

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Nivolumab

Vom 16. Dezember 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf.....	20
5.	Beschluss .....	22
6.	Anhang .....	34
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>43</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	43
2.	Bewertungsentscheidung.....	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2	Nutzenbewertung .....	43
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>44</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	51
5.2	Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO .....	75
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	98
5.4	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	102
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	107
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>111</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	111
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	122

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Nivolumab (Opdivo) wurde am 15. Juli 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 1. Juni 2021 hat Nivolumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Juni 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Nivolumab mit

dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nivolumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nivolumab (Opdivo) gemäß Fachinformation**

Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.12.2021):**

- siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom; Erstlinientherapie

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms ist Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse zu Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet begrenzt. Relevante Cochrane Reviews oder systematischen Reviews konnten nicht identifiziert werden, ebenso keine Empfehlungen aus nationalen Leitlinien.

In den vorliegenden Empfehlungen internationaler Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms einhellig der Einsatz einer Kombinationschemotherapie aus Pemetrexed und einem Platinderivat empfohlen. Diesbezüglich ist Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin die einzig zugelassene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Allerdings ist den vorliegenden Leitlinienempfehlungen nach Carboplatin eine geeignete Alternative zu Cisplatin, da mit der Kombination aus Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten. Entsprechend kann anhand der vorliegenden Evidenz keine eindeutige Präferenz für eine der beiden Kombinationstherapien abgeleitet werden. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

Darüber hinaus wird in den vorliegenden Leitlinien der Einsatz von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin und Bevacizumab empfohlen. Diese Empfehlung basiert laut Leitlinien auf den Ergebnissen einer randomisierten Phase III-Studie, in der die Kombinationstherapie aus Bevacizumab, Cisplatin und Pemetrexed zu einem Überlebensvorteil im Vergleich zu Cisplatin und Pemetrexed führte. Es zeigte sich jedoch auch eine höhere Rate von Nebenwirkungen im Bevacizumab-Arm. In den vorliegenden Leitlinien werden diese beiden Kombinationstherapien überwiegend gleichwertig empfohlen. Die Daten zur Kombinationstherapie aus Bevacizumab,

Carboplatin und Pemetrexed sind unzureichend, sodass hierzu keine Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien vorhanden sind.

Zusammenfassend können für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab in Erwägung gezogen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Carboplatin und Bevacizumab für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Dementsprechend stellt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab berücksichtigt werden. Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-743 vorgelegt, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin verglichen wird.

Eingeschlossen wurden, unabhängig von der PD-L1-Expression, erwachsene Patientinnen und Patienten mit unbehandeltem, nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und einem ECOG-PS von null bis eins. Für einen Studieneinschluss musste das Tumorgewebe der Patientinnen und Patienten histologisch bestimmt werden (epitheloide vs. nicht epitheloide Tumorhistologie). Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarer Tumorhistologie waren

von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Insgesamt wurden 605 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Interventionsarm; N = 303) oder Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin (Vergleichsarm; N = 302) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorhistologie (epitheloid vs. nicht epitheloid) und Geschlecht (weiblich vs. männlich).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Nivolumab nach einem gewichtsabhängigen Dosierungsschema (3 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen), wohingegen die Zulassung eine Verabreichung in einer fixen Dosierung (360 mg alle 3 Wochen) unabhängig vom Körpergewicht vorsieht. Analog der EMA wird für die vorliegende Bewertung jedoch von einer Äquivalenz der beiden Dosierungsschemata ausgegangen. Die Behandlung mit Ipilimumab erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Bei einem Abbruch der Therapie mit Ipilimumab aufgrund von Toxizität konnte die Behandlung mit Nivolumab fortgesetzt werden. Ein Abbruch der Therapie mit Nivolumab erforderte hingegen auch den Abbruch der Ipilimumab-Behandlung. Im Vergleichsarm erfolgte die Anwendung von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin grundsätzlich den Vorgaben der Fachinformation bzw. den Empfehlungen von Leitlinien.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Interventionsarm im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Ein Wechsel auf die Behandlung des jeweils anderen Studienarms war nicht vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie CA209-743 war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 3. April 2020 vor.

#### Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab berücksichtigt werden. Im Vergleichsarm der Studie CA209-743 erfolgte eine Behandlung mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin. Somit liegt kein Vergleich gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed und Bevacizumab vor. Insbesondere vor dem Hintergrund der Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zum Stellenwert der Kombination aus Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab im deutschen Versorgungskontext, wird jedoch insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### *Endpunktübergreifende Betrachtung*

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von der Tumorhistologie. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „Tumorhistologie“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Histologie des Tumors einen relevanten prognostischen Faktor dar, wobei der epitheloide Subtyp die

vergleichsweise günstigste Prognose aufweist<sup>2</sup>. Eine histologische Subtypisierung wird empfohlen, sofern eine Biopsie möglich ist<sup>3</sup>.

Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Tumorhistologie“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epithelialer Tumorhistologie vorzunehmen.

In den Stellungnahmen wurde von klinischen Experten im vorliegenden Verfahren dargelegt, dass bei der histologischen Differenzierung von Mesotheliomen in die Subtypen epitheloid, sarkomatoid und biphasisch von Unsicherheiten auszugehen ist. Demnach stellen sich die Übergänge zwischen diesen Subtypen pathologisch zumeist fließend dar und erlauben keine eindeutige Subtypisierung bzw. ist oftmals bei den Patientinnen und Patienten überhaupt keine Subtypisierung möglich, sofern ausschließlich eine Zytologie aus dem Pleuraerguss vorliegt.

Diese, anhand der Ausführungen der klinischen Experten für den G-BA nachvollziehbaren Unsicherheiten in der histologischen Diagnostik und Differenzierung von Mesotheliomen in der klinischen Praxis, stehen aus Sicht des G-BA einer separaten Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der in der Studie CA209-743 untersuchten Histologien (epitheloid und nicht epitheloid) jedoch nicht entgegen. Diesbezüglich wird in der vorliegenden Bewertung konkret auf die histologische Differenzierung abgestellt, wie sie für die Studie CA209-743 vorgenommen wurde.

In der Studie CA209-743 wurden Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarer Tumorhistologie von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie CA209-743 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid;  $p = 0,003$ ).

Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Für diese Patientinnen und Patienten liegt eine Verlängerung der Überlebenszeit vor, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist für das Gesamtüberleben somit nicht belegt.

### Morbidität

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

---

<sup>2</sup> Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, Astoul P, Bölükbas S, Boyd J, Coolen J, De Bondt C, De Ruysscher D, Durieux V, Faivre-Finn C, Fennell D, Galateau-Salle F, Greillier L, Hoda MA, Klepetko W, Lacourt A, McElnay P, Maskell NA, Mutti L, Pairon JC, Van Schil P, van Meerbeeck JP, Waller D, Weder W, Cardillo G, Putora PM. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J. 2020 Jun 11;55(6):1900953.

<sup>3</sup> Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v31-9.



Die Beobachtung erfolgte bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Im Interventionsarm wurden die Patientinnen und Patienten über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Studienabbruch weiter beobachtet. Im Vergleichsarm gingen die Patientinnen und Patienten bei einer Krankheitsprogression in die Nachbeobachtungsphase über (Erhebung der EQ-5D VAS: 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation sowie alle 3 Monate im ersten Jahr des Survival Follow-up, dann alle 6 Monate).

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um  $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkten des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor.

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für die EQ-5D VAS hat der G-BA in der vorliegenden Indikation Responseschwellen von  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier  $\geq 15$  Punkte), als auch Responderanalysen mit einer Responseschwelle von  $\geq 7$  und  $\geq 10$  Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Dabei zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie CA209-743 in allen drei Responderanalysen ( $\geq 7$ ,  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand zur Responderanalyse  $\geq 7$  Punkte zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid;  $p = 0,005$ ).

Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Subgruppenanalysen zu den Responseschwellen  $\geq 10$  und  $\geq 15$  Punkte wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht berichtet. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch davon ausgegangen, dass ebenso wie bei der Responseschwelle von  $\geq 7$  Punkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tumorhistologie gegeben ist.

#### *LCSS-Meso ASBI*

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde mittels der Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma Adaptation (LCSS-Meso) erhoben.

Die Beobachtung erfolgte im Vergleichsarm bis zur Krankheitsprogression und im Interventionsarm bis zum Behandlungsende. Die Nachbeobachtung war für beide Studienarme 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. Somit bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der geplanten Beobachtung der Patientinnen und Patienten. Diese werden jedoch nicht als so gravierend angesehen, als dass sie die Verwertbarkeit der Ergebnisse infrage stellen, da die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (61 %) die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression abgebrochen hatte und für diese Patientinnen und Patienten das Kriterium für die Beendigung der LCSS-Meso-Erhebung daher dem Kriterium im Vergleichsarm entspricht.

Der LCSS-Meso beinhaltet acht Items, fünf dieser Items beziehen sich auf Symptome (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe und Schmerz) mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) als Mittelwert dieser fünf Items. Der LCSS-Meso ASBI bildet die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom ab und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter Berücksichtigung einer Responseschwelle von  $\geq 15$  Punkte für die Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS-Meso ASBI.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ein Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bezüglich der Symptomatik. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie bestehen Vorteile sowohl bezüglich der Symptomatik als auch dem Gesundheitszustand.

### Lebensqualität

In der Studie CA209-743 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer ordnet die verbleibenden drei Items des LCSS-Meso (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diese Items sind jedoch nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Nahezu alle Patienten in der Studie CA209-743 haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie CA209-743 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

In den Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid;  $p = 0,031$ ).

Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum deutlichen Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

#### *schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Hinsichtlich des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE (Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische UEs*

Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bezüglich Übelkeit (PT, UEs), Asthenie (PT, schwere UEs), Anämie (PT, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs) und Thrombozytopenie (PT, schwere UEs). Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab liegen bezüglich immunvermittelten SUEs, immunvermittelten schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Diarrhö (PT, UEs), Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) vor. Für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie zeigt sich im Detail zudem ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs).

Zusammenfassend zeigt sich bei den Nebenwirkungen für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie ein deutlicher Nachteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Endpunkt SUE. Für Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie liegt diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Keine statistisch signifikanten Unterschiede bestehen sowohl bei Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie als auch mit nicht epitheloider Tumorhistologie hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen liegen Ergebnisse der Studie CA209-743 zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen vor.

In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von der Tumorhistologie. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „Tumorhistologie“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Histologie des Tumors einen relevanten prognostischen Faktor dar, wobei der epitheloide Subtyp die vergleichsweise günstigste Prognose aufweist. Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Tumorhistologie“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epithelialer Tumorhistologie vorzunehmen.

#### a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bezüglich der Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Endpunkt SUE. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Abbruch wegen UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Gesamtbetrachtung steht somit dem positiven Effekt einer Verbesserung der Symptomatik ein deutlicher Nachteil bei den SUE gegenüber.

In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen mit epitheloider Tumorhistologie ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führt Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) und für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Abbruch wegen UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Detail liegen allein bei den spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die sowohl positive als auch negative Effekte aufzeigen.

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den positiven Effekten hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Symptomatik und des Gesundheitszustands keine Nachteile gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen mit nicht epitheloider Tumorhistologie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ebenfalls als niedrig eingestuft.

Aufgrund des offenen Studiendesign und der daraus resultierenden fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung werden die Ergebnisse zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zum Endpunkt Abbruch wegen UEs als potentiell hoch verzerrt angesehen.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage daher mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen zu Patientengruppe b) in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4. Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Opdivo mit dem Wirkstoff Nivolumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt. Im Rahmen dieser können die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab berücksichtigt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-743 vorgelegt, in der Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin verglichen wird.

Bei mehreren Endpunkten zeigen sich Effektmodifikationen durch das Merkmal „Tumorhistologie“. Auf Basis dieser Effektmodifikationen ergeben sich die folgenden Patientenpopulationen:

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

und

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

##### Zu Patientenpopulation a)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich bezüglich der Symptomatik ein Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum deutlichen Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Endpunkt SUE.

In der Gesamtbetrachtung steht somit dem positiven Effekt zur Symptomatik ein deutlicher Nachteil bei den SUE gegenüber. Im Ergebnis ist ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

### Zu Patientenpopulation b)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik und dem Endpunkt Gesundheitszustand Vorteile von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Trotz bestehender Unsicherheiten, die aus dem offenen Studiendesign resultieren, kann insbesondere aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials beim Endpunkt Gesamtüberleben die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft werden.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch und methodisch überwiegend nachvollziehbar. Unsicherheiten ergeben sich vorwiegend daraus, dass in der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Quelle zur Ermittlung des Anteilswerts der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom keine Einschränkung auf ausschließlich maligne Pleuramesotheliome vorgenommen wird. Diesbezüglich bleibt unklar, ob sich der Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom vom entsprechenden Anteilswert unter Einbezug aller malignen Mesotheliome unterscheidet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung liegt.

Im Hinblick auf eine Unterteilung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorphistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorphistologie liegen keine separaten Berechnungen vor.

Gemäß den Angaben im Dossier<sup>4</sup> variiert die Häufigkeit der Subtypen, wobei 50-60 % der Tumoren eine epitheloide Histologie, 10-20 % eine sarkomatoide Histologie aufweisen. Bei 25-35 % handelt es sich demnach um Mischformen. In der vorliegenden Studie CA209-743 lag der Anteil von Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorphistologie bei 78 %, der Anteil von Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorphistologie lag entsprechend bei 22 %.

---

<sup>4</sup> Modul 3 N; Nivolumab - Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen, 29.06.2021

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab darf nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Lungenkarzinom oder malignem Pleuramesotheliom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Laut Fachinformation von Nivolumab beträgt die empfohlene Dosierung von Nivolumab in der Kombinationstherapie mit Ipilimumab 360 mg alle 21 Tage, die Dosierung von Ipilimumab 1 mg/kg alle 42 Tage.

Laut Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) alle 21 Tage, die Dosierung von Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF ebenfalls alle 21 Tage.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
+ Ipilimumab	1 x pro 42-Tage Zyklus	8,7	1	8,7
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patientenpopulation a) und b)				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe: - Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>5</sup>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage Zyklus	17,4	1	17,4

<sup>5</sup> Es werden nur für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed Kosten dargestellt. Daneben stellen auch Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed und Bevacizumab geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Carboplatin und Bevacizumab sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb keine Kosten für diese Regime dargestellt werden.



## Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>6</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	l. 360 mg	360 mg	2 x 100 mg + 4 x 40 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 69,6 x 40 mg
+ Ipilimumab	1 mg/kg KG = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe: - Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>5</sup>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

<sup>6</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab 40 mg	4 ml IFK	544,32 €	1,77 €	29,53 €	513,02 €
Nivolumab 100 mg	10 ml IFK	1 344,24 €	1,77 €	73,81 €	1 268,66 €
Ipilimumab 50 mg	10 ml IFK	3 849,07 €	1,77 €	216,54 €	3 630,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe: - Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>5</sup>					
Cisplatin 50 mg	50 ml IFK	47,43 €	1,77 €	1,73 €	43,93 €
Cisplatin 100 mg	100 ml IFK	76,31 €	1,77 €	3,10 €	71,44 €
Pemetrexed 500 mg	500 mg PKI	279,25 €	1,77 €	12,73 €	264,75 €
II. Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat, PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Tabaxe: 1. Dezember 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung							
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung/Diurese							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € - 263,11 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Pemetrexed							
Dexamethason <sup>7</sup> 2 x 4 mg	100 TAB 4 mg	79,27 €	1,77 €	5,40 €	72,10 €	52,2	75,27 €
Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag <sup>8</sup>	100 x 400 µg TAB	16,21 €	0,81 €	2,36 €	13,04 €	365	47,60 € - 95,19 €
Vitamin B12 <sup>7</sup> 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,33 €	6,70 €	5,8	3,89 €
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten							

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfntaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den

<sup>7</sup> Festbetrag

<sup>8</sup> Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. September 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nivolumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 statt.

Mit Schreiben vom 9. November 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. November 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021/ 9. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. November 2021 1. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **5. Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 18.01.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Nivolumab**

Beschluss vom: 16. Dezember 2021

In Kraft getreten am: 16. Dezember 2021

BAnz AT 31.01.2022 B3

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juni 2021):**

Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):**

- Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

##### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteil bezüglich Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Endpunkt SUE; im Detail Vor- und Nachteile in einzelnen spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

### b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bezüglich Symptomatik und im Endpunkt Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Vor- und Nachteile in einzelnen spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (21-89) und dem Addendum (A21-141) sofern nicht anders indiziert.



a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

und

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Studie CA209-743: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin

### Mortalität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	303	18,07 [16,82; 21,45] 200 (66,0)	302	14,09 [12,45; 16,23] 219 (72,5)	0,74 [0,61; 0,89] 0,002 AD = 3,98 Monate
<b>Subgruppen nach Tumorhistologie</b>					
epitheloid	236	18,73 [17,05; 21,72] 157 (66,5)	235	16,23 [14,09; 19,15] 164 (69,8)	0,85 [0,68; 1,06] 0,151
nicht epitheloid	67	16,89 [11,83; 25,20] 43 (64,2)	67	8,80 [7,62; 11,76] 55 (82,1)	0,46 [0,31; 0,70] < 0,001 AD = 8,09 Monate
Gesamt	Interaktion: p = 0,003				

## Morbidität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) <sup>b</sup></b>					
	303	n. e. [22,18; n. b.] 64 (21,1)	302	12,22 [8,02; n. b.] 59 (19,5)	0,58 [0,39; 0,86] 0,006
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c</sup></b>					
15 Punkte	303	26,15 [22,64; n. b.] 81 (26,7)	302	16,69 [15,01; 21,75] 99 (32,8)	0,65 [0,49; 0,88] 0,005 AD = 9,46 Monate
7 Punkte	303	18,89 [16,33; 25,82] 115 (38,0)	302	12,68 [9,95; 15,01] 134 (44,4)	0,67 [0,52; 0,86] 0,002 AD = 6,21 Monate
<b>Subgruppen nach Tumorhistologie</b>					
Epitheloid	236	18,33 [15,47; 25,82] 91 (38,6)	235	13,73 [10,32; 18,33] 96 (40,9)	0,80 [0,60; 1,07] 0,134
Nicht epitheloid	67	21,52 [9,69; n. b.] 24 (35,8)	67	8,02 [2,33; 10,97] 38 (56,7)	0,37 [0,22; 0,62] < 0,001 AD = 13,50 Monate
Gesamt	Interaktion: p = 0,005				
10 Punkte	303	20,14 [18,04; 26,09] 107 (35,3)	302	12,85 [10,32; 15,70] 130 (43,0)	0,63 [0,49; 0,82] < 0,001 AD = 7,29 Monate

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nicht erhoben
---------------

## Nebenwirkungen <sup>d</sup>

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) <sup>e</sup></b>					
	300	0,26 [0,20; 0,39] 298 (99,3)	284	0,13 [0,10; 0,20] 276 (97,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <sup>e</sup></b>					
	300	9,33 [7,56; 12,52] 163 (54,3)	284	n. e. 77 (27,1)	1,74 [1,31; 2,32] < 0,001
Subgruppen nach Tumorhistologie					
epitheloid	233	9,23 [6,37; 12,45] 131 (56,2)	219	n. e. 53 (24,2)	1,98 [1,42; 2,76] < 0,001
nicht epitheloid	67	9,72 [4,37; n. b.] 32 (47,8)	65	n. e. [4,47; n. b.] 24 (36,9)	1,13 [0,65; 1,97] 0,665
Gesamt	Interaktion: p = 0,031				
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>e</sup></b>					
	300	7,13 [5,26; 9,79] 178 (59,3)	284	6,77 [3,55; n. b.] 139 (48,9)	0,91 [0,72; 1,15] 0,418
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>e,f</sup></b>					
	300	22,11 [17,58; n. b.] 92 (30,7)	284	n. e. 58 (20,4)	0,99 [0,69; 1,41] 0,935
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>g</sup></b>					
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	300	1,48 [1,22; 1,87] 236 (78,7)	284	n. e. 107 (37,7)	-
immunvermittelte SUEs	300	n. e. 66 (22,0)	284	n. e. 7 (2,5)	7,54 [3,42; 16,61] < 0,001

