

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Tislezumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga lamerakulise (<i>squamous</i> , SQ) mitteväikerakk-kopsuvähi (<i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC) patsientidele
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1697
Kuupäev	14.04.2025

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluse eesmärgiks on lisada tislelizumab [PD-1 (*programmed death 1*) inhibiitor] tervishoiuteenuste loetellu kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga lamerakulise (*squamous*, SQ) mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidele, kellel on kas lokaalselt levinud haigus ning ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega platinapõhine radiokemoteraapia või kellel esineb metastaatiline haigus.

Antud skeemi tõenduspõhisus põhineb III faasi kliinilisel uuringul RATIONALE-307 ning antud ravimi kasutamise vastaval näidustusel on heaks kiitnud Euroopa Ravimamet [1, 2]. Teenuse näidustus on õige ja põhjendatud. Taotluses toodud näidustus vastab ravimi registreeritud näidustusele. Antud kombinatsiooni ei ole veel lisatud ravisoovituseks Euroopa ESMO (*European Society for Medical Oncology*) ravijuhises (aga viimane ravijuhendi uuendamine oli jaanuaris 2023) [3]. Samuti ei esine antud soovitus USA NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) ravijuhises (uuendatud jaanuaris 2025), kuna Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimamet ei ole tislelizumabile antud näidustusel heakskiitu andnud [4].

Nab-paklitakseel ei ole rahastatud Tervisekassa poolt kopsuvähi ravis, mistõttu platinapõhise keemiaravi nab-paklitakseeliga jätaks antud taotlusest välja. Seda toetab ka teadmine, et erinevate uuringute alusel on platinapõhine keemiaravi paklitakseeli versus nab-paklitakseeliga sama efektiivsusega [5, 6].

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud haiguse (kopsu lamerakk-kartsinoomi) iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Antud tervishoiuteenuse näidustuse aluseks on III faasi kliiniline uuring RATIONALE-307, mis on asjakohane ja mille tulemused on usaldusväärsed. Kuna tänapäeval kasutatakse mitmeid erinevaid PD-1 vastase raja inhibiitoreid, siis antud tervishoiuteenuse lisamine looks arstidele ja patsientidele suurema paindlikkuse individualiseeritud ravivalikute tegemisel.

Antud uuringus kasutatakse PD-1 inhibiitorit tislelizumabi, mille tugevuseks peetakse võrreldes varasemate PD-1 inhibiitoritega võimet seonduda PD-1 CC' silmuse regiooniga (pembrolizumabi seondub C'D-silmusega ja nivolumab N silmusega), võimaldades seeläbi seondumise kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. Võrreldes teiste PD-1 antikehadega seondub tislelizumab suuremale PD-1 osale, blokeerides sellega PD-1 aktiivsuse täielikult ja parandades tõenäoliselt kasvajakavastast efektiivsust. Lisaks on tislelizumabi puhul näidatud aeglasemat dissotsieerumist PD-1-st ning pikemat poolestusaega, mis võib viia pikema ravivastuse kestuseni. Lisaks on tislelizumab disainitud nii, et ei seonu makrofaagide Fc-gamma retseptoritele ega komplemendi komponendile 1q, vähendades oluliselt antikehast-tulenevat rakulist toksilisust, antikehast tulenevat rakkude lüüsumist ning komplemendist-tulenevat tsütotoksilisust.

Sellisel on kirjeldanud antud preparaati uurijad, ent tulemustes ei kajastu parem efektiivsus võrreldes varasemate uuringutega ning efektiivsus on võrreldav [KEYNOTE-407, Impower131, CamelL-Sq, EMPOWER-Lung3].

Antud uuringusse kaasati 355 patsienti 46 haiglast Hiinas. Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS, *progression free survival*), mis on statistiliselt ning kliiniliselt oluline uuritavates gruppides võrrelduna ainult keemiaraviga üksi [mediaanne PFS tislelizumab + karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga oli 7,7 kuud (95% CI, 6,7-10,4), tislelizumab + karboplatiin + nab-paklitakseel raviskeemiga 9,6 kuud (95% CI, 7,4-10,8) ja karboplatiin + paklitakseel raviskeemiga 5,5 kuud (95% CI, 4,2-5,6). HR oli vastavalt 0,45 (95% CI, 0,33-0,62) ja 0,43 (95% CI, 0,31-0,60)].

Teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS, *overall survival*), mis oli samuti statistiliselt ja kliiniliselt oluline, vastavalt 26,1 kuud (95% CI, 19,0-33,8), 23,3 kuud (95% CI, 18,8-26,4) ja 19,4 kuud (95% CI, 16,0-23,4). HR oli vastavalt 0,69 (95% CI, 0,50-0,95) ja 0,84 (95% CI, 0,61-1,14).

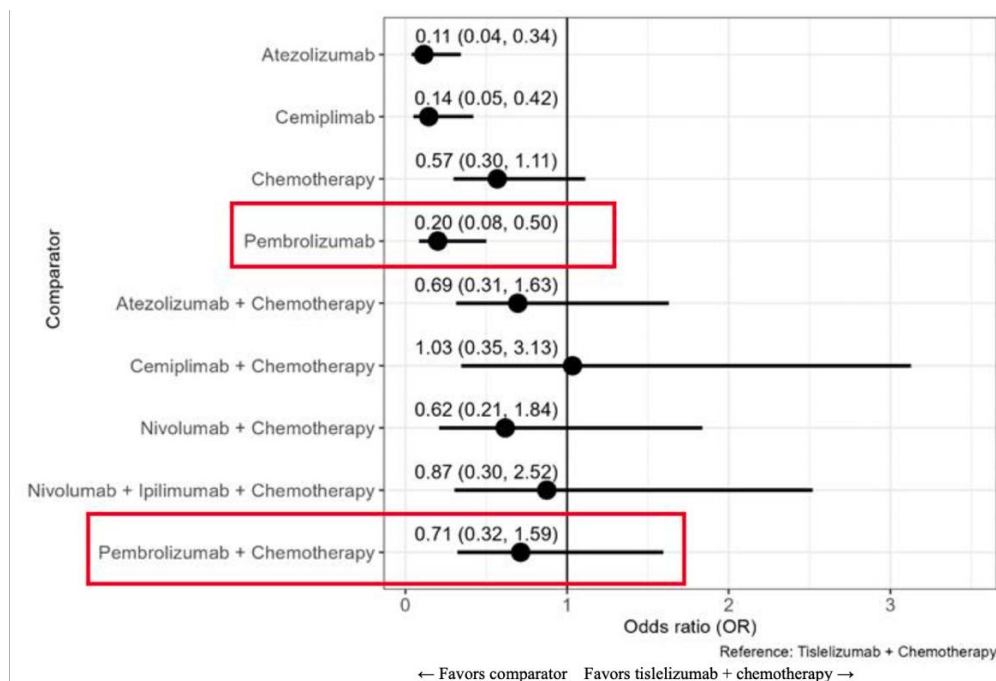
Lisaks teiste teiseste tulemusnäitajate all hinnati objektiivset ravivastust, mis oli nii statistiliselt kui kliiniliselt oluline ning kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet, mis vastasid varasemates uuringutes kirjeldatud PD-1 inhibiitorite taluvuse tulemustega.

Taotluses esitatud uuring on asjakohane ning tulemused usaldusväärsed, andmed on asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning tulemused on statistiliselt ja kliiniliselt olulised. Antud uuringus saadud tulemused on võrreldavad teiste uuringutega, kus vastavatel haigetel kasutatakse keemiaravi kombinatsioonis immuunraviga [5, 6, 7, 8].

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste esinemissagedused RATIONALE-307 uuringu andmete alusel, mis on asjakohased. Keemiaravi kombinatsioonis tislelizumabiga oli üldiselt hästi talutav ja enamus kõrvaltoimeid oli raskusastmelt

kas kerged või mõõdukad ja hästi hallatavad. Uusi ohutusandmeid ei leitud tislelizumabi lisamisel keemiaravile. Taotluses on teostatud kaudne ravi võrdlus Pembrolizumabiga. Raviga seotud 3+ raskusastmega kõrvaltoimete esinemismäär oli tislelizumab+keemiaravi ja pembrolizumab+keemiaravi vahel võrreldav (erinevus statistiliselt mitteoluline, joonis 11).



Joonis 11. Raviga seotud kõrvaltoimete (3+ raskusaste) esinemismäär: Kaudse ravivõrdluse tulemused NSCLC IIIB/IV staadiumi patsientidel, sõltumata PD-L1 ekspressioonist ja histoloogiast (lamerakuline või mittelamerakuline).

