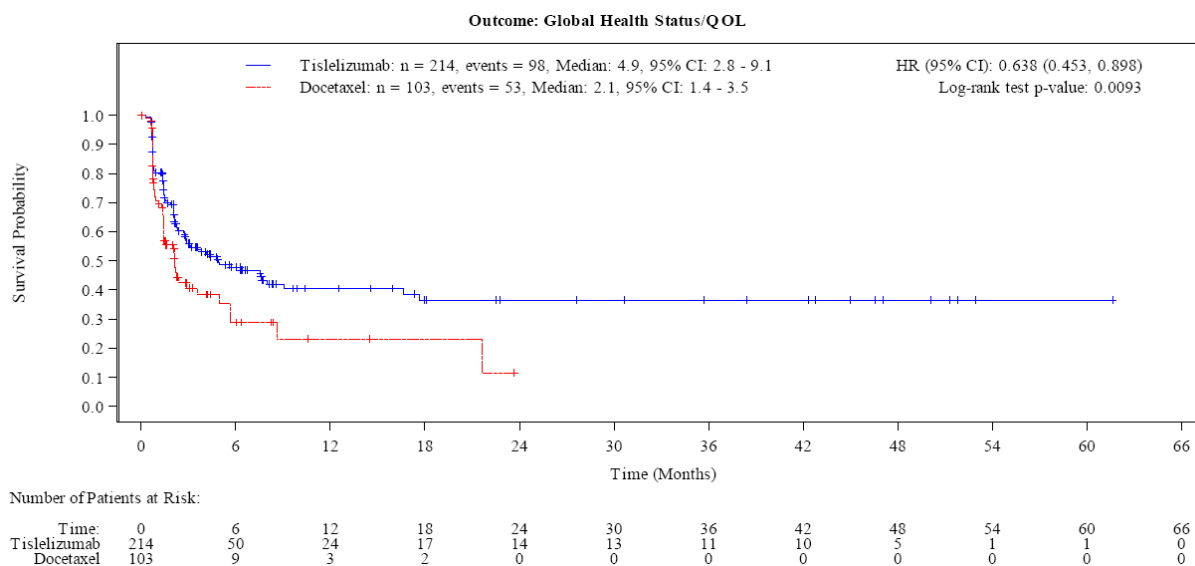


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

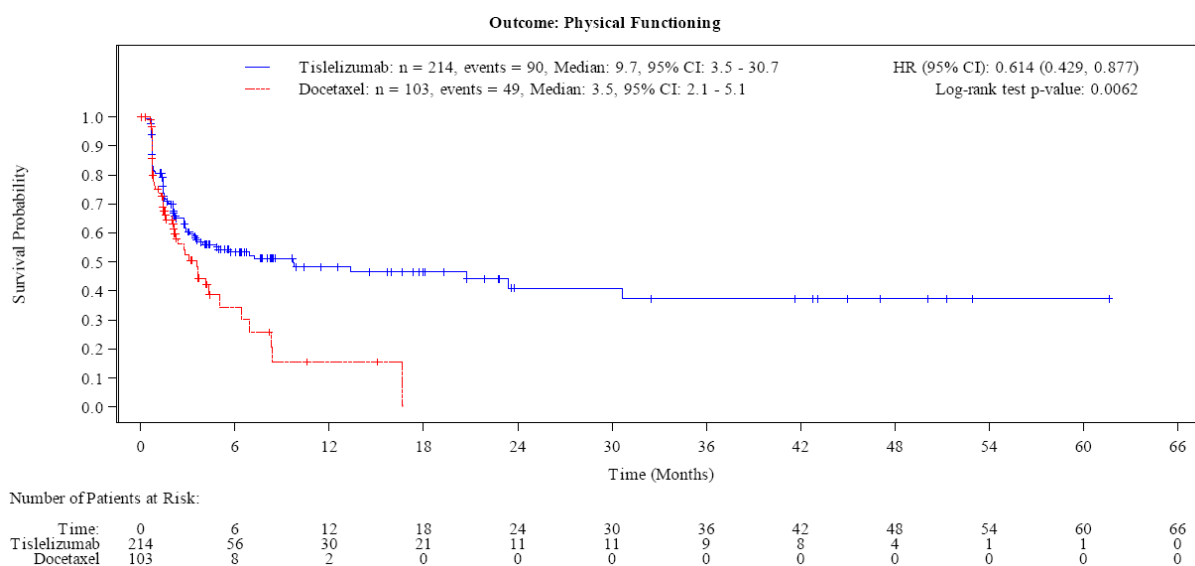


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

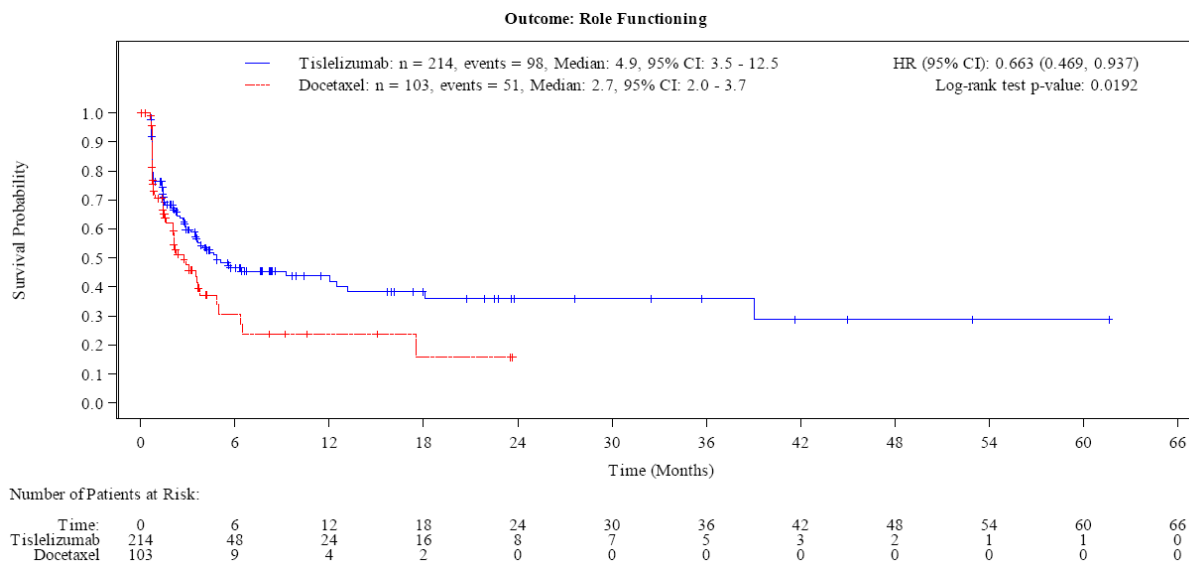