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
immunvermittelte schwere UEs	300	n. e. [21,68; n. b.] 74 (24,7)	284	n. e. 11 (3,9)	4,62 [2,40; 8,87] < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	300	21,49 [15,11; n. b.] 98 (32,7)	284	n. e. 34 (12,0)	2,22 [1,48; 3,33] < 0,001
Übelkeit (PT, UEs)	300	n. e. 76 (25,3)	284	n. e. [4,53; n. b.] 124 (43,7)	0,37 [0,28; 0,51] < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	300	n. e. 13 (4,3)	284	n. e. 3 (1,1)	3,68 [1,03; 13,19] 0,032
Subgruppen nach Tumorhistologie					
epitheloid	233	n. e. 12 (5,2)	219	n. e. 1 (0,5)	10,03 [1,28; 78,39] 0,007
nicht epitheloid	67	n. e. 1 (1,5)	65	n. e. 2 (3,1)	0,50 [0,05; 5,55] 0,567
Gesamt	Interaktion: p = 0,049				
Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	300	n. e. 10 (3,3)	284	n. e. 1 (0,4)	7,76 [0,97; 62,03] 0,022
Asthenie (PT, schwere UEs)	300	n. e. 4 (1,3)	284	n. e. 13 (4,6)	0,23 [0,07; 0,77] 0,010
Lipase erhöht (PT, schwere UEs)	300	n. e. 17 (5,7)	284	n. e. 1 (0,4)	11,72 [1,52; 90,15] 0,003
Anämie (PT, schwere UEs)	300	n. e. 10 (3,3)	284	n. e. 39 (13,7)	0,17 [0,08; 0,37] < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs)	300	n. e. 4 (1,3)	284	n. e. 45 (15,8)	0,04 [0,01; 0,16] < 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)	300	n. e. 4 (1,3)	284	n. e. 11 (3,9)	0,17 [0,04; 0,78] 0,010

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs)	300	n. e. 20 (6,7)	284	n. e. 0 (0)	n. b. < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)	300	n. e. 15 (5,0)	284	n. e. 3 (1,1)	3,57 [0,99; 12,79] 0,037
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs)	300	n. e. 14 (4,7)	284	n. e. 1 (0,4)	8,67 [1,10; 68,44] 0,014
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, schwere UEs)	300	n. e. 13 (4,3)	284	n. e. 2 (0,7)	4,42 [0,96; 20,45] 0,037

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung  
<sup>b</sup> Berechnet als Mittelwert aus den 5 Symptomskalen des LCSS-Meso (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe und Schmerz). Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn  
<sup>c</sup> Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um die Responseschwelle ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen  
<sup>d</sup> Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.  
<sup>e</sup> ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung  
<sup>f</sup> operationalisiert als Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente  
<sup>g</sup> Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz

Verwendete Abkürzungen:  
AD = Absolute Differenz; ASBI = Average Symptom Burden Index; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie  
und

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

zusammen ca. 160 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab darf nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Lungenkarzinom oder malignem Pleuramesotheliom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 855,56 €
+ Ipilimumab	63 175,22 €
Gesamt	143 030,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>2</sup>	
Cisplatin	2 007,44 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Gesamt	11 220,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	455,34 € - 595,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Ipilimumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

<sup>2</sup> Es werden nur für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed Kosten dargestellt. Daneben stellen auch Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed und Bevacizumab geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Carboplatin und Bevacizumab sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb keine Kosten für diese Regime dargestellt werden.

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 855,56 €
+ Ipilimumab	63 175,22 €
Gesamt	143 030,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe: - Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>2</sup>	
Cisplatin	2 007,44 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Gesamt	11 220,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	455,34 € - 595,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Ipilimumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €



**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses 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: Malignes Pleuramesotheliom,  
Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)**

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 18.01.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Nivolumab gemäß dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Nivolumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Juni 2021):

Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

– Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorphistologie; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteil bezüglich Symptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteil im Endpunkt SUE; im Detail Vor- und Nachteile in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteile bezüglich Symptomatik und im Endpunkt Gesundheitszustand
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; im Detail Vor- und Nachteile in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

und

- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Studie CA209-743: Nivolumab + Ipilimumab vs. Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (21-89) und dem Addendum (A21-141), sofern nicht anders indiziert.



### Mortalität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	303	18,07 [16,82; 21,45] 200 (66,0)	302	14,09 [12,45; 16,23] 219 (72,5)	0,74 [0,61; 0,89] 0,002 AD = 3,98 Monate
<b>Subgruppen nach Tumorhistologie</b>					
epitheloid	236	18,73 [17,05; 21,72] 157 (66,5)	235	16,23 [14,09; 19,15] 164 (69,8)	0,85 [0,68; 1,06] 0,151
nicht epitheloid	67	16,89 [11,83; 25,20] 43 (64,2)	67	8,80 [7,62; 11,76] 55 (82,1)	0,46 [0,31; 0,70] < 0,001 AD = 8,09 Monate
Gesamt	Interaktion: p = 0,003				

### Morbidität

Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Symptomatik (LCSS-Meso ASB)<sup>b</sup></b>					
	303	n. e. [22,18; n. b.] 64 (21,1)	302	12,22 [8,02; n. b.] 59 (19,5)	0,58 [0,39; 0,86] 0,006
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>c</sup></b>					
15 Punkte	303	26,15 [22,64; n. b.] 81 (26,7)	302	16,69 [15,01; 21,75] 99 (32,8)	0,65 [0,49; 0,88] 0,005 AD = 9,46 Monate
7 Punkte	303	18,89 [16,33; 25,82] 115 (38,0)	302	12,68 [9,95; 15,01] 134 (44,4)	0,67 [0,52; 0,86] 0,002 AD = 6,21 Monate
<b>Subgruppen nach Tumorhistologie</b>					
epitheloid	236	18,33 [15,47; 25,82] 91 (38,6)	235	13,73 [10,32; 18,33] 96 (40,9)	0,80 [0,60; 1,07] 0,134
nicht epitheloid	67	21,52 [9,69; n. b.] 24 (35,8)	67	8,02 [2,33; 10,97] 38 (56,7)	0,37 [0,22; 0,62] < 0,001 AD = 13,50 Monate
Gesamt	Interaktion: p = 0,005				



Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
10 Punkte	303	20,14 [18,04; 26,09] 107 (35,3)	302	12,85 [10,32; 15,70] 130 (43,0)	0,63 [0,49; 0,82] < 0,001 AD = 7,29 Monate
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Nicht erhoben					
Nebenwirkungen <sup>d</sup>					
Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) <sup>e</sup>					
	300	0,26 [0,20; 0,39] 298 (99,3)	284	0,13 [0,10; 0,20] 276 (97,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <sup>e</sup>					
	300	9,33 [7,56; 12,52] 163 (54,3)	284	n. e. 77 (27,1)	1,74 [1,31; 2,32] < 0,001
Subgruppen nach Tumorhistologie					
epitheloid	233	9,23 [6,37; 12,45] 131 (56,2)	219	n. e. 53 (24,2)	1,98 [1,42; 2,76] < 0,001
nicht epitheloid	67	9,72 [4,37; n. b.] 32 (47,8)	65	n. e. [4,47; n. b.] 24 (36,9)	1,13 [0,65; 1,97] 0,665
Gesamt					Interaktion: p = 0,031
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>e</sup>					
	300	7,13 [5,26; 9,79] 178 (59,3)	284	6,77 [3,55; n. b.] 139 (48,9)	0,91 [0,72; 1,15] 0,418
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>e, f</sup>					
	300	22,11 [17,58; n. b.] 92 (30,7)	284	n. e. 58 (20,4)	0,99 [0,69; 1,41] 0,935
Spezifische unerwünschte Ereignisse <sup>g</sup>					
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt)	300	1,48 [1,22; 1,87] 236 (78,7)	284	n. e. 107 (37,7)	–



Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis</i> n (%)	
immunvermittelte SUEs	300	n. e.  66 (22,0)	284	n. e.  7 (2,5)	7,54 [3,42; 16,61] < 0,001
immunvermittelte schwere UEs	300	n. e. [21,68; n. b.] 74 (24,7)	284	n. e.  11 (3,9)	4,62 [2,40; 8,87] < 0,001
Diarrhö (PT, UEs)	300	21,49 [15,11; n. b.] 98 (32,7)	284	n. e.  34 (12,0)	2,22 [1,48; 3,33] < 0,001
Übelkeit (PT, UEs)	300	n. e.  76 (25,3)	284	n. e. [4,53; n. b.] 124 (43,7)	0,37 [0,28; 0,51] < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs)	300	n. e.  13 (4,3)	284	n. e.  3 (1,1)	3,68 [1,03; 13,19] 0,032
Subgruppen nach Tumorhistologie					
epitheloid	233	n. e.  12 (5,2)	219	n. e.  1 (0,5)	10,03 [1,28; 78,39] 0,007
nicht epitheloid	67	n. e.  1 (1,5)	65	n. e.  2 (3,1)	0,50 [0,05; 5,55] 0,567
Gesamt	Interaktion: p = 0,049				
Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	300	n. e.  10 (3,3)	284	n. e.  1 (0,4)	7,76 [0,97; 62,03] 0,022
Asthenie (PT, schwere UEs)	300	n. e.  4 (1,3)	284	n. e.  13 (4,6)	0,23 [0,07; 0,77] 0,010
Lipase erhöht (PT, schwere UEs)	300	n. e.  17 (5,7)	284	n. e.  1 (0,4)	11,72 [1,52; 90,15] 0,003
Anämie (PT, schwere UEs)	300	n. e.  10 (3,3)	284	n. e.  39 (13,7)	0,17 [0,08; 0,37] < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs)	300	n. e.  4 (1,3)	284	n. e.  45 (15,8)	0,04 [0,01; 0,16] < 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)	300	n. e.  4 (1,3)	284	n. e.  11 (3,9)	0,17 [0,04; 0,78] 0,010
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs)	300	n. e.  20 (6,7)	284	n. e.  0 (0)	n. b.  < 0,001
Erkrankungen des Nerven- systems (SOC, schwere UEs)	300	n. e.  15 (5,0)	284	n. e.  3 (1,1)	3,57 [0,99; 12,79] 0,037



Endpunkt	Nivolumab + Ipilimumab		Pemetrexed + Cisplatin bzw. Pemetrexed + Carboplatin		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs)	300	n. e. 14 (4,7)	284	n. e. 1 (0,4)	8,67 [1,10; 68,44] 0,014
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC, schwere UEs)	300	n. e. 13 (4,3)	284	n. e. 2 (0,7)	4,42 [0,96; 20,45] 0,037

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Berechnet als Mittelwert aus den 5 Symptomskalen des LCSS-Meso (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe und Schmerz). Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zum Studienbeginn
- c Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um die Responseschwelle ohne Verbesserung unterhalb der Responseschwelle in einer der folgenden Erhebungen
- d Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist zu beachten, dass die wesentlich kürzere geplante Behandlungsdauer und der damit verbundene Abbruch der Beobachtung im Vergleichsarm dazu führt, dass das Hazard Ratio nur etwa die ersten 8 Monate nach Randomisierung abbildet.
- e ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung
- f operationalisiert als Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente
- g Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ASBI = Average Symptom Burden Index; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

### 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorphistologie; Erstlinientherapie  
und

b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorphistologie; Erstlinientherapie

zusammen ca. 160 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Opdivo (Wirkstoff: Nivolumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab darf nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Lungenkarzinom oder malignem Pleuramesotheliom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Zulassungsbehörde hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie Patientinnen und Patienten eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Die Patientenkarte enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Nivolumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit Nivolumab mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte soll dem Patienten zur Verfügung gestellt werden.





#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 855,56 €
+ Ipilimumab	63 175,22 €
Gesamt	143 030,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe:	
– Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>2</sup>	
Cisplatin	2 007,44 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Gesamt	11 220,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	455,34 € – 595,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Ipilimumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

- b) Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab	79 855,56 €
+ Ipilimumab	63 175,22 €
Gesamt	143 030,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe:	
– Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed <sup>2</sup>	

<sup>2</sup> Es werden nur für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed Kosten dargestellt. Daneben stellen auch Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed und Bevacizumab geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe dar. Carboplatin und Bevacizumab sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb keine Kosten für diese Regime dargestellt werden.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Cisplatin	2 007,44 €
Pemetrexed	9 213,30 €
Gesamt	11 220,74 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	455,34 € – 595,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Nivolumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €
Ipilimumab	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	8,7	617,70 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17,4	1 409,40 €

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juni 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Nivolumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. November 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlin



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Malignes Pleuramesotheliom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nivolumab
- **Handelsname:** Opdivo
- **Therapeutisches Gebiet:** Malignes Pleuramesotheliom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

#### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-707)

#### Modul 1

(pdf 689,04 kB)

#### Modul 2

(pdf 788,49 kB)

#### Modul 3

(pdf 1,91 MB)

#### Modul 4

(pdf 3,03 MB)

#### Modul 4 Anhang

(pdf 7,21 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 3,82 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nivolumab (Opdivo)

Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes

Stand der Information: September 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,23 MB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2021
  - Mündliche Anhörung: 08.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**  
**Word**  
(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nivolumab - 2021-07-01-D-70*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.01.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.07.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)  
[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 15.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.04.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
[Verfahren vom 01.05.2021 \(Beschlussfassung wird vorbereitet\)](#)  
[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)  
[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. November 2021 um 14:06 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Nivolumab**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.10.2021
DGHO, DGP, AIO*	23.10.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.10.2021
Roche Pharma AG	21.10.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2021

\*verfristet

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Frau Friedrich	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Kupas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Nouvertné	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Ulbrich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>AIO – Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</b>						
Herr PD Dr. Eberhardt	nein	ja	ja	ja	ja	nein
<b>DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</b>						
Frau Prof. Dr. Tannapfel	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Frau Dr. Mark	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hecker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Frau Ahrens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Sibbe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (OPDIVO®) im Anwendungsgebiet N in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen  (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-707)  IQWiG-Berichte – Nr. 1209, Dossierbewertung, A21-89, Version 1.0, 29.09.2021
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten.	

## Zusammenfassung der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet für Nivolumab + Ipilimumab umfasst erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem malignen Pleuramesotheliom (MPM) in Erstlinientherapie. In der RCT CA209-743 wird Nivolumab + Ipilimumab direkt mit einem vom G-BA für eine Studie im Anwendungsgebiet als geeignet bezeichneten Komparator, nämlich Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed verglichen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ("eine Therapie nach Maßgabe des Arztes") des vorliegend betrachteten Anwendungsgebiets ist durch den Kontrollarm der Studie CA209-743 adäquat umgesetzt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie CA209-743 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie ( $p = 0,002$ ) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,74 (95 %-KI: 0,61; 0,89). Die unter Nivolumab + Ipilimumab erzielten medianen Überlebenszeiten waren für die betrachteten Tumorhistologien (epitheloid vs. nicht-epitheloid) vergleichbar und die relativen Therapieeffekte vs. Chemotherapie deutlich gleichgerichtet.

Weiterhin zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie unabhängig von der Histologie bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß LCSS-Meso und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso. Auch beim EQ-5D VAS als generischem Instrument zur Messung des Gesundheitszustands zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Einschließlich der patientenberichteten Endpunkte wurden in der Studie CA209-743 alle Endpunkte adäquat erhoben und für die Nutzenbewertung ausgewertet.

Für drei der insgesamt vier betrachteten UE-Hauptkategorien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den Hauptkategorien ergab sich ausschließlich für SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab. Das betraf die MedDRA-Systemorganklassen „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Endokrine Erkrankungen“. Weniger als die Hälfte der SUE stand in kausalem Zusammenhang zur Studientherapie. Gleichzeitig zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie bei der Morbidität und Lebensqualität, zum Teil von erheblichem Ausmaß. Die UE decken sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen der Immunonkologika und sind entsprechend den in der klinischen Routine seit Langem