Taotluses on välja toodud, kuidas käituda immuunsusega seotud kõrvaltoimete kahtlusel ning ravisoovituseks on glükokortikosteroidid. Keemiaravist tingitud kõrvaltoimete käsitlust ei ole taotluses mainitud. Kuna sellest ravist tingitud kõrvaltoimeid oli enam, siis võib lisada, et hematoloogilise toksilisuse (aneemia, trombotsütopeenia) korral võivad osutuda vajalikuks verekomponentide (erütrotsüütide suspensioon, trombomass) ülekanded ning neutropeenia korral granuloütide kolooniaid stimuleerivad faktorid. Febriilse neutropeenia raviks kasutatakse antibakteriaalselid ravimeid.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses on esitatud tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta kliinilise uuringu alusel. Maailmas on antud tervishoiuteenuse osutamiseks kogemus olemas.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Tislelizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeli või nab-paklitakseeliga lamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähi on võrreldud enne seda kasutusel oleva standardse raviskeemiga (karboplatiin ja paklitakseel või nab-paklitakseel). Samuti on uuringudisain võrreldav teiste sarnaste uuringutega [5, 6, 7, 8].

Taotuse kontekstis on oluline, et soovitava tervishoiuteenuse alternatiiviks on Eesti kontekstis praegu plaatinapõhine keemiaravi (karboplatiin + paklitakseel) kombinatsioonis Pembrolizumabiga KEYNOTE-407 uuringu alusel. Lisaks on ravijuhendite järgi esmavaliku ravi tugevaks soovituseks (I, A) teised plaatinapõhine keemiaravi kombinatsiooniga PD-1/PD-L1 inhibiitorid [3].

Taotluses on välja toodud võrdlus KEYNOTE-407 uuringuga. Teostati kaudne ravivõrdlus tislelizumabi ja pembrolizumabi vahel. Sellest järeldati, et üldine elulemus (HR=0,88 95% CI: 0,64-1,21) ja progressioonivaba elulemus (HR=1,25 95% CI 0,91-1,71) on omavahel võrreldavad ning raviga seotud 3+ raskusastmega kõrvaltoimete esinemismäär oli sarnane.

KEYNOTE-407 5-aasta elulemuse andmed avaldati 2023. aastal, olles immuunravi lisamisel 18,4% versus 9,7% ainult keemiaravi saavatel patsientidel [9]. Tislelizumabi puhul on avaldatud RATIONALE-307 4 aasta elulemuse tulemused, mis olid vastavalt 32,2% (tislelizumab + karboplatiin + paklitakseel), 26,0% (tislelizumab + karboplatiin + nab-paklitakseel) ja 19,2% (karboplatiin + paklitakseel või nab-paklitakseel [10].

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud ESMO ja NCCN ravijuhiseid antud grupi patsientide ravimisel. Välja on toodud, et tislelizumab ei sisaldu ravijuhistes, sest juhised on avaldatud enne tislelizumabi heakskiitmist NSCLC esimese rea raviks EMA ja FDA poolt. ESMO ravijuhis on viimati uuendatud jaanuaris 2023, aga kuna on olema Euroopa Ravimameti heakskiit tislelizumabile antud näidustuse korral, siis tõenäoliselt lisatakse see uuendatud versiooni [3]. NCCN ravijuhis on viimati uuendatud jaanuaris 2025, aga kuna Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimamet ei ole tislelizumabile antud näidustusel heakskiitu andnud, siis ei kajastu see ravijuhendis [4].

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Vajalikud tegevused antud tervishoiuteenuse kasutamiseks on taotluses asjakohaselt esitatud.

Antud taotluses ei ole kuluandmeid esitatud. Taotleja sõnul esitatakse taotleva ravimi maksumus ja tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõtte eraldi. Taotlejale teadaolevalt ei ole taotluse esitamise ajal kulutõhususe hinnanguid veel avaldatud.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek on taotluses asjakohaselt ja ammendavalt kajastatud.