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression < 1 %), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

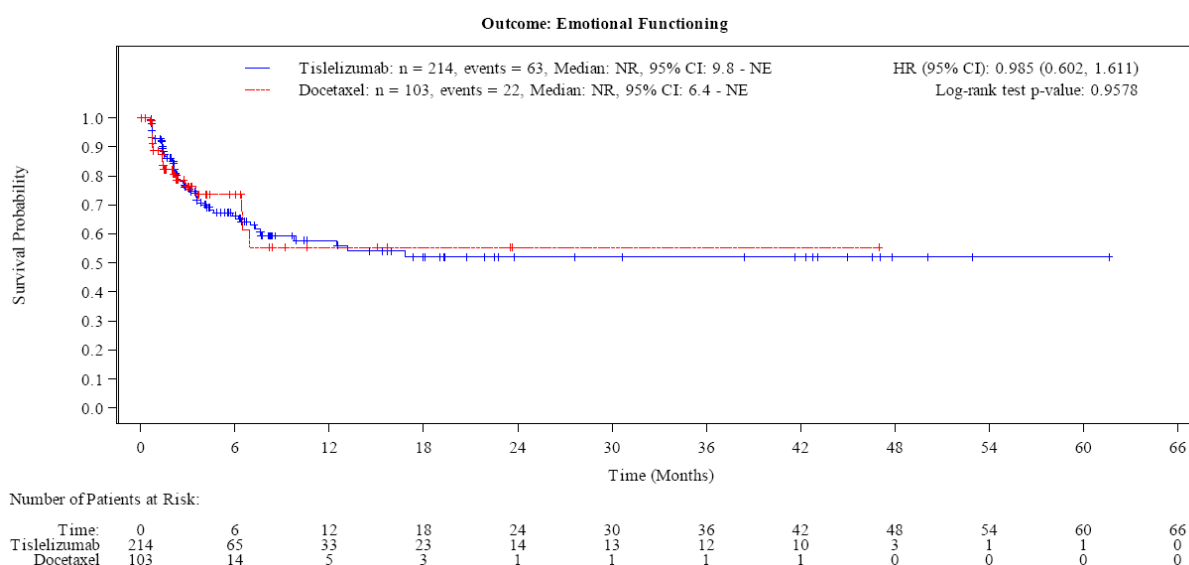


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression < 1 %), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