bewährten Behandlungsalgorithmen der Nebenwirkungen von Nivolumab und Ipilimumab gut behandelbar bzw. zum Großteil reversibel. Es besteht keine Rationale, weshalb Nivolumab + Ipilimumab bei bestimmten Patientengruppen schlechter verträglich sein soll. In der Gesamtsicht ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Nivolumab + Ipilimumab **im gesamten Anwendungsgebiet**, da es sich gegenüber der ZVT insgesamt um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verbesserung des Gesundheitszustands durch Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Beträchtlicher Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet unabhängig von der Histologie</b></p> <p><b>Verlängerung des Überlebens (Mortalität)</b></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber Chemotherapie (p = 0,002) mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,74 (95 %-KI: 0,61; 0,89). Diese HR bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos durch Nivolumab + Ipilimumab um 26 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Überlebenszeit war unter Nivolumab + Ipilimumab mit 18,07 Monaten (95 %-KI: 16,82; 21,45) um 3,98 Monate länger als unter Chemotherapie (14,09 Monate (95 %-KI: 12,45; 16,23)). Auch bei den Überlebensraten zu bestimmten Zeitpunkten zeigten sich numerische Vorteile. Die Überlebensrate bspw. zum spätesten Auswertungszeitpunkt nach 21 Monaten war unter Nivolumab + Ipilimumab mit 44,51 % (95 %-KI: 38,73; 50,12) deutlich höher als unter Chemotherapie mit 34,81 % (95 %-KI: 29,28, 40,39) [1, 2]. Damit stellt Nivolumab + Ipilimumab eine bedeutende neue Therapieoption in dieser Indikation dar.</p> <p>Die Ergebnisse der für diesen Endpunkt durchgeführten Subgruppenanalysen waren homogen zu denen der Gesamtanalyse. Auch bei den Subgruppen zur Tumorhistologie</p>	<p>Endpunktübergreifende Betrachtung:</p> <p>In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von der Tumorhistologie. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „Tumorhistologie“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Histologie des Tumors einen relevanten prognostischen Faktor dar, wobei der epitheloide Subtyp die vergleichsweise günstigste Prognose aufweist<sup>2</sup>. Eine histologische Subtypisierung wird empfohlen, sofern eine Biopsie möglich ist<sup>3</sup>.</p> <p>Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Tumorhistologie“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epithelialer Tumorhistologie vorzunehmen.</p> <p>In den Stellungnahmen wurde von klinischen Experten im vorliegenden Verfahren dargelegt, dass bei der histologischen Differenzierung von Mesotheliomen in die Subtypen epitheloid, sarkomatoid und biphasisch von Unsicherheiten</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigten sich gleichgerichtete Effekte. Das unter Nivolumab + Ipilimumab erzielte mediane Gesamtüberleben war ebenfalls nach Einschätzung der EMA für die betrachteten Tumorhistologien vergleichbar [3] (epitheloid: 18,73 Monate; nicht-epitheloid: 16,89 Monate [1]). Somit sind sowohl die absoluten als auch die relativen lebensverlängernden Effekte, die mit Nivolumab + Ipilimumab erzielt werden können, deutlich gleichgerichtet. In der Gesamtsicht bewertete die EMA das Ergebnis beim Gesamtüberleben als positiv - ohne hinsichtlich bestimmter Tumorhistologien zu differenzieren („In line with what previously said, epitheloid histology obtained worse comparative results [...], but, this is due to its documented better response to chemotherapy, and it is not considered enough to exclude these patients, as the results are still positive for the combination“) [3]. Dementsprechend sieht die NCCN-Leitlinie Nivolumab + Ipilimumab als geeignete Therapie für alle Tumorhistologien an [4].</p> <p>Insgesamt ergibt sich ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab beim Gesamtüberleben.</b></p> <p><b>Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidity)</b></p> <p>Nivolumab + Ipilimumab reduzierte das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome gemäß LCSS-</p>	<p>auszugehen ist. Demnach stellen sich die Übergänge zwischen diesen Subtypen pathologisch zumeist fließend dar und erlauben keine eindeutige Subtypisierung bzw. ist oftmals bei den Patientinnen und Patienten überhaupt keine Subtypisierung möglich, sofern ausschließlich eine Zytologie aus dem Pleuraerguss vorliegt.</p> <p>Diese, anhand der Ausführungen der klinischen Experten für den G-BA nachvollziehbaren Unsicherheiten in der histologischen Diagnostik und Differenzierung von Mesotheliomen in der klinischen Praxis, stehen aus Sicht des G-BA einer separaten Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der in der Studie CA209-743 untersuchten Histologien (epitheloid und nicht epitheloid) jedoch nicht entgegen. Diesbezüglich wird in der vorliegenden Bewertung konkret auf die histologische Differenzierung abgestellt, wie sie für die Studie CA209-743 vorgenommen wurde.</p> <p>In der Studie CA209-743 wurden Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarer Tumorhistologie von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p><u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie kein statistisch signifikanter Unterschied</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Meso statistisch signifikant um 39 % bis 46 % gegenüber Chemotherapie (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: Appetitlosigkeit: 0,565 (95 %-KI: 0,391; 0,817); p = 0,0024; Fatigue: 0,538 (95 %-KI: 0,391; 0,742); p = 0,0002; Husten: 0,611 (95 %-KI: 0,401; 0,933); p = 0,0224; Schmerz: 0,613 (95 %-KI: 0,415; 0,903); p = 0,0133; Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome: 0,577 (95 %-KI: 0,389; 0,856); p = 0,0063) [1, 2], unabhängig von der Histologie.</p> <p>Zudem reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS statistisch signifikant um 34 % gegenüber Chemotherapie (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: 0,665 (95 %-KI: 0,516; 0,857); p = 0,0016) [1, 2].</p> <p>Insgesamt ergibt sich <b>ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei krankheitsbedingten Symptomen gemäß LCSS-Meso</b> sowie ein <b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</b> (zur Berücksichtigung des LCSS-Meso siehe auch übernächster Aspekt in dieser Stellungnahme).</p> <p><b>Verbesserung der Lebensqualität</b></p> <p>Nivolumab + Ipilimumab reduzierte gegenüber Chemotherapie das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität gemäß LCSS-Meso statistisch signifikant um 36 % bis 41 % (HR</p>	<p>zwischen den Behandlungsarmen. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht belegt.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bezüglich der Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Endpunkt SUE. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3) sowie Abbruch wegen UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung steht somit dem positiven Effekt einer Verbesserung der Symptomatik ein deutlicher Nachteil bei den SUE gegenüber.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen mit epitheloider</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie: Symptombelastung: 0,616 (95 %-KI: 0,429; 0,884); p = 0,0085; Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,592 (95 %-KI: 0,415; 0,844); p = 0,0038; allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,621 (95 %-KI: 0,441; 0,875); p = 0,0064; Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: 0,640 (95 %-KI: 0,444; 0,921); p = 0,0163) [1, 2], unabhängig von der Histologie.</p> <p>Insgesamt ergibt sich ein <b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso</b> (zur Berücksichtigung des LCSS-Meso siehe auch übernächster Aspekt in dieser Stellungnahme).</p> <p><b>Verträglichkeit</b></p> <p>Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich für jegliche UE (HR = 0,869 (95 %-KI: 0,736; 1,025); p = 0,1009), UE Grad ≥ 3 (HR = 0,907 (95 %-KI: 0,718; 1,147); p = 0,4178) und für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition; HR = 0,986 (95 %-KI: 0,687; 1,413); p = 0,9345) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab und Chemotherapie. Nur für eine der vier Kategorien, nämlich schwerwiegende UE, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR = 1,744 (95 %-KI: 1,312; 2,319); p = 0,0001) [1, 2]. Die davon</p>	<p>Tumorhistologie ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p><u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Im Vergleich zur zweckmäßigen</p> <p>Vergleichstherapie führt Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) und für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Detail liegen allein bei den</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betroffenen MedDRA-Systemorganklassen waren „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ und „Endokrine Erkrankungen“.</p> <p>Zur Einordnung der Ergebnisse bezüglich Verträglichkeit sind, neben der Schwere der Grunderkrankung, folgende Aspekte zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weniger als die Hälfte der SUE stand in kausalem Zusammenhang zur Studientherapie. Bei den UE Grad <math>\geq 3</math> zeigte sich kein Nachteil von Nivolumab + Ipilimumab.</li> <li>• Für Therapieabbrüche wegen UE (primäre Definition) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Hinsichtlich Therapieabbrüchen war in der Studie CA209-743 geplant, das Therapieprinzip der Immunonkologie weiterführen zu können. Bei Abbruch der Therapie mit Ipilimumab konnten die Patienten und Patientinnen die Therapie mit Nivolumab fortsetzen und hiervon profitieren. Bezüglich der den ausschließlich vollständigen Therapieabbruch wegen UE berücksichtigenden Definition (sekundäre Definition, Therapieabbruch beider Wirkstoffe im Nivolumab + Ipilimumab-Arm) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab.</li> </ul>	<p>spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die sowohl positive als auch negative Effekte aufzeigen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen somit den positiven Effekten hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Symptomatik und des Gesundheitszustands keine Nachteile gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen mit nicht epitheloider Tumorhistologie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Morbidität und der Lebensqualität zeigte sich für die meisten der in der Studie CA209-743 untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab, zum Teil von erheblichem Ausmaß.</li> <li>• Die in der Studie CA209-743 aufgetretenen UE der Immunonkologika decken sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen der Immunonkologika. Daher sind auch diese entsprechend den in der klinischen Routine seit Langem bewährten Behandlungsalgorithmen der Nebenwirkungen von Nivolumab und Ipilimumab (siehe Fachinformationen [5, 6]) in der Regel gut behandelbar [3].</li> <li>• Mit Ausnahme der endokrinen UE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zum Großteil reversibel. Die meisten irreversiblen endokrinen UE können mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [6, 7].</li> </ul> <p>In der Gesamtsicht ist das Sicherheitsprofil von Nivolumab + Ipilimumab als sehr gut bekannt anzusehen. Es ergaben sich in der Studie CA209-743 keine neuen Sicherheitssignale gegenüber den</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorher zugelassenen anderen Indikationen von Nivolumab + Ipilimumab (NSCLC, Nierenzellkarzinom, Kolorektalkarzinom) [3]. Die EMA bestätigt, dass das Sicherheitsprofil von Nivolumab + Ipilimumab im Behandlungsalltag nach wie vor günstig ist („The safety profile of nivolumab + ipilimumab in the post-marketing setting remains favourable“) [3].</p> <p>Es besteht keine medizinische Rationale, weshalb Nivolumab + Ipilimumab bei bestimmten Patientengruppen, insbesondere unterschiedlicher Histologie, schlechter verträglich sein soll. Zusammengefasst ist für die Verträglichkeit ein <b>Zusatznutzen für jegliches UE, für UE Grad <math>\geq 3</math> und für Therapieabbrüche wegen UE nicht nachgewiesen</b> und es ergibt sich ein <b>Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Nivolumab + Ipilimumab mit Ausmaß beträchtlich bei schwerwiegenden UE (SUE)</b>, jeweils für das gesamte Anwendungsgebiet.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>In der Gesamtschau wird der Nachteil bei der Verträglichkeit zwar als relevant für die Patienten betrachtet, rechtfertigt jedoch im Vergleich zu den beträchtlichen bzw. erheblichen Vorteilen beim Gesamtüberleben, bei schwerwiegenden Symptomen und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie beim Gesundheitszustand keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Da sich in den Subgruppenanalysen gleichgerichtete Effekte zeigen, das mediane OS unter Nivolumab + Ipilimumab in</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beiden Histologie-bezogenen Subgruppen vergleichbar ist, und insbesondere beim LCSS-Meso erhebliche Vorteile unabhängig von der Histologie festzustellen sind, besteht der Zusatznutzen unabhängig von der Histologie. Somit wird unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung der Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab insgesamt mit dem Ausmaß „beträchtlich“ eingestuft.</p>	
<p>S. 4, Abs. 1, 8. S. 8, Abs. 1. S. 11, Abs. 5. S. 17, Abs. 6 – S. 18, Abs. 2. S. 46, Abs. 1.</p>	<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet „eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA gibt im Beratungsgespräch diesbezüglich an, dass im Rahmen einer klinischen Studie unter anderem die Kombinationstherapien Pemetrexed + Cisplatin sowie Pemetrexed + Carboplatin als geeignete Komparatoren erachtet werden. Weiterhin stellt das Regime Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed einen geeigneten Komparator dar [8]. In der für die hier relevante Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CA209-743 wurde Nivolumab + Ipilimumab mit einer Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed) verglichen [1, 9].</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die für die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie CA209-743 ausschließlich dazu geeignet sei Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab für diejenige Patientengruppe zu treffen, für welche Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin eine geeignete Therapie</p>	<p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab berücksichtigt werden. Im Vergleichsarm der Studie CA209-743 erfolgte eine Behandlung mit Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin. Somit liegt kein Vergleich gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed und Bevacizumab vor. Insbesondere vor dem Hintergrund der Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Verfahren zum Stellenwert der Kombination aus Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab im deutschen Versorgungskontext, wird jedoch insgesamt von einer hinreichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe die Behandlungsoption Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed geeignet ist, liegen keine Daten vor, obgleich der Wirkstoff Bevacizumab in Leitlinien empfohlen sei. Die nur für bestimmte Patientengruppen ausgesprochene Empfehlung für eine Therapie mit Bevacizumab sei kein hinreichendes Argument für eine Nichtberücksichtigung in der Studie CA209-743 [10].</p> <p>BMS begrüßt die Feststellung des IQWiG, dass die in der Studie CA209-743 eingesetzten Behandlungsoptionen Pemetrexed + Cisplatin und Pemetrexed + Carboplatin relevante Vergleichstherapien darstellen und stimmt dem IQWiG insofern zu, als dass mit der Studie CA209-743 keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab gegenüber der Behandlungsoption Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed getroffen werden können.</p> <p>Nichtsdestotrotz ist bezüglich der genannten Bevacizumab-basierten Behandlungsoption festzuhalten, dass die Patienten, basierend auf der hierfür vorliegenden Evidenz, zunächst für eine Therapie mit Bevacizumab infrage kommen müssen: So wird Bevacizumab für Patienten mit relevanten kardiovaskulären Komorbiditäten und anderen Kontraindikationen nicht empfohlen [11]. Da MPM-Patienten häufig auch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Bluthochdruck aufweisen, ist eine umsichtige Selektion der für eine Bevacizumab-basierte Chemotherapie infrage kommenden Patientenpopulation von</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bedeutung [11, 12]. Entsprechend gering ist der diesbezügliche Anteil der Patienten, die eine solche Therapie im Versorgungsalltag erhalten:</p> <p>So zeigen Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie aus England mit neu diagnostizierten, erwachsenen MPM-Patienten, dass von 8.840 nicht-resezierten Patienten, insgesamt 3.159 (35,7%) eine Erstlinientherapie erhalten [13]. Zu 3.117 von 3.159 Patienten (98,7%) lagen Daten zur verabreichten Therapie vor. Von diesen Patienten erhielten 90,2% eine Standardtherapie mit Platin + Pemetrexed und 4,8% eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie. Die genauen Anteile der Patienten, die eine Therapie mit Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed erhalten, ist zwar nicht berichtet, jedoch verbleibt basierend auf den zuvor genannten Ergebnissen für diese Therapie ein Versorgungsanteil von höchstens 5% [13].</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie („eine Therapie nach Maßgabe des Arztes“) ist durch den Kontrollarm der Studie CA209-743 (Cis- oder Carboplatin + Pemetrexed) adäquat umgesetzt. Die vom G-BA als weitere Therapieoption benannte Kombination aus Bevacizumab + Cisplatin + Pemetrexed spielt aufgrund des nur eingeschränkt hierfür infrage kommenden Patientenkollektivs eine untergeordnete Rolle.</p>	



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20, Abs. 2.	<p><b>Adäquate Erhebung der mittels LCSS-Meso erhobenen Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität</b></p> <p>In der Studie CA209-743 wurden die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des LCSS-Meso erhoben [1]. Die Morbidität wurde anhand folgender Symptome beurteilt: Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Schmerz sowie Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome als Summen-Score der fünf Symptomskalen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand folgender Endpunkte beurteilt: Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie dem Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems als Summen-Score. Beim LCSS-Meso handelt es sich um ein validiertes Instrument [14, 15].</p> <p>Das IQWiG merkt bezüglich der Erhebungszeitpunkte des LCSS-Meso an, dass die geplanten Beobachtungszeiten zwischen den beiden Studienarmen unterschiedlich seien, da die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie CA209-743 nur bis zur Krankheitsprogression beobachtet, während die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auch über eine Krankheitsprogression hinaus weiter beobachtet wurden. Diese unterschiedlich geplante Erhebung sei nicht adäquat, weshalb die Ergebnisse zum LCSS-Meso nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden können [10]. BMS nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p>	<p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde mittels der Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma Adaptation (LCSS-Meso) erhoben.</p> <p>Die Beobachtung erfolgte im Vergleichsarm bis zur Krankheitsprogression und im Interventionsarm bis zum Behandlungsende. Die Nachbeobachtung war für beide Studienarme 30 und 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant. Somit bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der geplanten Beobachtung der Patientinnen und Patienten. Diese werden jedoch nicht als so gravierend angesehen, als dass sie die Verwertbarkeit der Ergebnisse infrage stellen, da die deutliche Mehrheit der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (61 %) die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogression abgebrochen hatte und für diese Patientinnen und Patienten das Kriterium für die Beendigung der LCSS-Meso-Erhebung daher dem Kriterium im Vergleichsarm entspricht.</p> <p>Der LCSS-Meso beinhaltet acht Items, fünf dieser Items beziehen sich auf Symptome (Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten, Dyspnoe und Schmerz) mit dem Average Symptom Burden Index (ASBI) als Mittelwert dieser fünf Items. Der LCSS-Meso ASBI bildet die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit malignem Pleuramesotheliom ab und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die geplante Erhebungsdauer für den Nivolumab + Ipilimumab-Arm war im Protokoll leider missverständlich dargestellt. In der Studie CA209-743 wurde der LCSS-Meso im Nivolumab + Ipilimumab-Arm bis zur Beendigung der Behandlung, und nicht bis zum Studienende, und dann an zwei Follow-Up-Visiten nach ca. 30 und ca. 120 Tagen erhoben. Nur der EQ-5D wurde im Survival Follow-Up bis zum Studienende weiter erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten für den LCSS-Meso (siehe Tabelle 4-28 in Modul 4 N [1]) in der Studie CA209-743 zeigen, dass auch im Chemotherapie-Arm die Erhebung primär bis zum Ende der Behandlung durchgeführt wurde, nach Beendigung der Behandlung sinken die Rücklaufquoten auf &lt;10% der randomisierten Patienten. Somit wurde der LCSS-Meso auch hier analog zum Nivolumab + Ipilimumab-Arm während der Behandlung und an den zwei Follow-Up-Visiten erhoben. Es ergibt sich folglich keine systematische Verzerrung durch unterschiedlich geplante Beobachtungszeiten. Individuelle Unterschiede in der Beobachtungszeit wurden durch Time-to-Event-Analysen adäquat adressiert. Der LCSS-Meso ist somit für die Nutzenbewertung bewertbar.</p> <p>Für den LCSS-Meso zeigten sich in der Studie CA209-743 die folgenden Ergebnisse (Detaillierte Ergebnisse siehe [1, 2]):</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome des LCSS-Meso um 15 mm zeigte sich für fünf der sechs Skalen ein</p>	<p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter Berücksichtigung einer Responseschwelle von <math>\geq 15</math> Punkte für die Zeit bis zur Verschlechterung des LCSS-Meso ASBI.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ordnet die verbleibenden drei Items des LCSS-Meso (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diese Items sind jedoch nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Appetitlosigkeit: 0,565 (95 %-KI: 0,391; 0,817); p = 0,0024,</li> <li>• Fatigue: 0,538 (95 %-KI: 0,391; 0,742); p = 0,0002,</li> <li>• Husten: 0,611 (95 %-KI: 0,401; 0,933); p = 0,0224,</li> <li>• Schmerz: 0,613 (95 %-KI: 0,415; 0,903); p = 0,0133,</li> <li>• Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome: 0,577 (95 %-KI: 0,389; 0,856); p = 0,0063</li> </ul> <p>Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome um 39 % bis 46 % gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung dieser krankheitsbedingten Symptome war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab um 13,04 bis 18,92 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.</p> <p>Die krankheitsbedingten Symptome Appetitlosigkeit (bzw. in der Folge Gewichtsverlust), Fatigue, Husten und Schmerz werden als schwerwiegend eingestuft, da diese laut Leitlinien [16–19] charakteristische Symptome für das Mesotheliom darstellen. Dieses steht im Einklang mit der diesbezüglichen Einschätzung des G-BA in der frühen Nutzenbewertung von Ceritinib zur Behandlung des Lungenkarzinoms [20].</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt ergibt sich ein <b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei krankheitsbedingtem Symptomen gemäß LCSS-Meso.</b></p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß LCSS-Meso um 15 mm bzw. 45 mm (Index-Wert) zeigte sich für alle vier Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab (HR Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptombelastung: 0,616 (95 %-KI: 0,429; 0,884); p = 0,0085</li> <li>• Aktivitätsbeeinträchtigung: 0,592 (95 %-KI: 0,415; 0,844); p = 0,0038</li> <li>• allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: 0,621 (95 %-KI: 0,441; 0,875); p = 0,0064</li> <li>• Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: 0,640 (95 %-KI: 0,444; 0,921); p = 0,0163</li> </ul> <p>Damit reduzierte Nivolumab + Ipilimumab das Risiko für die dauerhafte Verschlechterung der Lebensqualität um 36 % bis 41 %</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität war in der Gruppe Nivolumab + Ipilimumab für die Skalen Symptombelastung und Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems um 13,60 Monate und für die Skalen Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität um 17,67 Monate länger als in der Chemotherapie-Gruppe.</p> <p>Insgesamt ergibt sich ein <b>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß LCSS-Meso.</b></p> <p>Die für den LCSS-Meso durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, gerade auch bei dem vom G-BA akzeptierten [21] „Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome“. Der Zusatznutzen besteht somit für das gesamte Anwendungsgebiet.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Der LCSS-Meso wurde in der Studie CA209-743 adäquat erhoben. Die Ergebnisse des LCSS-Meso sind damit bewertbar und ergeben in der Gesamtsicht einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei krankheitsbedingten Symptomen und einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab + Ipilimumab bei der</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils für die gesamte Studienpopulation unabhängig von der Histologie.	