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja – on kajastatud adekvaatselt
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – on kajastatud adekvaatselt, võib lisada, et eelistatult ambulatoorselt, aga vajadusel statsionaarselt
- 9.3. Raviarve eriala – on kajastatud adekvaatselt
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – on kajastatud adekvaatselt
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus – on kajastatud adekvaatselt
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek – on kajastatud adekvaatselt

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses on korrektselt kajastatud, et Eestis puudub kogemus antud ravi, sh antud ravikombinatsiooniga.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses hinnatakse, et aastas saab Eestis anti-PD-1 ravi lamerakulise NSCLC vastu hinnanguliselt 40 isikut. Siia alla on arvestatud Tervisekassa teenusekoodid 254R, 268R ja 294R C34 näidustusel. Kuna PD-L1 $\geq 50\%$ puhul jääb olenemata tislelizumabi lisandumisel või mittelisandumisel tervishoiuteenuse alla esmavaliku raviks praegusele tõenduspõhisusele toetudes PD-1 monoterapia (254R, 294R). Samas annab antud tervishoiuteenuse lisamine võimaluse kasutada immuunravi kombinatsioonis keemiaraviga patsientidel, kelle vähirakkudes ei esine PD-L1 ekspressiooni. Siiani on nende patsientide ravivalikuks olnud ainult keemiaravi. Taotluses esitatud prognoositavad andmed teenust vajavate patsientide arvu ja ravi kestuse kohta on adekvaatsed.

Tervishoiu ravimahtude osas jaotaksin teenuse osutamise vastavalt: Põhja-Eesti Regionaalhaigla 50%, Tartu Ülikooli Kliinikum 40% ja Ida-Tallinna Keskhaigla 10%.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – on kajastatud adekvaatselt
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule - on kajastatud adekvaatselt
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? – on kajastatud adekvaatselt

- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? – siia lisanduvad patsiendid, kelle vähirakkudes ei esine PD-L1 ekspressiooni. Siiani on nende patsientide ravivalikuks olnud ainult keemiaravi.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – on kajastatud adekvaatselt
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. – on kajastatud adekvaatselt
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele – on kajastatud adekvaatselt

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

On taotluses kajastatud adekvaatselt.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Andmed tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise kohta on taotluses õiged ja asjakohased. Ravi ordineerivad ainult onkoloogid (keemia- ja kiiritusravi tähenduses) ning vastavalt Tervisekassa kehtestatud tingimustele, mistõttu tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamine on vähetõenäolised.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Uuring, mis antud tervishoiu teenuse aluseks on, on tehtud ainult Hiina populatsioonil. Ei ole teada, kas rahvusest ja geoloogilisest piirkonnast tulenevalt võib see ravi tulemusi mõjutada. Nn andmete ülekandmise analüüse, kus hinnatakse kliinilises uuringus saadud ravi efektiivsust spetsiifilisel huvipakkuval patsientide grupil, keda uuringusse kaasatud ei olnud, on tehtud ning nende analüüside tulemused on olnud vastukäivad. Yao Y et al on avaldanud metanalüüsi, kuhu on kaasatud 9828 patsienti 21 randomiseeritud kontrollitud kliinilisest uuringust NSCLC-ga, kes on saanud ravi kontrollpunkti (PD-1- või PD-L1- või CTLA4) inhibiitoriga. Nad leidsid, et patsiendid Aasia riikides saavad statistiliselt ja kliiniliselt parema raviefekti kui mitte Aasia riikide patsiendid [11]. Teisalt hiljuti toimunud Euroopa Kopsuvähi Kongressil avaldati Passiglia F et al poolt posterettekanne, kus kanti üle ainult Hiina populatsioonil läbi viidud RATIONALE-315 perioperatiivse tislelizumab tulemused Euroopa populatsioonile. Leiti, et nii sündmusevaba elulemus, laialdane patoloogiline ravivastus ja patoloogiline täisravivastus oli kohaldatav Euroopa populatsioonile [12].

Kokkuvõttes, toetudes praegusele tõenduspõhisusele, ei saa kindlalt väita, et tislelizumabi efekt erineb oluliselt mitte Aasia populatsioonil. Lisaks on tehtud uuringuid tislelizumabiga, kuhu on kaasatud asiaatide kõrval ka valget rassi [13].

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tislelizumab on näidustatud kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga lamerakulise (*squamous*, SQ) mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) esmavaliku ravina täiskasvanud patsientidele, kellel on kas lokaalselt levinud haigus ning ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega plaatinapõhine radiokemoteraapia või metastaatiline haigus.

Nab-paklitakseel ei ole rahastatud Tervisekassa poolt kopsuvähi ravis, mistõttu plaatinapõhise keemiaravi nab-paklitakseeliga jätkasin antud taotlusest välja. Seda toetab ka teadmine, et erinevate uuringute alusel on plaatinapõhine keemiaravi paklitakseeli versus nab-paklitakseeliga sama efektiivsusega [5, 6].