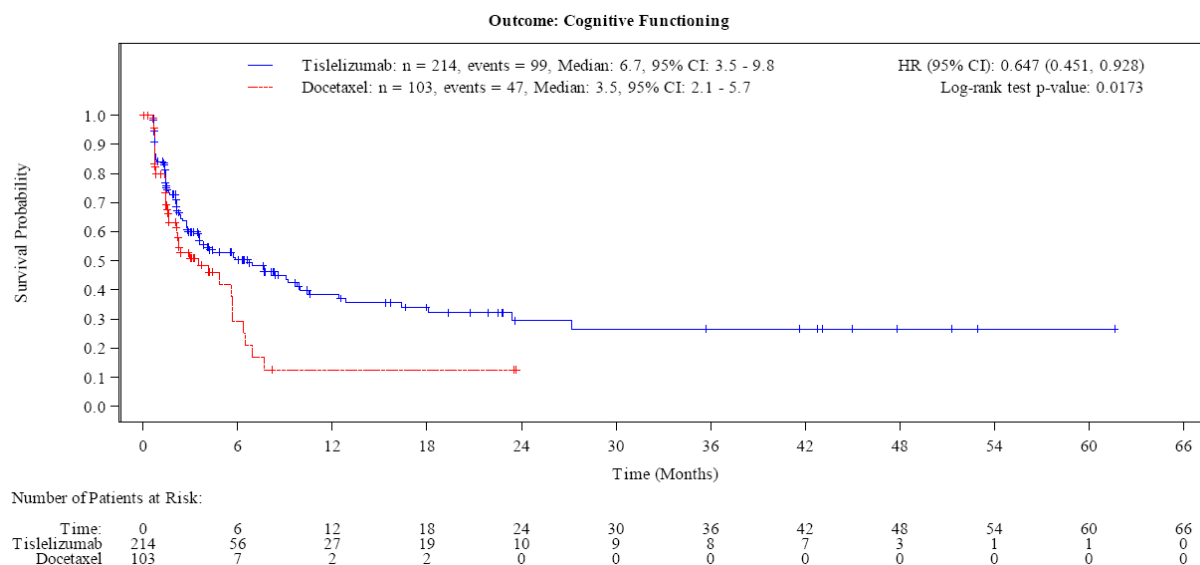


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)

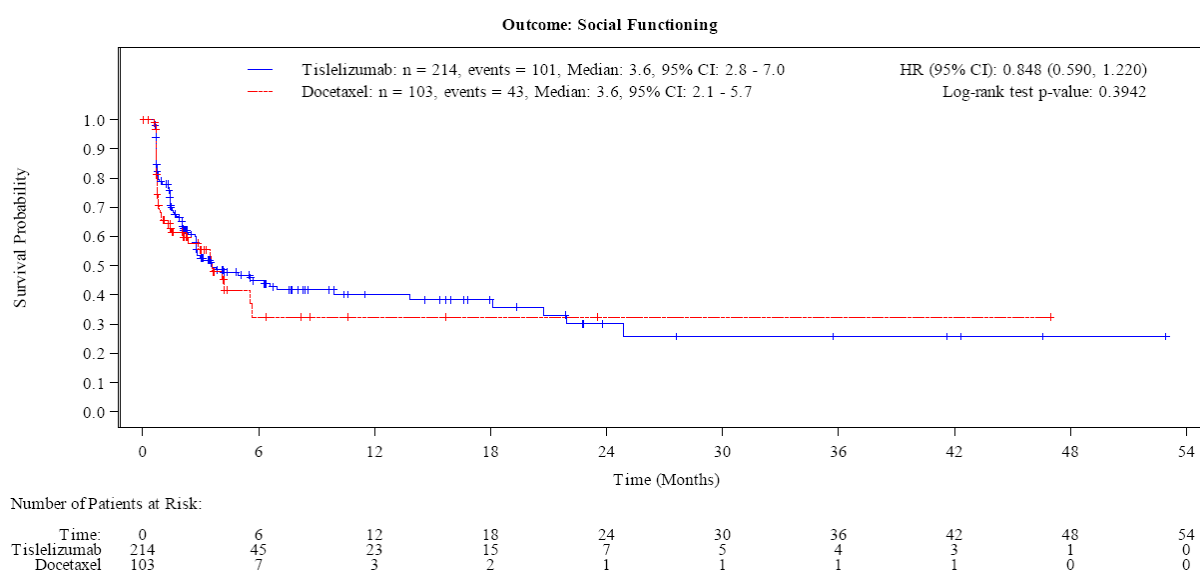


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Studie RATIONALE 303, relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression $< 1\%$), 3. Datenschnitt (18.01.2024)