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-743

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<b>Verlängerung des Überlebens (Mortalität)</b>		
Gesamtüberleben	HR = 0,74 (0,61; 0,89) p = 0,002 Mediane Überlebenszeiten (Monate): 18,07 vs. 14,09 Überlebensrate nach 21 Monaten: 44,51 vs. 34,81	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit : Hinweis
<b>Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)</b>		
<i>Krankheitsbedingte Symptome gemäß LCSS-Meso</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei 5 Skalen <sup>(1)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Appetitlosigkeit: HR = 0,565 (0,391; 0,817); p = 0,0024,</li> <li>• Fatigue: HR = 0,538 (0,391; 0,742); p = 0,0002,</li> <li>• Husten: HR = 0,611 (0,401; 0,933); p = 0,0224,</li> <li>• Schmerz: HR = 0,613 (0,415; 0,903); p = 0,0133,</li> <li>• Index-Wert der krankheitsbedingten Symptome: HR = 0,577 (0,389; 0,856); p = 0,0063</li> </ul>		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit : Anhaltspunkt
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab: <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-VAS: HR = 0,665 (0,516; 0,857), p = 0,0016</li> </ul>		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit : Anhaltspunkt
<b>Verbesserung der Lebensqualität</b>		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß LCSS-Meso</i>		
Hauptanalyse (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 15 mm bzw. 45 mm) statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab + Ipilimumab bei allen 4 Skalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptombelastung: HR = 0,616 (0,429; 0,884); p = 0,0085</li> <li>• Aktivitätsbeeinträchtigung: HR = 0,592 (0,415; 0,844); p = 0,0038</li> </ul>		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit : Anhaltspunkt

Endpunkt RCT	Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<ul style="list-style-type: none"> <li>• allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität: HR = 0,621 (0,441; 0,875); p = 0,0064</li> <li>• Index-Wert der drei Lebensqualitätsitems: HR = 0,640 (0,444; 0,921); p = 0,0163</li> </ul>		
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jedliches UE	HR = 0,869 (0,736; 1,025) p = 0,1009	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE Grad ≥ 3	HR = 0,907 (0,718; 1,147) p = 0,4178	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,744 (1,312; 2,319) p = 0,0001	Schaden: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit : Anhaltspunkt
Therapieabbruch wegen UE	HR = 0,986 (0,687; 1,413) p = 0,9345	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<p>EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenz-intervall; LCSS-Meso = Lung Cancer Symptom Scale - Mesothelioma adaptation; mm = Millimeter; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Für die Skala Dyspnoe zeigte sich in dieser Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.</p>		



## Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 4 N. Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen. Stand: 29.06.2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4917/a12f748f452f1b78835a2c2a69c767fd/2021\\_06\\_29\\_Modul4N\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4917/a12f748f452f1b78835a2c2a69c767fd/2021_06_29_Modul4N_Nivolumab.pdf), aufgerufen am 12.10.2021.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Nivolumab (OPDIVO®). Modul 4 N. Anhang 4-G. Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen. Stand: 29.06.2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4918/417b5ae62ddb3bc5e1a0b59d3b52ab1c/2021\\_06\\_29\\_Modul4N\\_Anhang4\\_G\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4918/417b5ae62ddb3bc5e1a0b59d3b52ab1c/2021_06_29_Modul4N_Anhang4_G_Nivolumab.pdf), aufgerufen am 12.10.2021.
3. European Medicines Agency. Assessment report. Yervoy ipilimumab. Opdivo nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/1881: 22 April 2021. EMA/CHMP/260350/2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-emea/h/c/ws1881-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-emea/h/c/ws1881-epar-assessment-report-variation_en.pdf), aufgerufen am 12.10.2021.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Malignant Pleural Mesothelioma. Version 2.2021 - February 16, 2021. Verfügbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpm.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf), aufgerufen am 13.10.2021.
5. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/013182>, aufgerufen am 13.10.2021.
6. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021; 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022541>, aufgerufen am 12.10.2021.
7. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:7–18. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.003.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-164. Datum des Gespräches: 17.10.2019; 2019.
9. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021; 397(10272):375–86. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32714-8.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (malignes Pleuramesotheliom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag: A21-89. Version: 1.0. Stand: 29.09.2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a21-89\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-89_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf), aufgerufen am 05.10.2021.

11. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T et al. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36(13):1343–73. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6394.
12. van Meerbeeck JP, Hiddinga BI. Bevacizumab in pleural mesothelioma: too few, too late? *Transl. Cancer Res.* 2016; 5(2):120–3. doi: 10.21037/tcr.2016.04.02.
13. Baas P, Daumont MJ, Lacoïn L, Penrod JR, Carroll R, Tanna N et al. Treatment patterns and outcomes in malignant pleural mesothelioma in England: a nationwide CAS registry analysis from the I-O Optimise initiative. Poster 1909P. Presented at the ESMO Virtual Congress 2020: September 19–21; 2020.
14. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Adapting the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) to mesothelioma: using the LCSS-Meso conceptual model for validation. *Cancer* 2004; 101(3):587–95. doi: 10.1002/cncr.20315.
15. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the LCSS-Meso. *Support Care Cancer* 2006; 14(1):11–21. doi: 10.1007/s00520-005-0837-0.
16. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2020; 55(6). doi: 10.1183/13993003.00953-2019.
17. Baas P, Fennell D, Kerr KM, van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v31-9. doi: 10.1093/annonc/mdv199.
18. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013; 5(6):E254-307. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.28.
19. Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, Fonseka D de, Edey A, Edwards J et al. British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2018; 73(Suppl 1):i1-i30. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ceritinib. (Ablauf der Befristung). Vom 16. März 2017; 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/ea96d0ce58fae2f5253d7ebcfac2aff/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4249/ea96d0ce58fae2f5253d7ebcfac2aff/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf), aufgerufen am 12.10.2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie). Vom 3. Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/4f6336908f0909577549250741568e36/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-628\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/4f6336908f0909577549250741568e36/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf), aufgerufen am 19.10.21.

## 5.2 Stellungnahme der DGHO, DGP, AIO

Datum	22. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Nivolumab/Ipilimumab ist das erste Verfahren für ein neues Arzneimittel beim malignen Pleuramesotheliom. Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, malignen Pleuramesotheliom zugelassen. Der G-BA hat keine Subgruppen/Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Weitere Subpopulationen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">nach ärztlicher Maßgabe</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Hinweis</td> <td>epitheloide Tumorhistologie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nicht-epitheloide Tumorhistologie</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	nach ärztlicher Maßgabe	beträchtlich	Hinweis	epitheloide Tumorhistologie	nicht belegt	-	nicht-epitheloide Tumorhistologie	beträchtlich	Hinweis	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Weitere Subpopulationen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	nach ärztlicher Maßgabe	beträchtlich	Hinweis	epitheloide Tumorhistologie	nicht belegt	-																								
				nicht-epitheloide Tumorhistologie	beträchtlich	Hinweis																								

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Standard bei Patient*innen in gutem Allgemeinzustand und ohne spezifische Kontraindikationen ist:<ul style="list-style-type: none"><li>○ platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed</li></ul></li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab/Ipilimumab beim nicht-resezierbaren Pleuramesotheliom ist die internationale, offene, randomisierte Studie CA209-743 (CheckMate 743) zum Vergleich einer Immuntherapie mit Nivolumab/Ipilimumab versus einer Chemotherapie mit Platinderivaten und Pemetrexed.</li><li>• Nivolumab/Ipilimumab führte gegenüber der Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; Median 4 Monate) und zur Verlängerung der Überlebensrate nach 3 Jahren.</li><li>• Nivolumab/Ipilimumab führte nicht zur Steigerung der Ansprechrate und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.</li><li>• Nivolumab/Ipilimumab führte bei Parametern des Gesundheitszustands zur signifikanten Symptomverbesserung gegenüber Chemotherapie.</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Die Rate schwerwiegender, therapieassoziiertes, unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad <math>\geq 3</math> war in beiden Therapie-Armen gleich hoch. Die spezifischen Nebenwirkungen der beiden, sehr verschiedenen Studienarme entsprechen denen einer kombinierten Immun- bzw. Chemotherapie.</li><li>• Der Vorschlag aus dem IQWiG-Bericht für eine weitere Subgruppenbildung auf der Basis der Histologie mit „epitheloid“ versus „nicht-epitheloid“ ist sehr problematisch. Diese Differenzierung ist an Biopsien nicht immer möglich, an Zytologien nahezu ausgeschlossen.</li><li>• In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Nivolumab/Ipilimumab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li></ul> <p>Mit Nivolumab/Ipilimumab steht jetzt erstmals seit fast 20 Jahren eine wirksame Alternative zur Platin- und Pemetrexed-haltigen Chemotherapie beim nicht-resezierbaren Pleuramesotheliom zur Verfügung.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Pleuramesotheliom gehört zu den seltenen Neoplasien. Histologisch wird zwischen dem benignen und dem malignen Pleuramesotheliom differenziert. Das maligne Pleuramesotheliom macht etwa 90% der diagnostizierten Fälle aus, es ist Inhalt der Zulassung und dieser Stellungnahme. Die altersstandardisierte Inzidenz lag in Deutschland zwischen 2000 und 2014 bei 0,9 / 100.000 Personenjahre [1]. In diesem Zeitraum wurden 24.510 Patient*innen mit malignem Pleuramesotheliom diagnostiziert. 79% waren Männer,</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>21% Frauen. Die Inzidenz stieg mit dem Alter von 1,0 bei Männern &lt;65 Jahre bis zu 18,2 bei Männern <math>\geq 75</math> Jahre. In der hohen Alterskohorte ist die Inzidenz zwischen den Jahren 2000 und 2014 gesunken. Die 5-Jahresüberlebensrate lag in Deutschland bei 11,8%, in den USA mit 12,1% etwas höher [1].</p> <p>Häufigste Ursache für das maligne Pleuramesotheliom ist Asbest-Exposition [2]. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung beträgt 20-50 Jahre [3]. Der genaue Pathomechanismus ist nicht geklärt. Bei mehr als 10% der Patient*innen mit malignem Pleuramesotheliom wurden prädisponierende Keimbahnmutationen gefunden, u. a. in den Genen von <i>BRCA1/2</i> und <i>PALB2</i> [4].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Mehrzahl der Patient*innen hat initial einen Pleuraerguss. Chirurgische Eingriffe einschl. radikaler Konzepte wie der extrapleurale Pneumektomie sind nicht kurativ. Der Beitrag zytoreduktiver Chirurgie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist unklar [5].</p> <p>Schwerpunkte der Therapie von Patient*innen mit malignem Pleuramesotheliom sind das optimale, Symptom-orientierte Management vor allem des Pleuraergusses und die systemische antineoplastische Therapie. Die bisherigen Standard-setzenden Daten zur Systemtherapie können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Kombination von Cisplatin plus Pemetrexed führte gegenüber Cisplatin in einer randomisierten Studie mit 456 Patient*innen zur Steigerung der Ansprechrate (41,3 vs</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>16,7%), zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (5,1 vs 3,9 Monate) und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf 12,1 Monate vs 9,3 Monate (HR 0,77; p=0,020) [6].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Hinzunahme von Bevacizumab zur Kombinationschemotherapie führte in einer randomisierten Studie mit 448 Patient*innen zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf 18,8 vs 16,1 Monate (HR 0,77; p=0,0167) [7]. Allerdings wurde für Bevacizumab keine Zulassung in dieser Indikation beantragt und hat sich als Standardtherapie im EMA Raum und in Deutschland nicht durchgesetzt.</li> <li>• Der Einsatz von Carboplatin anstelle von Cisplatin erfolgt auf der Basis von Phase-II-Studien [8-11]. Kriterien für eine mangelnde, individuelle Eignung für Cisplatin entsprechen denen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom.</li> </ul> <p>Erste Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim malignen Pleuramesotheliom wurden bei Patient*innen mit rezidivierter Erkrankung erhoben [8-11]. Sie waren Basis der großen, randomisierten Studien, siehe Tabelle 2.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit fortgeschrittenem, malignem Pleuramesotheliom</i></b></p> <table border="1" data-bbox="165 1273 1370 1390"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup></th> <th>ÜL<sup>5</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>5</sup>									
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>5</sup>										



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
						(HR <sup>4</sup> )	(HR <sup>4</sup> )	
Baas, 2021, [12]	nicht resezierbar	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed	Nivolumab + Ipilimumab	605	44,0 vs 39,6 <sup>6</sup>	7,2 vs 6,8 0,92 <sup>7</sup> n. s. <sup>8</sup>	14,1 vs 18,1 0,74 p = 0,0020	
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patient*innen; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b>; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant;</p> <p>Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-L1-, Ipilimumab ein monoklonaler Anti-CTLA4-Antikörper. Nivolumab/Ipilimumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann für die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen.</p> <p>Die in Tabelle 2 zusammengefassten Daten führten zur Zulassung von Nivolumab/Ipilimumab durch die U. S. Food and Drug Administration (FDA) im Oktober 2020, für die Europäische Union (EU) im Juni 2021.</p>								

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Nivolumab/Ipilimumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) „nach ärztlicher Maßgabe“ entspricht dem aktuellen Standard und berücksichtigt die insgesamt schlechte Prognose sowie die altersbedingt hohe Rate an Komorbiditäten. Konkret sehen wir diese Kombination als Standard bei Patient*innen mit nicht-resezierbarem, malignem Pleuramesotheliom an:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed für bis zu 6 Zyklen</li> <li>• Carboplatin bei Kontraindikationen gegen Cisplatin</li> <li>• Best Supportive Care, in Ergänzung zu den o. g. Optionen der systemischen Therapie.</li> </ul> <p>Eine weitere Option ist die Hinzunahme von Bevacizumab, das allerdings in Deutschland in dieser Indikation nur in Einzelfällen im Off-Label-Use nach Sicherung der Kostenübernahme durch die Krankenkasse oder von der zuständigen</p>	<p>In den vorliegenden Empfehlungen internationaler Leitlinien wird für die Erstlinienbehandlung des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms einhellig der Einsatz einer Kombinationschemotherapie aus Pemetrexed und einem Platinderivat empfohlen. Diesbezüglich ist Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin die einzig zugelassene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Allerdings ist den vorliegenden Leitlinienempfehlungen nach Carboplatin eine geeignete Alternative zu Cisplatin, da mit der Kombination aus Carboplatin und Pemetrexed gegenüber der Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten. Entsprechend kann anhand der vorliegenden Evidenz keine eindeutige Präferenz für eine der beiden Kombinationstherapien abgeleitet werden. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berufsgenossenschaft bei Anerkennung des Pleuramesothelioms als Berufskrankheit.	<p>Darüber hinaus wird in den vorliegenden Leitlinien der Einsatz von Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin und Bevacizumab empfohlen. Diese Empfehlung basiert laut Leitlinien auf den Ergebnissen einer randomisierten Phase III-Studie, in der die Kombinationstherapie aus Bevacizumab, Cisplatin und Pemetrexed zu einem Überlebensvorteil im Vergleich zu Cisplatin und Pemetrexed führte. Es zeigte sich jedoch auch eine höhere Rate von Nebenwirkungen im Bevacizumab-Arm. In den vorliegenden Leitlinien werden diese beiden Kombinationstherapien überwiegend gleichwertig empfohlen. Die Daten zur Kombinationstherapie aus Bevacizumab, Carboplatin und Pemetrexed sind unzureichend, sodass hierzu keine Empfehlungen in den vorliegenden Leitlinien vorhanden sind.</p> <p>Zusammenfassend können für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin,</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pemetrexed und Bevacizumab in Erwägung gezogen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Carboplatin und Bevacizumab für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Dementsprechend stellt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können entsprechend der Leitlinienempfehlungen die Wirkstoffkombinationen Cisplatin und Pemetrexed, Carboplatin und Pemetrexed sowie Cisplatin, Pemetrexed und Bevacizumab berücksichtigt werden. Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung der genannten Wirkstoffe in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 743 , eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arm A Nivolumab/Ipilimumab über 2 Jahre</li> <li>- Arm B platinbasierte Chemotherapie + Pemetrexed (6 Zyklen)</li> </ul> <p>In die Studie wurden nur Patient*innen in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG <math>\leq</math>1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 9. März 2020.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von CheckMate 743. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Nivolumab/Ipilimumab gegenüber Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,74 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 4 Monate. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig, die Überlebenszeitkurven separieren sich aber dem 6. Monat.</p> <p>Nach Angaben im Dossier erhielten 20,2% der Patient*innen im Kontrollarm als Folgetherapie eine Immuntherapie versus 3,3% im Nivolumab/Ipilimumab-Arm. Dies kann einen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben und dazu führen, dass der Einfluss der neuen Therapie auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.</p>	<p>Endpunktübergreifende Betrachtung:</p> <p>In den Subgruppenanalysen zu dem Merkmal „Tumorhistologie“ (epitheloid vs. nicht epitheloid) zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) jeweils deutlich unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit von der Tumorhistologie. Diese Effektmodifikation zum Merkmal „Tumorhistologie“ tritt somit konsistent in mehreren für die vorliegende Bewertung relevanten Endpunkten auf. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die Histologie des Tumors einen relevanten prognostischen Faktor dar, wobei der epitheloide Subtyp die vergleichsweise günstigste Prognose aufweist<sup>2</sup>. Eine histologische</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde im Nivolumab/Ipilimumab - Arm gegenüber der Chemotherapie nicht verlängert. Allerdings zeigen die Kaplan-Meier-Kurven in den ersten 8 Monaten eine Überlegenheit der Chemotherapie, im weiteren Verlauf der Immuntherapie.</p> <p>Auch die Remissionsrate wurde durch Nivolumab/Ipilimumab gegenüber der Chemotherapie nicht signifikant gesteigert. Auch hier fehlt eine Differenzierung nach der Art des Platinderivates im Chemotherapie-Arm.</p>	<p>Subtypisierung wird empfohlen, sofern eine Biopsie möglich ist<sup>3</sup>.</p> <p>Der G-BA hält es vor diesen Hintergründen für sachgerecht, anhand der aufgetretenen Effektmodifikation bezüglich des Merkmals „Tumorhistologie“ eine separate Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorhistologie und Patientinnen und Patienten mit nicht epithelialer Tumorhistologie vorzunehmen.</p> <p>In den Stellungnahmen wurde von klinischen Experten im vorliegenden Verfahren dargelegt, dass bei der histologischen Differenzierung von Mesotheliomen in die Subtypen epitheloid, sarkomatoid und biphasisch von Unsicherheiten auszugehen ist. Demnach stellen sich die Übergänge zwischen diesen Subtypen pathologisch zumeist fließend dar und erlauben keine eindeutige Subtypisierung bzw. ist oftmals bei den Patientinnen und Patienten überhaupt keine</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Parameter des Patient-Reported Outcome wurden mittels des LCSS-Meso erfasst. Hier zeigten sich für die Parameter Appetitlosigkeit, Fatigue, Husten und Schmerz sowie den Indexwert der krankheitsbedingten Symptome signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab/Ipilimumab.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen im Grad 3/4 lag in den beiden Studienarmen bei 31 bzw. 32%. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 15% im Nivolumab/Ipilimumab-Arm versus 7% im Chemotherapie-Arm. Die Art der Nebenwirkungen in den beiden Studienarmen war unterschiedlich, im Nivolumab/Ipilimumab dominierten die immunvermittelten Nebenwirkungen.</p>	<p>Subtypisierung möglich, sofern ausschließlich eine Zytologie aus dem Pleuraerguss vorliegt.</p> <p>Diese, anhand der Ausführungen der klinischen Experten für den G-BA nachvollziehbaren Unsicherheiten in der histologischen Diagnostik und Differenzierung von Mesotheliomen in der klinischen Praxis, stehen aus Sicht des G-BA einer separaten Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der in der Studie CA209-743 untersuchten Histologien (epitheloid und nicht epitheloid) jedoch nicht entgegen. Diesbezüglich wird in der vorliegenden Bewertung konkret auf die histologische Differenzierung abgestellt, wie sie für die Studie CA209-743 vorgenommen wurde.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Allerdings werden die für eine Bewertung sehr relevanten Daten zum Gesundheitszustand mittels LCSS-Meso aus methodischen Gründen nicht verwertet. Als inhaltliches Argument wird vorgebracht, dass die Patient*innen im Chemotherapie-Arm viel kürzer als im Immuntherapie-Arm beobachtet wurden. Das Argument scheint angesichts der sehr deutlichen Unterschiede zuungunsten des Chemotherapie-Arms mit der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht schlüssig.</p>	<p>In der Studie CA209-743 wurden Patientinnen und Patienten mit nicht bestimmbarer Tumorphistologie von der Studienteilnahme ausgeschlossen.</p> <p><u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und epitheloider Tumorphistologie; Erstlinientherapie</u></p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im IQWiG-Bericht wird eine neue Subgruppenbildung vorgeschlagen, und zwar nach der Histologie in</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- epitheloid</li> <li>- nicht-epitheloid.</li> </ul> <p>Die korrekte WHO-Klassifikation 2021 lautet: Diffuses Pleuramesotheliom mit den Subtypen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epitheloid</li> <li>• sarkomatoid (einschließlich desmoplastisch)</li> <li>• biphasisch</li> </ul> <p>Eine Differenzierung „epitheloid“ versus „nicht-epitheloid“ ist an Biopsien nicht immer möglich, an Zytologien nahezu ausgeschlossen.</p> <p>Methodisch war die Studie primär nicht auf den Nachweis signifikanter Effekte in Subgruppen angelegt.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit epitheloider Tumorphistologie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist somit ein Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nicht belegt.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich bezüglich der Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim Endpunkt SUE. Bei den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie Abbruch wegen UE (Abbruch mindestens 1</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Nivolumab/Ipilimumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13, 14].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab/Ipilimumab Mesotheliom 3</p>	<p>Wirkstoffkomponente) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl positive als auch negative Effekte von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung steht somit dem positiven Effekt einer Verbesserung der Symptomatik ein deutlicher Nachteil bei den SUE gegenüber.</p> <p>In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen mit epitheloider Tumorhistologie ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p><u>Erwachsene mit nicht-resezierbarem malignem Pleuramesotheliom und nicht epitheloider Tumorhistologie; Erstlinientherapie</u></p>
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Kombination Nivolumab/Ipilimumab wurde bereits bei anderen fortgeschrittenen Neoplasien zugelassen und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung diskutiert. Diese Kombination führt bei Patient*innen mit nicht resezierbarem Mesotheliom zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Verlängerung der Überlebensrate bei allerdings noch kurzer</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nachbeobachtungszeit. Im Rahmen dieses Verfahrens sehen wir diese kritischen Punkte:</p> <p><u>Kontrollarm der Zulassungsstudie</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT nach ärztlicher Maßgabe entspricht der Versorgung bei dieser seltenen Erkrankung. Standard bei fitten Patient*innen ist die Kombination von Cisplatin mit Pemetrexed. Ebenfalls eingesetzt wird</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carboplatin anstelle von Cisplatin</li> </ul> <p>Im Dossier fehlt (nach unserem Eindruck) eine Aufschlüsselung der Verteilung von Patient*innen auf Cis- bzw. Carboplatin. Diese sollte der Vollständigkeit halber vom pU nachgereicht werden.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Dieses Verfahren ist ein Paradebeispiel für den Wert komplexer Bewertungsskalen. Nivolumab/Ipilimumab führt zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht epitheloider Tumorhistologie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Im Vergleich zur zweckmäßigen</p> <p>Vergleichstherapie führt Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, die im Ausmaß als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik (LCSS-Meso ASBI) und für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CA209-743 keine Daten erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) sowie Abbruch wegen UE (Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente) keine statistisch</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberlebensrate, aber nicht zur Steigerung der Ansprechrate und der progressionsfreien Überlebenszeit. Diese Parameter sind relevant für die Beratung der Patient*innen.</p> <p><u>Subgruppenbildung</u></p> <p>Der IQWiG-Bericht schlägt eine Subgruppenbildung auf der Basis der Histologie vor. Formal ist der Vorschlag abzulehnen, weil die Zulassungsstudie nicht auf den Nachweis von signifikanten Unterschieden in Subgruppen gepowert war. Die uns vorliegende, aktuelle Analyse von Stratifikationsmerkmalen im Update nach 3 Jahren zeigt diese Effekte [15]:</p>	<p>signifikanten Unterschiede. Im Detail liegen allein bei den spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor, die sowohl positive als auch negative Effekte aufzeigen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen somit den positiven Effekten hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der Symptomatik und des Gesundheitszustands keine Nachteile gegenüber.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen mit nicht epitheloider Tumorphistologie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