17. Kokkuvõte

Taotletakse lisada tislelizumab [PD-1 (*programmed death 1*) inhibiitor] tervishoiuteenuste loetellu kombinatsioonis karboplatiini ja kas paklitakseeli või nab-paklitakseeliga lamerakulise (*squamous*, SQ) mitteväikerakk-kopsuvähi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidele, kellel on kas lokaalselt levinud haigus ning ei ole raviplaanis kirurgiline reseksioon ega plaatinapõhine radiokemoteraapia või kellel esineb metastaatiline haigus.

Taotluses esitatud uuring on asjakohane ning tulemused usaldusväärsed, andmed on asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning tulemused on statistiliselt ja kliiniliselt olulised. Antud uuringus saadud tulemused on võrreldavad teiste uuringutega, kus vastavatel haigetel kasutatakse keemiaravi kombinatsioonis immuunraviga [5, 6, 7, 8].

Nab-paklitakseel ei ole rahastatud Tervisekassa poolt kopsuvähi ravis, mistõttu plaatinapõhise keemiaravi nab-paklitakseeliga jätkasin antud taotlusest välja. Seda toetab ka teadmine, et erinevate uuringute alusel on plaatinapõhine keemiaravi paklitakseeli versus nab-paklitakseeliga sama efektiivsusega [5, 6].

Taotuse kontekstis on oluline, et soovitava tervishoiuteenuse alternatiiviks on Eesti kontekstis praegu plaatinapõhine keemiaravi (karboplatiin + paklitakseel) kombinatsioonis Pembrolizumabiga KEYNOTE-407 uuringu alusel. Lisaks on ravijuhendite järgi esmavaliku ravi tugevaks soovitusel (I, A) teised plaatinapõhine keemiaravi kombinatsiooniga PD-1/PD-L1 inhibiitorid [3].

Tislelizumabi lisamine tervishoiuteenusena antud näidustuse alusel looks arstidele ja patsientidele suurema paindlikkuse individualiseeritud ravivalikute tegemisel ja annaks võimaluse PD-1 inhibiitori kasutamiseks kombinatsioonis keemiaraviga PD-L1 negatiivse lamerakulise NSCLC ravis.

18. Kasutatud kirjandus

- 1) Wang J et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: final analysis of the randomized, phase III RATIONALE-307 trial. *Annals of*

- oncology, 2024, Volume 9, Issue 10. Link:
[https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)01497-2/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01497-2/fulltext)
- 2) Link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tevimbra>
 - 3) Hendriks LE et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2023;34(4):358-376. Link:
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04785-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04785-8/fulltext)
 - 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2025 – January 14, 2025. Link:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
 - 5) Paz-Ares L et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2018;379:2040-2051. Link: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810865>
 - 6) Jotte R et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020. Volume 16, Issue 8, 1351-1360. Link: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30292-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30292-6/fulltext)
 - 7) Ren S et al. Camrelizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel as First-Line Treatment for Advanced Squamous NSCLC (CameL-Sq): A Phase 3 Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2022. Volume 17, Issue 4, P544-557.
 - 8) Gogishvili M et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nature Medicine*, 2022, Vol 28, 2374-2380. Link:
<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01977-y>
 - 9) Novello S et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOT-407 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2023. Apr 10;41(11):1999-2006. Link:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735893/>
 - 10) Wang Z et al. RATIONALE-307 long-term outcomes: First-line tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (chemo) vs chemo alone for advanced squamous (sq) NSCLC. *Annals of Oncology*, 2024. Volume 35, Supplement 2, S841-S842. Link: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)02897-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)02897-7/fulltext)
 - 11) Yao Y et al. East Asian patients who received immunotherapy-based therapy associated with improved survival benefit in advanced non-small cell lung cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Medicine*, 2024. Volume 13, Issue 4. Link: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.7080>
 - 12) Passiglia F et al. Transportability of RATIONALE-315 Trial Outcomes Assessing Perioperative Tislelizumab to the European Patient Population With Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. Poster, ELCC 2025. Link:
<https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/european-lung-cancer-congress-2025/transportability-of-rationale-315-trial-outcomes-to-the-european-patient-population-in-resectable-non-small-cell-lung-cancer>
 - 13) Zhou C et al. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Journal of Thoracic Oncology*, 2022. Volume 18, No 1: 93-105. Link: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(22\)01803-2/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(22)01803-2/pdf)