CheckMate 743 (1L NIVO + IPI in APM): 3-year update

## 3-year update: OS subgroup analysis

Subgroup	Median OS, mo		Unstratified HR	Unstratified HR (95% CI)
	NIVO + IPI (n = 303)	Chemo (n = 302)		
All randomized (N = 605)	18.1	14.1	0.75 <sup>a</sup>	
< 65 years (n = 167)	17.2	13.3	0.78	
≥ 65 to < 75 years (n = 281)	20.3	14.5	0.67	
≥ 75 years (n = 157)	16.9	15.5	0.91	
<b>Male (n = 467)</b>	<b>17.5</b>	<b>13.7</b>	<b>0.73</b>	
<b>Female (n = 138)</b>	<b>21.1</b>	<b>18.0</b>	<b>0.82</b>	
ECOG PS 0 (n = 242)	20.7	19.5	0.90	
ECOG PS ≥ 1 <sup>b</sup> (n = 363)	17.0	11.6	0.66	
Never smoker (n = 249)	17.9	14.1	0.74	
Former smoker <sup>c</sup> (n = 318)	17.6	14.9	0.79	
<b>Epithelioid (n = 455)</b>	<b>18.2</b>	<b>16.7</b>	<b>0.85</b>	
<b>Non-epithelioid<sup>d,e</sup> (n = 150)</b>	<b>18.1</b>	<b>8.8</b>	<b>0.48</b>	
PD-L1 < 1% (n = 135)	17.3	16.6	0.99	
PD-L1 ≥ 1% <sup>f</sup> (n = 451)	18.0	13.3	0.71	

Minimum follow-up: 35.5 months.  
 Bold text indicates study stratification factors.  
<sup>a</sup>Stratified HR, 0.73; <sup>b</sup>One patient in the chemotherapy group had a baseline ECOG PS of 2 (protocol deviation); <sup>c</sup>26 patients were current smokers; smoking status of 12 patients was unknown;  
<sup>d</sup>Includes sarcomatoid, mixed, and other; <sup>e</sup>One patient was changed from epithelioid to non-epithelioid after the primary analysis; <sup>f</sup>PD-L1 expression level was not reported for 19 patients.

8

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hier zeigen sich deutliche Unterschiede zugunsten der Immuntherapie vor allem bei den Merkmalen mit einer unterdurchschnittlichen Prognose unter Chemotherapie: nicht-epitheloide Histologie, Alter &lt;65 Jahre, männliches Geschlecht, ECOG &gt;1. Die Selektion eines spezifischen Markers zur Subgruppenbildung ist schwer begründbar.</p> <p>Das wichtigste Argument gegen den Vorschlag einer binären Subgruppenbildung in epitheloid vs nicht-epitheloid ist die Biologie des malignen Pleuramesothelioms. Histologisch unterschieden werden diese Formen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- epitheloid</li><li>- biphasisch</li><li>- sarkomatoid</li></ul> <p>Wichtiger als die formale Differenzierung ist das biologische Kontinuum zwischen diesen Subtypen. Es verbietet die Verwendung der histologischen Differenzierung als prädiktiven Marker für die Immuntherapie.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie; ATO Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der AIO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Kritisch ist die hohe Nebenwirkungs- und Abbruchrate in beiden Studienarmen. Sie unterstreicht die Notwendigkeit eines engmaschigen und qualifizierten Nebenwirkungsmanagements.</p> <p>Mit Nivolumab/Ipilimumab steht jetzt erstmals seit fast 20 Jahren eine wirksame Alternative zur Platin- und Pemetrexed-haltigen Chemotherapie zur Verfügung.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Sirri E, Kieschke J, Vohmann C et al.: Survival of malignant mesothelioma and other rare thoracic cancers in Germany and the United States: A population-based study. *Int J Cancer* 147:1548-1558, 2020. DOI: [10.1002/ijc.32931](https://doi.org/10.1002/ijc.32931)
2. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA: Perspectives on the treatment of malignant pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 385:1207-1218, 2021. DOI: [10.1056/NEJMra1912719](https://doi.org/10.1056/NEJMra1912719)
3. Sekido Y: Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 34: 1413-1419, 2013. DOI: [10.1056/NEJMra1912719](https://doi.org/10.1056/NEJMra1912719)
4. Panou V, Gadiraju M, Wolin A et al.: Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 36: 2863-71, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.5204](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5204)
5. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R: Extrapleural pneumonectomy in the treatment of epithelioid malignant pleural mesothelioma: novel prognostic implications of combined N1 and N2 nodal involvement based on experience in 529 patients. *Ann Surg* 260: 577-80, 2014. DOI: [10.1097/SLA.0000000000000903](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000903)
6. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636-2644, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.11.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136)
7. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al.: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387:1405-1414, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6)
8. Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al.: Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 19:370-373, 2008. DOI: [10.1093/annonc/mdm501](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm501)
9. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al.: Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 24:1443-1448, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.3190](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.3190)
10. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al.: Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 3:756-763.2008. DOI: [10.1097/JTO.0b013e31817c73d6](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31817c73d6)
11. Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 109:552-558, 2013. DOI: [10.1038/bjc.2013.368](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.368)
12. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre,



randomised, open-label phase 3 trial. Lancet 397:375-386, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)

13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
15. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R et al.: First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. ESMO Congress, LBA65, 2021. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/first-line-nivolumab-nivo-plus-ipilimumab-ipi-vs-chemotherapy-chemo-in-patients-pts-with-unresectable-malignant-pleural-mesothelioma-mpm>

### 5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.Oktober.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab/Opdivo
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Angepasster Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Dem Bericht des IQWiG ist zu entnehmen, dass im vorliegenden Verfahren eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt ist.</p> <p>In Abgleich mit vergangenen Verfahren anderer Indikationen (beispielsweise D-607 Niraparib: Ovarialkarzinom (1) sowie D-602 Bempedoinsäure/Ezetimib: primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie (2) ) fällt auf, dass der Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie von bislang "Therapie <u>nach Maßgabe des Arztes</u>" zu im vorliegenden Verfahren „Therapie <u>nach ärztlicher Maßgabe</u>" angepasst wurde. MSD geht davon aus, dass sich aufgrund dessen im Abgleich keine inhaltlichen Abweichungen ergeben. Dennoch führt der angepasste Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragen hinsichtlich seiner Definition.</p> <p>MSD wünscht sich daher vom G-BA und dem IQWiG Angaben zur Auslegung der Definition sowie insbesondere Erläuterungen zu potenziellen Abweichungen zwischen bisherigem und angepasstem Wortlaut der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf inhaltliche und formale Faktoren.</p>	<p>Es handelt sich um eine redaktionelle Anpassung.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-98 [online]. 2021 [Zugriff: 19.10.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4238/2cdc16f9946be55bf4773c857683fea2/2020-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG Niraparib D-607.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4238/2cdc16f9946be55bf4773c857683fea2/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Niraparib_D-607.pdf).
- (2) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bempedoinsäure/Ezetimib (primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-91 [online]. 2021 [Zugriff: 19.10.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4117/8d785c605c0cc7dff05b78fdcca3210c/2021-02-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG Bempedoinsaeure-Ezetimib-D-602.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4117/8d785c605c0cc7dff05b78fdcca3210c/2021-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bempedoinsaeure-Ezetimib-D-602.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo®) Vorgangsnummer 2021-07-01-D-707  Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem malignem Pleuramesotheliom
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.33, Z.6ff	<p>Am 29.09.2021 wurde die Nutzenbewertungen zu Nivolumab (1) veröffentlicht.</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vertreibt Arzneimittel, die für das maligne Pleuramesotheliom einen hohen Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag haben. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignem Pleuramesotheliom zu entwickeln und nimmt folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Nivolumab.</p> <p><u>Anmerkung: Darstellung und Akzeptanz der Responderschwelle von 7-10 Punkten in der EQ-5D VAS Analyse</u></p> <p>In der Nutzenbewertung zu Nivolumab beurteilt das IQWiG den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) anhand der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte. Hinsichtlich der Auswertung weist das IQWiG darauf hin, dass gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts ein Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen müsse, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilde (2). Die Roche Pharma AG stimmt dieser generellen Einschätzung nicht zu.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis Verschlechterung um <math>\geq 7</math>, <math>\geq 10</math> und <math>\geq 15</math> Punkten des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor.</p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Für die EQ-5D VAS hat der G-BA in der vorliegenden Indikation Responseschwellen von <math>\geq 7</math> und <math>\geq 10</math> Punkten als klinisch relevante Veränderung in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die</p>

	<p>Roche vertritt die Position, dass in Bezug auf die Responderanalysen zum subjektiven Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS die seit langem etablierte Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands herangezogen werden sollte (3, 4).</p> <p>Die Veränderung des subjektiven Gesundheitszustands um mindestens 7 Punkte auf der Skala (operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung) sind als klinisch relevant zu bewerten. Ein Unterschied von 10 Punkten entspricht einer für den Patienten relevanten, spürbaren Verschlechterung des Gesundheitszustands (3, 4).</p>	<p>Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % (hier <math>\geq 15</math> Punkte), als auch Responderanalysen mit einer Responseschwelle von <math>\geq 7</math> und <math>\geq 10</math> Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>
<p>S.19 Tab.8; S. 33, Z. 18ff</p>	<p><u>Anmerkung: Akzeptanz des LCSS-Meso als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass sich die einzelnen Items (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung, allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität) des LCSS-Meso nicht dazu eignen, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden und zieht diese nicht zur Bewertung heran.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beim LCSS-Meso handelt es sich um ein validiertes Instrument (5, 6). Aus Sicht von Roche stellt der LCSS-Meso ein geeignetes Instrument zur Erfassung auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Neben der Erfassung der physischen und funktionellen Dimensionen der Lebensqualität bildet der LCSS zusätzlich das mehrdimensionale Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine Frage ab (5, 6).</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer ordnet drei Items des LCSS-Meso (Symptombelastung, Aktivitätsbeeinträchtigung und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diese Items sind jedoch nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0: 05.11.2020. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500) [aufgerufen am: 17.07.2021].
3. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*; 25(5):365–84, 2007. doi: 10.2165/00019053-200725050-00002.
4. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
5. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Adapting the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) to mesothelioma: using the LCSS-Meso conceptual model for validation. *Cancer*; 101(3):587–95, 2004. doi: 10.1002/cncr.20315.
6. Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ. Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the LCSS-Meso. *Support Care Cancer*; 14(1):11–21, 2006. doi: 10.1007/s00520-005-0837-0.

## 5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.10.2021
Stellungnahme zu	Nivolumab (Opdivo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2021 eine Nutzenbewertung zu Nivolumab (Opdivo) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Nivolumab ist im neuen Anwendungsgebiet zugelassen in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit nicht epitheloider Tumorphistologie. Für die Subgruppe der Patienten mit epitheloider Tumorphistologie sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Ausschlaggebend für die Aufteilung war dabei eine Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offen-kundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Nivolumab (D-707)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. November 2021

von 14:06 Uhr bis 14:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Friedrich

Frau Dr. Kupas

Herr Nouvertné

Frau Ulbrich

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Mark

Frau Hecker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Ahrens

Frau Dr. Sibbe

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Tannapfel

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.**:

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 14:06 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, mit einiger Verzögerung: Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Es geht um ein neues Anwendungsgebiet für Nivolumab. Wir hatten leichte Internetprobleme, daher die Verspätung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September 2021. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, AIO, sowie die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin in einer gemeinsamen Stellungnahme, der vfa als Verband sowie MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma als weitere pharmazeutische Unternehmer.

Zunächst muss ich die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb sind zugeschaltet Frau Friedrich, Frau Dr. Kupas, Herr Nouvertné und Frau Ulbrich, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Eberhardt, für die DGHO Frau Professor Dr. Tannapfel und Herr Professor Dr. Wörmann, für den vfa Herr Dr. Rasch, für MSD Frau Dr. Mark und Frau Hecker sowie für Roche Frau Ahrens und Frau Sibbe.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zum Wirkstoff in diesem Indikationsgebiet einzugehen. Anschließend würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Friedrich, Sie haben das Wort.

**Frau Friedrich (BMS):** Vielen herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Wir freuen uns sehr, heute erneut zu Nivolumab und Ipilimumab bei Ihnen sein zu dürfen. Zunächst möchte ich gern das Team von BMS vorstellen, das gemeinsam Ihre Fragen beantworten wird. Es ist zum einen Frau Dr. Kupas, die für die methodischen Themen zuständig ist, Frau Ulbrich, die die medizinischen Fragestellungen abdeckt, Herr Nouvertné, der für Fragen zum Dossier zur Verfügung stehen wird, und ich - Iris Friedrich - ich leite bei BMS den Bereich Market Access für die onkologischen Indikationen.

Nivolumab und Ipilimumab sind im Unterausschuss gut bekannte und oft bewertete Wirkstoffe. Etwas anderes ist heute ganz neu, und das ist das Anwendungsgebiet, das maligne Pleuramesotheliom. In dieser Indikation gab es bisher noch kein einziges Nutzenbewertungsverfahren. Das bedeutet, dass es mindestens seit Einführung des AMNOG in 2011 keine Zulassung mehr in dieser Indikation gegeben hat. Tatsächlich gibt es fast keine zugelassenen Therapien in dieser Indikation. Hinzu kommt, dass das maligne Pleuramesotheliom mit einer medianen Überlebenszeit von meist unter einem Jahr eine Tumorerkrankung mit äußerst schlechter Prognose ist. Sie sehen, meine Damen und Herren, wir haben es hier mit einer Indikation mit einem äußerst hohen ungedeckten medizinischen Bedarf zu tun.

Lassen Sie mich daher ein paar Worte zu diesem Anwendungsgebiet verlieren. Die Hauptursache für die Entstehung des Tumors ist das Einatmen von Asbestfasern. Daher kommt es zu dieser Erkrankung insbesondere bei berufsbedingter Asbestexposition, wie es bei vielen handwerklichen Berufen, zum Beispiel im Bau- oder Schiffsbaugewerbe, lange Jahre der Fall war. Das Pleuramesotheliom ist daher zumeist als Berufskrankheit anerkannt. Auch wenn inzwischen die Verwendung von Asbest verboten ist, treten aufgrund der langen Latenzzeit heute noch Neuerkrankungen auf.

Nun zur vorliegenden Nutzenbewertung. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Wir haben aus dem Beratungsgespräch mitgenommen, dass diese zVT in einer klinischen Studie durch eine platinbasierte Chemotherapie, bestehend aus einem Platinderivat plus Pemetrexed, abgebildet werden kann. Die Tripelkombination, in der noch Bevacizumab hinzugefügt wird, ist ein weiterer Komparator. In unserer Studie, der CheckMate 743, war der Komparator die gerade genannte platinbasierte Standardchemotherapie, das heißt Cis- oder Carboplatin plus Pemetrexed. Hiermit haben wir aus unserer Sicht die zVT in der Studie korrekt abgebildet. Die Tripeltherapie mit Bevacizumab spielt insbesondere im Versorgungsalltag eine untergeordnete Rolle.

Nun zum Ausmaß des Zusatznutzens von Nivo plus Ipi gegenüber der zVT. Wir sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Population, das heißt für beide Tumorstadien, für sachgerecht an. Lassen Sie mich die Kernergebnisse für den Zusatznutzen aus unserer Sicht zusammenfassen. Erstens gibt es einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben mit einem Hazard Ratio von 0,74. Dies bedeutet eine mehr als 25-prozentige Reduktion des Risikos, zu versterben. Über die beiden Tumorstadien hinweg ist das mediane Gesamtüberleben für Nivo plus Ipi vergleichbar, und die relativen Effekte sind gleichgerichtet.

Zweitens. Bei der Morbidität und der Lebensqualität zeigt sich, basierend auf dem LCSS-Meso, unabhängig von der Tumorstadien ein erheblicher Zusatznutzen bei den krankheitsbedingten Symptomen und ein beträchtlicher Zusatznutzen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Auch beim EQ-5D VAS zeigen sich Vorteile.

Den bedeutenden Vorteilen im Gesamtüberleben, der Morbidität und der Lebensqualität, wie gerade geschildert, stehen Nachteile in nur einer der vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse gegenüber. Insbesondere bei den schweren unerwünschten Ereignissen und den unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch führen, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Deshalb halten wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivo plus Ipi für alle Patienten für gerechtfertigt.

Vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir diese zentralen Punkte aus unserer Sicht darstellen konnten. Wir freuen uns jetzt sehr auf die Diskussion und auf Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Friedrich, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Klinikerin und die Kliniker. Die beiden Punkte hat Frau Friedrich gerade adressiert, und es sind die entscheidenden Punkte. Die erste Frage lautet: Ist die Tumorstadien ein sachgerechtes Differenzierungskriterium? Wir sehen, dass infolge von Effektmodifikationen insbesondere beim Endpunkt Gesamtüberleben das IQWiG eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patienten mit epithelialer bzw. mit nicht epithelialer Tumorstadien vornimmt. Frau Friedrich hat gerade ausgeführt, dass aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die Unterschiede nicht gegeben sind. Wie bewerten Sie diese Unterscheidung und letztlich das Ergebnis aus klinischer Sicht?

Der zweite Punkt, der von Frau Friedrich ebenfalls adressiert worden ist, betrifft den Stellenwert der Tripeltherapie. Deshalb die Frage an Sie: Welchen Stellenwert nimmt die Tripeltherapie im deutschen Versorgungskontext ein? Gibt es Patientengruppen, die von dieser Kombination besonders profitieren? Frau Friedrich hat diese Frage kurz und knapp mit Nein beantwortet, indem sie gesagt hat, die Tripeltherapie ist nicht der Standard der Versorgung, die sich nach wie vor in einer platinhaltigen Therapie plus Pemetrexed darstellt. Da bräuchten wir von Ihnen als Kliniker Orientierung. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann hat sich als Erster gemeldet. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben eine gemeinsame Stellungnahme gemacht. Diese gemeinsame Stellungnahme ist bezüglich der Autoren zu kurz in ihrem Titel. Frau Professor Tannapfel ist Direktorin des Instituts für Pathologie der Ruhr-Universität in Bochum. Sie leitet

das Deutsche Mesotheliomregister. Es gibt in Bochum eine Tradition. Ihr Vorgänger, Herr Professor Dr. Müller, war schon immer Ansprechpartner für Mesotheliom. Wir haben sie gebeten, zu der Relevanz der Histologie und auch zu den Möglichkeiten der Differenzierung Stellung zu nehmen. Deshalb wäre unser Wunsch, dass sie dazu reden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Professor Tannapfel, Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Tannapfel (DGHO):** Vielen Dank. – Wie Professor Wörmann schon sagte, habe ich das Deutsche Mesotheliomregister von meinem Vorgänger, Professor Müller, geerbt. Es existiert nunmehr seit 50 Jahren. Die Berufsgenossenschaften wünschen, bevor eine BK 4105 anerkannt wird, dass in Bochum das Mesotheliom bestätigt wird, nicht weil wir so toll sind und das so gut können, sondern einfach, weil die Differentialdiagnose schwierig ist und weil es ein seltener Tumor ist. Wir reden von 1.500 bis 1.600 Primärfälle Pleura pro Jahr in Deutschland. Da ist es so, dass wir die histologische Differenzierung epitheloid, sarkomatoid und biphasisch, wenn sie von unseren Fachkollegen aus der Pathologie in der Peripherie getroffen wird, zwar bestätigen, aber meist ist diese Subdifferenzierung nicht möglich, insbesondere dann, wenn Sie es an der Zytologie aus dem Pleuraerguss stellen. Dazu kann vielleicht Professor Wörmann oder Privatdozent Eberhardt besser Stellung nehmen, warum man an wenig Materialmenge das nicht resektable Pleuramesotheliom diagnostiziert. Deswegen bin ich als Pathologe der Auffassung, dass diese Subdifferenzierung als Einlasskriterium nicht sinnvoll ist. In der Studie, die angesprochen wurde, die CheckMate 743, ist es so, dass diese Klassifikation, weil es eine internationale Studie ist, aus meiner Sicht arbiträr erfolgt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Tannapfel. – Wer möchte ergänzen? – Herr Eberhardt, Sie waren angesprochen. Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Frau Tannapfel hat es sehr klar ausgedrückt. Diese Unterscheidung ist in der Praxis sehr schwierig zu machen. Es gibt Patienten, die haben so viel Pleuraerguss, dass primär die Histologie nur aufgrund einer Zytolo- – [Tonausfall] zustande kommt. Das liegt immer an der Gesamtsituation. Wenn die Patienten in einem besseren Allgemeinzustand sind, kann man versuchen – das tun wir auch –, mehr Material für die entsprechende Pathologie zu bekommen, indem man eine Thorakoskopie macht. Aber wie auch immer, das kann man nicht allen Patienten zumuten. Wir haben es in der Studie mit einer Situation zu tun, wo nicht mehr diskutiert wird, dass die Patienten in dem Sinne reseziert werden, dass größere Tumoranteile des Pleuramesothelioms entfernt werden. Es ist so, dass dieser Tumor praktisch nicht kurativ zu behandeln ist. Man kann nicht das gesamte Rippenfell operativ entfernen. Man macht in manchen Fällen mittlerweile trotzdem eine Pleurektomie/Dekortikation. Aber das ist eine kleine Gruppe von Patienten. Die größere Gruppe von Patienten ist die, die in diese Studie gegangen ist. Das sind die Patienten, wo primär kein operatives Vorgehen möglich ist und auch nicht in Erwägung gezogen wird.

Was ich sonst nicht so gerne sage: Beim Lungenkarzinom, beim Pleuramesotheliom, wird eine palliative Systemtherapie gemacht. Da muss man sagen – das kommt in unserer Stellungnahme sehr gut heraus –, seit 2003, seit der ersten Studie mit Cisplatin und Pemetrexed vs. Cisplatin hat sich beim Pleuramesotheliom nichts Wesentliches getan. Klinisch haben wir bis dato keinen Benefit gesehen. Wir haben mit dieser kombinierten Immuntherapie das erste Mal eine Alternative, die in dieser großen randomisierten Phase-III-Studie getestet worden ist und positive Ergebnisse gebracht hat. Insofern sind wir sehr zufrieden, dass wir eine neue Option haben. Wie gesagt, die Unterscheidung der Histologien ist, wie Frau Professor Tannapfel das erwähnt hat, schwierig, weil es ein fließender Übergang ist und man nicht von null/eins sprechen kann, sondern das ist eine viel komplexere Einteilung. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Eberhardt. – Sie sagten gerade, dass sich seit Platin plus Pemetrexed keine relevante neue und zielführende Therapieoption

ergeben habe. Kann ich daraus entnehmen, dass die zweite Frage, die ich gestellt hatte, ob die Tripeltherapie im Behandlungskontext eine eigenständige Rolle spielt, mit Nein oder mit Ja zu beantworten ist? Gibt es Patienten, die von der Tripeltherapie profitieren? Oder kann man sagen, die laufen im Prinzip genauso wie die, die mit Platin plus Pemetrexed behandelt werden? Das war für die Binnendifferenzierung hier wichtig.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Es gibt keine Zulassung für die Tripeltherapie, für die Kombination mit Bevacizumab. Die Ergebnisse sind in Deutschland nicht in die Versorgungsrealität übergegangen. Die Studien sind in Frankreich gemacht worden. Die französischen Arbeitsgruppen haben damit ganz gute Erfahrungen gemacht. Auf der ESMO-Skala ist der Benefit nicht so, dass wir das in die Behandlungsrealität übernommen haben. Es ist in Deutschland eher eine Seltenheit, dass solche Behandlungen gemacht werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, eine klare Aussage. – Herr Wörmann, noch Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kaum. Der erste Punkt macht deutlich, dass es ein Problem mit der histologie- oder zytologiebasierten Einteilung wäre, dass man einen Teil der Patienten aus der Therapie nehmen müsste, obwohl sie ein ansprechendes Mesotheliom hätten. Das können wir nicht machen, wenn die pathologische Diagnostik so wackelig ist. Ich muss Frau Tannapfel in ihrer Selbsteinschätzung ein bisschen widersprechen. Wir denken wirklich, dass sie auf diesem Gebiet sehr gut ist.

Der Punkt bezüglich des Bevacizumab wäre: Bevacizumab führt zu einer medianen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, und zwar um gut zwei Monate. PFS war nicht deutlich verlängert, aber, wenn ich es richtig erinnere, ein Viertel der Patienten in der französischen Studie hatte eine Hypertonie Grad 3 unter Avastin, und 6 Prozent hatten thromboembolische Komplikationen. Das heißt, das Verhältnis von Nutzen zu Risiken ist nicht besonders günstig, und das mit den Ergebnissen, die ich gerade zitiert habe, einer medianen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um gut zwei Monate. Das ist vielleicht der Grund gewesen, warum es nie beantragt worden ist. Aber es ist sicher auch der Grund, warum es sich bei diesem komorbiden Patientenkollektiv bei uns nicht durchgesetzt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi vom IQWiG, bitte schön.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich hätte zu dem Aspekt der Tumorphistologie einige Verständnisfragen. Immerhin war das in dieser Studie ein Stratifizierungsfaktor. Es ist in der Studie auch begründet worden: aufgrund dessen, dass es einen unterschiedlichen prognostischen Wert hat. Die epitheloide Histologie hat eine deutlich bessere Prognose als die anderen beiden, vor allen Dingen wahrscheinlich wegen des sarkomatoiden Typs, der bei den biphasischen hineinspielt. Auch in verschiedenen Leitlinien wird die prognostische Bedeutung der Histologie herausgestellt. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt, die Histologie zu diagnostizieren. Wenn es so wackelig ist, das zu diagnostizieren, warum tut man es, wenn es für die Patienten belastend ist, wenn es keinen prädiktiven Wert für die Patienten hat, also wenn damit keine Therapieentscheidung einhergeht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu etwas ausführen? – Frau Professor Tannapfel.

**Frau Prof. Dr. Tannapfel (DGHO):** Sie haben völlig recht: In den Leitlinien steht, dass wir diese Subtypisierung machen sollen, in epitheloid, biphasisch und sarkomatoid oder desmoplastisch. Das bezieht sich auf die Resektate. Es ist auch richtig: Man weiß, dass der epitheloide Subtyp allein von der genetischen Ausstattung die beste Prognose hat. Wir reden über Patienten, die tatsächlich ein fortgeschrittenes, nicht mehr operables malignes Pleuramesotheliom haben. Da habe ich praktisch kein Resektat, keinen Tumorblock, wo ich das genau subdifferenzieren kann: Ist es biphasisch, wie viel Prozent ist epitheloid, und wie viel ist in diesem biphasischen beispielsweise sarkomatoider Anteil? Vielmehr reden wir von

Patienten, wo wir eine Zytologie haben oder eine kleine Biopsie, die zur Diagnosesicherung genommen wird. In diesen kleinen Fragmenten oder nur Zellen ist es extrem schwierig anzugeben. Biphasisch kann ich machen, wenn ich zwei Anteile sehe. Bei epitheloid weiß ich nicht: Habe ich die Zelle gefunden, die gerade abgeschilfert ist? Wir wissen, dass der sarkomatoide Typ gar kein Zellmaterial in den Pleuraerguss abschilfert. Die tun das einfach nicht, weil das so kohäsive Tumorzellverbände sind. Somit ist die Differenzierung in der Studie natürlich erfolgt, aber Sie sehen von der Häufigkeit her, wo nicht epitheloid diagnostiziert wurde, dass ich es nicht für sicher halte, wenn wir diesen Patienten die Therapie vorenthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Tannapfel. – Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Frau Tannapfel hat das relativ klar und deutlich formuliert. Ich denke, dass das sicher auch dem geschuldet ist, dass man bei den Epitheloiden doch in Einzelfällen immer wieder einmal versucht, zum Beispiel Pleurektomie in das Konzept hineinzunehmen, aber dann eher in palliativer Absicht. Da man weiß, dass diese Tumore besser auf die Chemotherapie ansprechen und die sarkomatoiden oder die gemischten Tumore eben nicht, hat man versucht, das in diese Studie hineinzunehmen. Aber wie man sieht, ist es eine Klassifikation, die an ihre Grenzen gerät und die es in der Interpretation der Gesamtsituation schwierig macht. Ich würde mich dem anschließen, dass es in der Praxis keine große Relevanz für unser Vorgehen hat. Es bleibt bei vielen Patienten, bei denen nur die Zytologie möglich ist, relativ unklar, welche definitive Histopathologie vorliegt. Das ist ein Punkt, der nicht hundertprozentig abzuklären ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, eine Ergänzung oder Haken dran? – Okay. Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine kurze Rückfrage. In der Studie, wenn ich es richtig verstanden habe – vielleicht kann der Hersteller es sagen –, ist es anhand einer Biopsie gemacht worden. Wenn ich es richtig verstehe, ist es bei den Patienten mit nicht resezierbarem Pleuramesotheliom nicht möglich. Allerdings muss man fragen, wieso das hier möglich war. Wenn man sich anschaut, wie viele Patienten gescreent und tatsächlich randomisiert worden sind, stellt man fest, es sind gar nicht so viele herausgefallen. Manchmal passiert es, man screent, und dann funktioniert es nicht mit der Diagnostik und die Einschlusskriterien funktionieren nicht mehr richtig oder treffen nicht mehr richtig zu, und deswegen fallen viele heraus. Das war hier gar nicht der Fall. Das passt für mich nicht ganz zu dem, was Sie sagen. Vielleicht können Sie das noch erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kann der pU vielleicht zur Rationale der Stratifizierung auf der Basis der Histologie, von der wir jetzt gehört haben, dass sie sauber in den allerwenigsten Fällen möglich erscheint, etwas sagen? Das muss man mit einer Ratio hinterlegen, sonst macht man es nicht. Können Sie uns da weiterhelfen?

**Frau Ulbrich (BMS):** Leider können wir dazu keine Aussage treffen. Uns liegt dazu keine nähere Information vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ulbrich. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann es ganz platt sagen. Selbst wenn das in internationalen Studien möglich zu sein schien, heißt das nicht, dass wir in Deutschland unter den Tannapfel-Standard herunter dürfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** „Tannapfel-Standard“ als neuer Begriff. Frau Tannapfel, Sie werden heute richtig gut behandelt. „Tannapfel-Standard“ ist schon der zweite Begriff. Heute Morgen hatten wir die „Schilddrüsen-Community“. Das ist gut. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank, das reicht mir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx, GKV-SV.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Wir haben schon ganz intensiv über das Thema der verschiedenen Histologien und die Schwierigkeiten, die an den Biopsien hängen, diskutiert. Sie, die Kliniker, haben uns dazu sehr viele hilfreiche Informationen mitgegeben. Vielen Dank dafür. Meine Frage wäre trotzdem an alle Kliniker: Wenn die Einteilung aus Ihrer Sicht in dieser Form nicht sinnvoll ist, wie erklären Sie sich die erkennbar bessere Wirksamkeit, die man bei diesem Subtyp deutlich gesehen hat, zumal in der Verlängerung des Gesamtüberlebens wie auch in den unerwünschten Ereignissen, die ganz klar für die Wirksamkeit von Nivolumab mit Ipilimumab bei diesen Patienten sprechen? Wenn diese Einteilung nicht so sinnvoll ist, woran würden Sie das festmachen? Denn ein Unterschied ist eindeutig zu erkennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Als Erster hat sich Herr Eberhardt gemeldet.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Die Studie war nicht gepowert, um einen Benefit in den Subgruppen nachzuweisen. Das muss man berücksichtigen. Sie sehen, wenn Sie sich das Hazard Ratio anschauen, dass es einen Benefit für die Immuntherapie in der Gruppe der Patienten mit den epitheloiden Tumoren gibt. Nur erfüllt es nicht die Kriterien der statistischen Signifikanz durch die Überlappung der Intervalle. Nichtsdestotrotz ist da ein Signal, das ist richtig. Aber wie soll man das Signal interpretieren, wenn wir das von Frau Tannapfel gehört haben, was wir gerade gehört haben, wenn der Biomarker für die Bestimmung der Histopathologie problematisch ist? Welche objektive Bewertungsmöglichkeit haben wir in dieser Situation? Dann können wir nur von dem Gesamtkollektiv ausgehen und sagen: Da ist ein Benefit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Ich habe für mich mitgenommen, dass Frau Tannapfel gesagt hat: Bei denjenigen, bei denen man beides sieht, hat man eine relativ hohe Trefferquote, aber bei den anderen ist die Frage: Habe ich die richtige Zelle, die aufgrund einer Biopsie ermittelt wird, aus der ich eine verlässliche Prognose oder eine verlässliche Diagnose ableiten kann? Sie haben insgesamt die Validität der bei diesen Biopsien erzeugten Ergebnisse bei den Patienten infrage gestellt. Das ist auch das, was Sie sagen, Herr Eberhardt. – Herr Wörmann, zur Präzisierung.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben nicht die Klassifikation infrage gestellt, auch nicht die prognostischen Daten, die Herr Vervölgyi eben zitiert hat. Es geht darum, ob es für uns als prädiktiver Marker für eine Therapiestratifikation ausreicht. Es ist einmal das statistische Thema, das Herr Eberhardt eben angesprochen hat; es ist dafür nicht gepowert. Und es gibt die Unsicherheit bei einem Teil der Patienten, dass das Material nicht wirklich zuverlässig ist, wir aber gezwungen würden, irgendetwas zu sagen, und das Ergebnis als prädiktiven Marker nutzen, was aber falsch wäre. Das ist das, was wir deutlich machen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx, sie waren noch nicht fertig.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – ich verstehe nicht ganz die Logik, dass man sagt: Es war darauf nicht gepowert. Denn es war eine Stratifikation dieses Merkmals in der Studie vorgesehen. Es wurde aus diesem Grund darauf getestet. Es gab schon einen Hinweis, dass man das als Marker eindeutig wusste. Sonst hätte man das nicht entsprechend untersucht. Das hat Herr Vervölgyi schon ausgeführt. Wie gesagt, es ist nicht nur ein einzelnes Signal, das man hier in einem Endpunkt wie dem Endpunkt Gesamtüberleben sieht, man sieht die Kombination, zum einen einen Vorteil im Gesamtüberleben bei einem Teil der Patienten und gleichzeitig einen Nachteil im Bereich der Nebenwirkungen, die aber die klassischen Nebenwirkungen sind, die für die Wirksamkeit der Therapie sprechen. Das ist das, was mich stutzig macht. Ich habe recherchiert und festgestellt, dass lange, bevor man Checkpoint-Inhibitoren in dem Anwendungsgebiet eingesetzt hat, man schon prognostische Unterschiede anhand der Infiltration durch Lymphozyten gefunden hat. Daher wollte ich fragen, ob man das entsprechend als Erklärung für die höhere Wirksamkeit hernehmen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte antworten?

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Die Lymphozyteninfiltration ist nicht in der Histopathologie nachzusehen. Bei der Unterscheidung zwischen epitheloid und sarkomatoid oder mixed kommt nicht die Lymphozyteninfiltration hinein. Das ist eher, wie Frau Tannapfel angedeutet hat, die mesenchymale Differenzierungsrichtung mit desmoplastisch. Das ist eine mesenchymale Transition, die nichts mit einer Lymphozyteninfiltration zu tun hat. Insofern kann man diesen Faktor, den man beim Lungenkarzinom oder auch bei bestimmten anderen soliden Tumoren diskutiert, nicht auf das Mesotheliom anwenden. Aber vielleicht kann Frau Tannapfel dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Frau Tannapfel hat sich schon gemeldet. Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Tannapfel (DGHO):** Es ist eine gute Einlassung, weil wir wissen, dass die Lymphozyteninfiltration in einem Tumor, egal ob es ein Mesotheliom ist oder ein Kolonkarzinom oder ein Lungenkarzinom, per se für den Patienten eine bessere Prognose vermittelt. Denn man weiß, wenn jemand Lymphozyten im Tumor hat, hat er eine Abwehr, die – salopp gesagt – angedreht ist. Diese Abwehr kann ich mit zusätzlichen Immuntherapeutika stimulieren. Der reine epitheloide Subtyp hat die beste Prognose. Die wird durch die Immuntherapie geboostert und dann noch einmal durch die Lymphozyteninfiltration, die zum Teil durch die Chemotherapie induziert wird. Wir vermischen jetzt Prognose und Prädiktion. Allein die Histologie beim fortgeschrittenen nicht resezierten Pleuramesotheliom, wo ich nur zehn Zellen habe oder eine ganz kleine Biopsie, allein das als Stratifizierung, als Biomarker zu nehmen, greift zu kurz. Sie haben alle recht: Das ist prognostisch günstig. Aber wir wollen einen Biomarker. Dieser Biomarker ist nicht die Histologie epitheloid vs. nicht epitheloid. Denn wir verschlechtern die schlecht laufenden, die sarkomatoiden, noch weiter, wenn wir sie aus der Therapie herausnehmen. Denn ich weiß nicht, ob die kleine Gewebeprobe repräsentativ für den gesamten Tumor ist. Wir haben immer wieder Fälle, wo ich eine Mischung zwischen epitheloid und sarkomatoid habe. Es gibt auch noch den inflammatorischen Subtyp. Ich würde davor warnen, als Biomarker die Histologie zu nehmen. Sie ist prognostisch; völlig korrekt. Aber das darf man in diesem Fall nicht vermischen. Sie haben recht: Mesotheliome, die viele Lymphozyten haben, die eine hohe Tumormutationslast haben – die gibt es, wenn auch sehr selten –, laufen extrem gut. Aber das ist die Prognose, kein Biomarker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Tannapfel. – Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Das hat viel geklärt. Vielen Dank für die umfassende Erläuterung. Eine Einschätzung von unserer Seite aus: Die Nachfragen dienen nicht dazu, dass wir intendieren, Patienten aus der Versorgung herauszunehmen. Herr Eberhardt hat eben gesagt, dass alle Patienten ein positives Signal haben, je nachdem, was auch an der Signifikanz liegt. Das ist nicht Ziel unserer Nachfrage. Es geht darum, die uns vorliegenden Daten mit Ihrer Hilfe zu verstehen und besonders gut interpretieren zu können. – Das zur Erläuterung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Marx. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Rückfrage zur Verteilung in der Studie. Es scheinen ungefähr 20 Prozent der Patienten nicht epitheloid zu sein und 80 Prozent epitheloid. Ist das ungefähr das Verhältnis, Frau Tannapfel, wie sich das auch in der Praxis darstellt?

**Frau Prof. Dr. Tannapfel (DGHO):** Das ist in etwa so, wenn Sie die fortgeschrittenen nicht operativen Fälle, ausgewertet im Mesotheliomregister, nehmen. Wenn Sie die Serien mit chirurgischen Fällen sehen, zum Beispiel aus Hessen oder aus Heidelberg publiziert, haben Sie mehr den epitheloiden Subtyp. Der lässt sich besser operieren, da sind die Chirurgen offensiver. Die sind auch in einem früheren Stadium, die werden früher detektiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe, Herr Eberhardt nickt, Herr Wörmann auch. – Herr Jantschak, eine weitere Frage? – Keine. Wer hat weitere Fragen? – Herr Marx, GKV-SV.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an den pU. Der vorliegende Datenschnitt wurde bei 419 Todesfällen durchgeführt. Die finale Analyse ist nach 473 Todesfällen geplant. Gibt es schon Daten, wann eventuell mit der finalen Analyse zu rechnen ist? Können Sie uns hierzu Auskunft geben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Es gibt einen weiteren Datenschnitt; der hat bereits stattgefunden. Da sich an den Ergebnissen nichts geändert hat, haben wir im Dossier den kompletten Datenschnitt dargestellt, der auch für die Zulassung relevant war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Okay, vielen Dank für die Information.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Wir haben gerade noch einmal diskutiert. Er lag bei der Dossiererstellung noch nicht vor. Er hat zwischen Dossiereinreichung und Stellungnahme stattgefunden. Wie gesagt, die Daten sind absolut konsistent zu dem vorliegenden Datenschnitt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, bitte! – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Frage zur Methodik an den Hersteller. Sie hatten mit dem Dossier den LCSS-Meso eingereicht. Da sind wir von deutlich unterschiedlich geplanten Beobachtungszeiten in der Dossierbewertung ausgegangen, weil, wie Sie das in der Stellungnahme richtig geschildert haben, im Protokoll missverständlich formuliert worden war, nämlich dass die Patienten im Nivolumab-Arm bis Studienabbruch beobachtet wurden und die Patienten im Vergleichsarm nur bis zum Progress. Das haben Sie klargestellt, indem Sie gesagt haben, dass im Nivolumab-Arm das nur bis zum Behandlungsabbruch beobachtet wurde, was das alles ein bisschen angleicht; das ist richtig. Ein paar Fragen hätte ich trotzdem noch. Denn ganz identisch ist die geplante Beobachtungszeit immer noch nicht. Sie haben gesagt, dass es auch im Vergleichsarm maßgeblich bis Behandlungsende war, und haben verwiesen auf die Rücklaufquoten über die Zeit. Das trifft es aber nicht 100-prozentig. Ich hätte noch eine Frage zum Interventionsarm. Da ist es so, dass die Patienten auch nach Progression weiterbehandelt werden konnten, das heißt, auch über den Progress hinaus für den LCSS-Meso beobachtet wurden. Wie viele Patienten waren es, die länger als bis zum Progress behandelt wurden und demzufolge eine längere Beobachtungszeit hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer vom pU kann das sagen?

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Ich habe die Zahl gerade nicht vorliegen. Ich kann sie gerne herausuchen und sie Ihnen nach der Anhörung nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte bis Freitag. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank, das wäre super. Was für die Endpunkte noch fehlt, sind die Angaben zu den Beobachtungsdauern. Das wäre sehr hilfreich, um besser verstehen zu können, was genau passiert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas, Sie sollten versuchen, das halbwegs vertretbar zusammenzubekommen. Wir müssten es bis Freitag haben, damit wir nächste Woche in der AG auf der Basis dieser nachgereichten Unterlagen beraten können.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Darf ich dazu eine Rückfrage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.



**Frau Dr. Kupas (BMS):** Herr Vervölgyi, die Rücklaufquoten zeigen ganz deutlich, dass im Chemotherapie-Arm nach der Woche 18, nach Behandlungsende, ganz wenige Patienten den Fragebogen ausgefüllt haben. Von daher sind für uns die Beobachtungsdauern Behandlungsende plus zwei Follow-up-Zeitpunkte. Sie hätten dazu gerne ausführlichere Auswertungen? Denn die Beobachtungsdauern haben wir im Dossier dargestellt.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Sorry, ich war davon ausgegangen, dass Sie die nicht haben. Falls sie im Dossier sind, werden wir das noch einmal prüfen. Danke schön.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Das kann ich gerne mit einreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 45 Minuten zusammenzufassen, sofern Sie ein Bedürfnis danach haben. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Friedrich.

**Frau Friedrich (BMS):** Danke schön. – Vielen Dank für die Diskussion. Wir hoffen, wir konnten alle Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten. Ich möchte aus unserer Sicht zusammenfassen, dass wir es hier mit dem malignen Pleuramesotheliom, einer Indikation mit äußerst hohem Unmet Need zu tun haben. Es gibt fast keine zugelassenen Therapien. Wir haben eine erfolgreiche Studie, die seit langer Zeit zu einer Zulassung in diesem Therapiegebiet geführt hat. Aus unserer Sicht sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen, unabhängig von der Tumorphistologie. Nivo und Ipi wirkt unabhängig von der Tumorphistologie. Wir sehen ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben und ein Hazard Ratio zugunsten von Nivo und Ipi in beiden Histologien und sehen deshalb in beiden Histologien einen Zusatznutzen für gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank.

(Frau Dr. Kupas (BMS): Herr Hecken, darf ich kurz ergänzen?)

– Bitte schön.

**Frau Dr. Kupas (BMS):** Es sind fünf Patienten über den Progress hinaus behandelt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann haben wir das. Herr Vervölgyi hat es zur Kenntnis genommen. – Herzlichen Dank an den pU und an unsere drei Kliniker, Frau Professor Tannapfel, Herrn Eberhardt und Herrn Wörmann, dafür, dass sie uns hier in dieses exklusive Therapiegebiet mitgenommen haben, wo man die Hoffnung haben kann, dass man nie hineingerät; das muss man ganz klar sagen. Herzlichen Dank für die Antworten, die Sie gegeben haben, die uns ein Stück weit geholfen haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in die Gesamtbewertung einbeziehen und berücksichtigen. Danke schön denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 14:50 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-164 Nivolumab**

Stand: September 2019

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Nivolumab

#### in Kombination mit Ipilimumab zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms

##### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	nicht zutreffend.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	<u>Zugelassenes neues Anwendungsgebiet:</u> OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.
Pemetrexed L01BA04 Alimta®	<u>Malignes Pleuramesotheliom</u> ALIMTA in Kombination mit Cisplatin ist angezeigt zur Behandlung von chemo-naiven Patienten mit inoperablem malignen Pleuramesotheliom. [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2019-B-164 (Nivolumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 5. August 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	27
Referenzen .....	29

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization



## **1 Indikation**

Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Pleuramesotheliom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.07.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 291 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten IQWiG Bericht oder G-BA Beschlüsse identifiziert.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

### 3.4 Leitlinien

---

#### National Comprehensive Cancer Network, 2019 [4].

*NCCN Guideline, Version 2.2019*

Malignant Pleural Mesothelioma

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

k.A.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht ausreichend dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

##### LoE

- k.A.

##### GoR

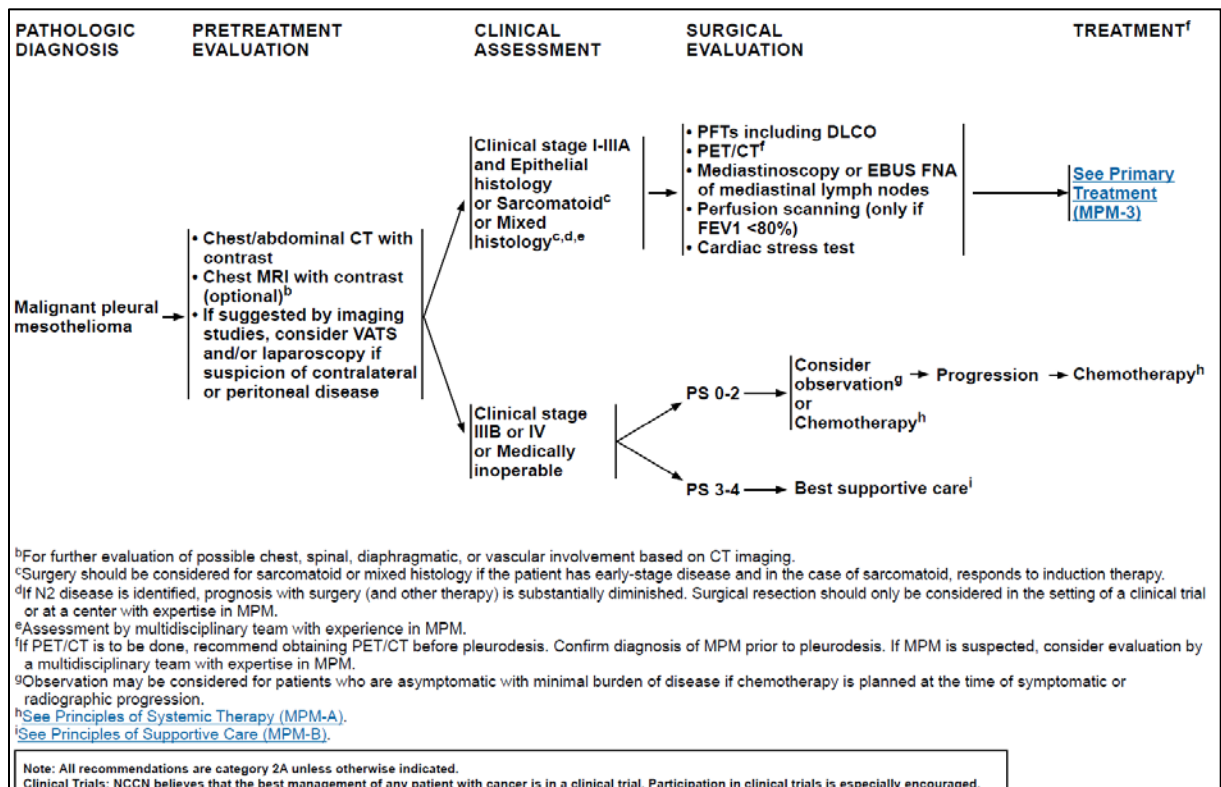
- **Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- **Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

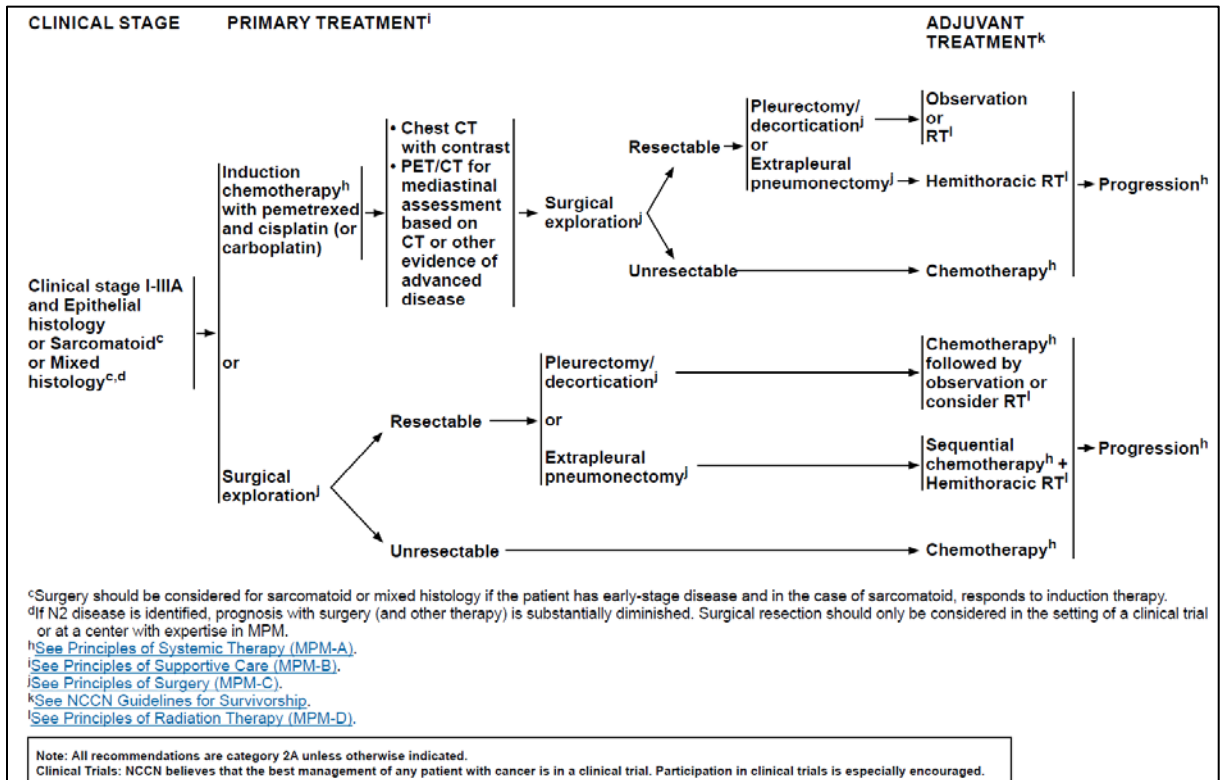
- **Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
- **Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

### Sonstige methodische Hinweise

- All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
- Methodenreport beschreibt zwar systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen, ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist jedoch unklar
- Repräsentativität der Gremien unklar
- (Eigenes Graduierungssystem)
- Industriefinanziert
- Auswahlprozess der Literatur unklar
- Keine system. Bewertung der Validität der Studien, sondern “quality of data based on trial design”

### Empfehlungen





PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY	
<b>FIRST-LINE CHEMOTHERAPY REGIMENS</b>	<b>SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed* 500 mg/m<sup>2</sup> day 1 Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1 Administered every 3 weeks (category 1)<sup>1</sup></li> <li>• Pemetrexed* 500 mg/m<sup>2</sup> day 1 Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> day 1 Bevacizumab 15 mg/kg day 1 Administered every 3 weeks for 6 cycles followed by maintenance bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks until disease progression (category 1)<sup>2,3*</sup></li> <li>• Pemetrexed* 500 mg/m<sup>2</sup> day 1 Carboplatin AUC 5 day 1<sup>3-5</sup> ± bevacizumab 15 mg/kg day 1<sup>6</sup> Administered every 3 weeks for 6 cycles ± maintenance bevacizumab 15 mg/kg (if bevacizumab given in combination with pemetrexed and carboplatin) every 3 weeks until disease progression**</li> <li>• Gemcitabine 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8, and 15 Cisplatin 80–100 mg/m<sup>2</sup> day 1 Administered in 3- to 4-week cycles<sup>7,8</sup></li> <li>• Pemetrexed* 500 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks<sup>9</sup></li> <li>• Vinorelbine 25–30 mg/m<sup>2</sup> weekly<sup>10</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed* (if not administered as first-line) (category 1)<sup>11</sup> Consider rechallenge if good sustained response at the time initial chemotherapy was interrupted<sup>12</sup></li> <li>• Vinorelbine<sup>13,14</sup></li> <li>• Gemcitabine<sup>14-16</sup></li> <li>• Nivolumab ± ipilimumab<sup>17-19</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>20,21</sup></li> </ul>
<p>*Pemetrexed-based chemotherapy may also be used for malignant peritoneal mesothelioma, pericardial mesothelioma, and tunica vaginalis testis mesothelioma.<sup>22</sup>  **The combination regimen of pemetrexed/cisplatin/bevacizumab or pemetrexed/carboplatin/bevacizumab is only for unresectable disease.</p> <p>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.            Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p>	

## Chemotherapy

Chemotherapy is recommended as part of a multimodality regimen for patients with medically operable MPM (see *Treatment and Principles of Systemic Therapy* in the algorithm). Patients with medically operable stage I to IIIA MPM can receive chemotherapy either before or after surgery. Chemotherapy alone is recommended for patients with stage IIIB or IV MPM (PS 0–2), medically inoperable stages I to IV MPM, or those who refuse surgery.<sup>149,169-171</sup> Pemetrexed-based chemotherapy can also be used for malignant peritoneal mesothelioma, pericardial mesothelioma, and tunica vaginalis testis mesothelioma.<sup>5,172</sup> Trimodality therapy—using chemotherapy, surgery, and hemithoracic RT—has been used in patients with MPM.<sup>115-118,173-176</sup> Median survival of up to 20 to 29 months has been reported for patients who complete trimodality therapy.<sup>116,176</sup> Nodal status

and response to chemotherapy can affect survival.<sup>116,119</sup> In patients who do not receive induction chemotherapy before EPP, postoperative sequential chemotherapy with hemithoracic RT is recommended. Intraoperative adjuvant therapies—such as hyperthermic pleural lavage, photodynamic therapy, or heated chemotherapy—have also been studied.<sup>177-186</sup>

### ***First-Line Therapy***

A combined first-line regimen using cisplatin/pemetrexed is currently the only regimen approved by the FDA.<sup>187-190</sup> A phase 3 randomized trial assessed cisplatin/pemetrexed versus cisplatin alone in patients who were not candidates for surgery; the combined regimen increased survival by 2.8 months when compared with cisplatin alone (12.1 vs. 9.3 months,  $P=.02$ ).<sup>189</sup> Based on this trial and the FDA approval, the NCCN Panel recommends cisplatin/pemetrexed (category 1) for patients with MPM. A multicenter phase 3 randomized trial (IFCT-GFPC-0701 MAPS) compared adding bevacizumab to cisplatin/pemetrexed (with maintenance bevacizumab) versus cisplatin/pemetrexed alone for patients with unresectable MPM and PS 0 to 2 who did not have bleeding or thrombosis.<sup>191</sup> Overall survival was increased in the bevacizumab plus chemotherapy arm by 2.7 months when compared with chemotherapy alone (18.8 vs. 16.1 months; HR = 0.77;  $P = .0167$ ). Grade 3 to 4 adverse events were reported in 71% (158/222) of patients receiving the bevacizumab regimen when compared with 62% (139/224) of those receiving cisplatin/pemetrexed alone. More grade 3 or higher hypertension (23% vs. 0%), grade 3 proteinuria (3.1% vs. 0%), and grade 3 to 4 thrombotic events (6% vs. 1%) were observed in patients receiving the triplet arm. The NCCN Panel recommends (category 1) bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed followed by maintenance bevacizumab for bevacizumab-eligible patients with unresectable MPM based on this trial (see *Principles of Systemic Therapy* in the algorithm).<sup>191</sup> Contraindications to bevacizumab include uncontrolled hypertension, risk for bleeding or clotting, and substantial cardiovascular morbidity.<sup>58</sup>



Other acceptable first-line combination chemotherapy options recommended by NCCN include: 1) pemetrexed/carboplatin, which was assessed in 3 large phase 2 studies (median survival = 12.7, 14, and 14 months, respectively);<sup>192-194</sup> or 2) gemcitabine/cisplatin, which was also assessed in phase 2 studies (median survival = 9.6–11.2 months).<sup>195-197</sup> Gemcitabine/cisplatin may be useful for patients who cannot take pemetrexed. A comparison of 1704 patients with medically inoperable MPM treated with cisplatin/pemetrexed or carboplatin/pemetrexed as part of an expanded access trial found that outcomes with the regimens were similar.<sup>198</sup> Recently, the NCCN Panel deleted the caveat that carboplatin/pemetrexed regimen is a better choice for patients with poor PS and/or comorbidities, because panel members feel this regimen can also be used for patients with good PS based on clinical trial data.<sup>198</sup>

A phase 2 trial assessed adding bevacizumab to carboplatin/pemetrexed with or without maintenance bevacizumab as first-line therapy for patients with unresectable MPM.<sup>199</sup> Overall survival was 15.3 months; 34% (26/76) of patients had a partial response and 58% (44/76) had stable disease. Bowel perforation occurred in 4% of patients, and grade 3 to 4 fatigue occurred in 8%; there were 3 toxic deaths. Maintenance bevacizumab (maximum, 1 year) was administered to patients without progression and/or severe toxicities. The NCCN Panel recommends (category 2A) adding bevacizumab to carboplatin/pemetrexed with or without maintenance bevacizumab as a first-line therapy option for patients with unresectable MPM based on this trial. Acceptable first-line single-agent options include pemetrexed or vinorelbine for patients who are not candidates for platinum-based combination therapy.<sup>200-202</sup>

#### Subsequent Systemic Therapy

Limited data are available to guide second-line and beyond (subsequent) chemotherapy.<sup>186,203-206</sup> Recent data suggest that immune checkpoint inhibitors—pembrolizumab or nivolumab with (or without) ipilimumab—

the nivolumab/ipilimumab arm and 49% with the nivolumab alone. The overall response rate was 28% (95% CI, 16%–40%) with nivolumab/ipilimumab versus 19% (95% CI, 8%–29%) with nivolumab alone. The disease control rate at 12 weeks was 52% (32/62) for nivolumab/ipilimumab versus 40% (25/63) for nivolumab alone.<sup>207</sup> Positive PD-L1 levels were associated with overall response rate, especially high PD-L1 levels of 25% or more. However, only a few patients had very high PD-L1 expression levels of 50% or more. There were more grade 3 to 4 adverse events in the nivolumab/ipilimumab arm when compared with the nivolumab alone arm (26% vs. 14%) based on updated data; 3 treatment-related deaths were reported in the nivolumab/ipilimumab arm (one each: metabolic encephalopathy, fulminant hepatitis, and acute renal failure).<sup>207</sup> A phase 2 Dutch trial (INITIATE) assessed nivolumab/ipilimumab as subsequent therapy in patients with MPM.<sup>208</sup> Results showed a disease control rate of 68% at 12 weeks (23/34; 95% CI, 50%–83%); 29% (10/34) had a partial response and 38% (13/34) of patients had stable disease.<sup>208</sup> Grade 3 treatment-related adverse events were reported in 34% (12/35) patients; 94% (33/34) of patients had treatment-related adverse events.

A phase 2 trial assessed nivolumab alone as subsequent therapy in patients with recurrent MPM.<sup>224</sup> Of 34 patients, 13 patients benefited from nivolumab (39%; 9 with partial response and 4 with long-term stable disease [tumor was stable for more than 6 months]). Of the 9 patients with a partial response, 2 had to stop nivolumab due to pneumonitis. Median overall survival was 11.8 months (95% CI, 9.7–15.7). The objective response rate was 26%. PD-L1 expression was measured in 26% of patients (9/34) but was not associated with outcome. Grade 3 to 4 adverse events occurred in 26% of patients (9/34); one patient died of treatment-related pneumonitis. A phase 1b trial (KEYNOTE-028) is assessing pembrolizumab as subsequent therapy for 25 patients with PD-L1-positive MPM (>1% PD-L1 expression levels). Preliminary data

may be useful as subsequent systemic therapy for patients with MPM.<sup>207-217</sup> Response rates have been low with subsequent chemotherapy (7%–20%), although they are slightly higher with the new immunotherapy regimens.<sup>207-209,218,219</sup> Human immune checkpoint inhibitor antibodies, such as pembrolizumab and nivolumab, inhibit the programmed death-1 (PD-1) receptor, which improves antitumor immunity; PD-1 receptors are expressed on activated cytotoxic T cells.<sup>220</sup> Nivolumab and pembrolizumab inhibit PD-1 receptors.<sup>220</sup> Testing for PD-L1 is not required for prescribing pembrolizumab or nivolumab for subsequent therapy for patients with MPM. Ipilimumab is a monoclonal antibody that inhibits cytotoxic T-lymphocyte protein 4 (CTLA-4), which is another immune checkpoint; inhibition of CTLA-4 improves T-cell activity, thus increasing the anti-tumor immune response. Immune-related adverse events, such as pneumonitis, may occur with nivolumab with (or without) ipilimumab or pembrolizumab (see the NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities, available at [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).<sup>221-223</sup> Intravenous high-dose corticosteroids should be administered based on the severity of the reaction for patients with immune-mediated adverse events. Nivolumab with (or without) ipilimumab or pembrolizumab should be discontinued for patients with severe or life-threatening pneumonitis and should be withheld or discontinued for other severe or life-threatening immune-mediated adverse events when indicated (see prescribing information). Ipilimumab can also cause immune-mediated adverse events such as hepatitis and endocrinopathies.

#### Trial Data

A phase 2 randomized trial (IFCT-1501 MAPS2; n = 125) assessed nivolumab with (or without) ipilimumab as subsequent therapy for patients with MPM.<sup>207,212,213</sup> Updated results from this trial indicate that median overall survival was 15.9 months (95% CI, 10.7–not reached) in the nivolumab/ipilimumab arm and 11.9 months (95% CI, 6.7–17.7) with nivolumab alone.<sup>207,213</sup> The 12-month overall survival rates were 58% with

indicate a partial response rate of 20% (5/25) (95% CI, 6.8–40.7); 52% (13/25) of patients had stable disease.<sup>210</sup> The median response duration was 1 year (95% CI, 3.7 months–not reached). Grade 3 adverse events were reported in 20% (5/25) of patients. Updated results from this trial indicate a median overall survival of 18 months (95% CI, 9.4–not reached); the 12-month overall survival rate was 62.6%.<sup>211</sup> The overall response rate was 28% (7/25); 48% (12/25) of patients had stable disease. Grade 3 to 4 drug-related adverse events occurred in 5 (20%) patients. No treatment-related deaths or need for discontinuing pembrolizumab have been reported in the KEYNOTE-028 trial.

A phase 2 trial in 34 patients is assessing pembrolizumab as subsequent therapy for patients with MPM or peritoneal mesothelioma; patients were not selected for PD-L1 expression.<sup>58</sup> Preliminary data indicate a median progression-free survival (PFS) of 6.2 months (95% CI, 3.2–8.2); the median overall survival has not been reached. A partial response occurred in 21% (7/34) of patients, stable disease in 56% (19/34), and progression in 18% (6/34). Response did not correlate with PD-L1 expression. Early death occurred in 6% (2/34) of patients; grade 5 toxicity included autoimmune hepatitis (3%) and unknown (3%). Grade 3 to 4 toxicity included pneumonitis (6%), fatigue (6%), adrenal insufficiency (6%), colitis (3%), confusion (3%), hyponatremia (3%), and neutropenia (3%).

Another phase 2 trial assessed pembrolizumab as second-line monotherapy in 48 patients with MPM.<sup>209</sup> The overall response rate was 37% in patients with a PS of 0 to 1; high and intermediate PD-L1 expression were associated with an improved response rate when compared with negative PD-L1 expression (44% vs. 42% vs. 11%;  $P=.01$ ). Most patients were negative for PD-L1 expression; only 14% of patients had high PD-L1 expression. The median overall survival was 10.2 months.



#### NCCN Recommendations

Based on these trials, the NCCN Panel recommends the following subsequent immunotherapy options for patients with MPM: 1) pembrolizumab monotherapy (category 2A); or 2) nivolumab with (or without) ipilimumab (category 2A).<sup>58,210-213</sup> For the 2019 update, the NCCN Panel revised the recommendation for nivolumab with (or without) ipilimumab to category 2A (from category 2B) based on recent clinical trial data.<sup>207,208,224</sup> The NCCN Panel also recommends subsequent chemotherapy options including pemetrexed (if not administered first line) (category 1), vinorelbine, or gemcitabine.<sup>201,203,225-230</sup> Data suggest that rechallenging with pemetrexed is effective if patients had a good response to first-line pemetrexed.<sup>203,219</sup>

#### Radiation Therapy

It is very challenging to accurately and safely deliver RT to the entire pleural surface without damaging radiosensitive sites, such as the lung and heart, especially when the lungs are intact.<sup>231</sup> The *Principles of Radiation Therapy* for MPM are described in the algorithm and are summarized in this Discussion (see the algorithm). The NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer are also a useful resource (see *Principles of Radiation Therapy*). In patients with MPM, RT can be used as part of a multimodality regimen; however, RT alone is not recommended for treatment. RT can also be used as palliative therapy for relief of chest pain, bronchial or esophageal obstruction, or other symptomatic sites associated with MPM, such as metastases in bone or in the brain (see the algorithm and NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers, available at [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)).<sup>25,120,232</sup> The dose of radiation should be based on the purpose of treatment.<sup>233</sup> The most appropriate timing of delivering RT (ie, after surgical intervention, with [or without] chemotherapy) should be discussed with a multidisciplinary team. After EPP, adjuvant RT may reduce the local recurrence rate.<sup>234-237</sup> Patients are candidates for RT if they have good PS, pulmonary function, and kidney

function (see *Principles of Radiation Therapy* in the algorithm). In patients with limited or no resection of disease (ie, in the setting of an intact lung), high-dose conventional RT to the entire hemithorax has not been shown to improve survival and is associated with significant toxicity.<sup>120,238</sup>

0.02–0.93];  $P = .021$ ). For the 2019 update, the NCCN Panel no longer routinely recommends prophylactic RT to prevent instrument-tract recurrence after pleural intervention based on the SMART trial (see *Principles of Radiation Therapy* in the algorithm).<sup>117,154,237,238,246-249</sup> Several prophylactic RT dose regimens are cited in the literature.<sup>240,244-246</sup>

CT simulation-guided planning using either IMRT or conventional photon/electron RT is acceptable.<sup>176,234,236,250</sup> For treatment planning, PET scans can be used as indicated. The clinical target volumes should be reviewed with the thoracic surgeon to ensure coverage of all the volumes at risk. The total doses of radiation are described in the algorithm (see *Principles of Radiation Therapy*). For the 2019 update, the postoperative RT doses after EPP were revised to 45 to 60 Gy in 1.8 to 2 Gy, depending on the margin status. A dose of 60 Gy or more is recommended for macroscopic residual tumors, if the doses to normal adjacent structures are limited to their tolerances (see the NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer, available at [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org); note that these normal dose constraints were recently revised).<sup>114</sup> The volume of postoperative radiation should cover the surgical bed within the thorax.<sup>117,154,237,238,248,249</sup> The optimal dose of RT for palliative purposes remains unclear.<sup>233,251</sup> For patients with chest pain from MPM, total doses of 20 to 40 Gy appear to be effective in providing relief from pain.<sup>25,240,241</sup>

IMRT allows a more conformal high-dose RT and improved coverage to the hemithorax at risk.<sup>114,120,234,235,239,252-255</sup> Advanced technologies, such as image-guided RT, may be used for treatments involving IMRT or helical tomotherapy (HT), stereotactic radiosurgery, or stereotactic body radiation therapy.<sup>231,256</sup> The NCI and ASTRO/ACR IMRT guidelines are recommended.<sup>257-259</sup> The ICRU-83 (International Commission on Radiation Units & Measurements Report 83) recommendations are also a useful resource.<sup>260,261</sup> RT to the contralateral lung should be minimized,<sup>120,235,262</sup> because fatal pneumonitis may occur with IMRT if strict limits are not

applied.<sup>263-265</sup> The mean lung dose should be kept as low as possible, preferably less than 8.5 Gy.<sup>266</sup> The volume of contralateral lung receiving low-dose RT (eg, 5 Gy) should be minimized.<sup>267,268</sup> Hemithoracic IMRT immediately followed by EPP was assessed in 25 patients with stage III or IV MPM on final pathologic review; for patients with epithelial subtypes of MPM, 3-year survival reached 84%.<sup>254</sup> However, 13 patients had grade 3+ surgical complications and one patient died from treatment.

A phase 2 trial (IMPRINT) ( $n = 27$ ) evaluated the safety of hemithoracic intensity-modulated RT (IMRT) in patients with MPM, given after induction chemotherapy and surgery.<sup>239</sup> Radiation pneumonitis was reported in 30% (95% CI, 14%–50%) of patients (grade 2 in 6 patients, grade 3 in 2 patients) that was reversible with corticosteroids. Most patients had stage III or IV MPM; most evaluable patients had a partial P/D. In patients with resectable tumors, 2-year overall survival was 59%. Mediastinal nodal failure occurred in 22% (6/27) of patients; distant progression occurred in 48% (13/27) of patients. Based on this trial, the NCCN Panel recommends that hemithoracic IMRT can be considered following induction chemotherapy and P/D in certain patients with MPM if done in centers with expertise in this technique.

It has been controversial whether immediate (prophylactic) RT is useful for preventing instrument-tract recurrence after pleural intervention.<sup>240-245</sup> An older French trial reported that prophylactic RT was useful for preventing recurrence, but 2 other trials did not find any benefit.<sup>240,244,245</sup> A phase 3 randomized trial (SMART trial) compared prophylactic radiotherapy with deferred radiotherapy to assess the rate of recurrences in patients who had had procedures for MPM.<sup>246</sup> Patients in the deferred RT arm did not receive RT until procedure-tract metastases were evident. Data showed no difference in procedure-tract recurrence in the prophylactic RT arm (9% [9/102]) versus the deferred RT arm (16% [16/101]) (odds ratio [OR], 0.51 [95% CI, 0.19–1.32]). In addition, prophylactic RT did not improve the quality of life, decrease chest pain, or decrease the need for analgesic drugs. However, if patients did not receive chemotherapy, prophylactic RT did decrease the risk for procedure-tract metastases (OR, 0.16 [95% CI,

#### Summary

These NCCN Guidelines focus on MPM, which is the most common type of mesothelioma. This Discussion text for MPM describes the recommendations in the algorithm in greater detail, for example, by including the clinical trial data and other references that support the NCCN Panel's recommendations in the algorithm. Revisions for the 2019 update are described in this Discussion and outlined in the algorithm (see *Summary of the Guidelines Updates*). For the 2019 update (Version 1), the NCCN Guidelines now recommend that surgery should be considered for patients with clinical stage I to IIIA MPM and clarify that surgery is not an option for those with stage IIIB or IV MPM regardless of histology.<sup>140</sup> The NCCN Panel also revised the recommendation for subsequent therapy with nivolumab with (or without) ipilimumab to category 2A (from 2B) based on recent trial data.<sup>207,208,224</sup>





## Referenzen:

**PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY  
REFERENCES**

<sup>1</sup>Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.

<sup>2</sup>Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, Phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1405-1414.

<sup>3</sup>Castagneto B, Botta M, Aitini E, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2008;19:370-373.

<sup>4</sup>Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24:1443-1448.

<sup>5</sup>Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2008;3:756-763.

<sup>6</sup>Ceresoli GL, Zucali PA, Mencoboni M, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2013;109:552-558.

<sup>7</sup>Nowak AK, Byrne MJ, Willanson R, et al. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;87:491-496.

<sup>8</sup>Van Haarst JM, Baas J, Manegold CH, et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002;86:342-345.

<sup>9</sup>Taylor P, Castagneto B, Dark G, et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008;3:764-771.

<sup>10</sup>Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008;371:1685-1694.

<sup>11</sup>Jassem J, Ramlau R, Santoro A, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2008;26:1698-1704.

<sup>12</sup>Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012;75:360-367.

<sup>13</sup>Stebbing J, Powles T, McPherson K, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009;63:94-97.

<sup>14</sup>Zauderer MG, Kass SL, Woo K, et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014;84:271-274.

<sup>15</sup>Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005;16:923-927.

<sup>16</sup>van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999;85:2577-2582.

<sup>17</sup>Scherpereel A, Mazieres J, Greiller L, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35: Abstract LBA8507.

<sup>18</sup>Zalcman G, Mazieres J, Greiller L, et al. Second or 3rd line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Updated results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial [abstract]. *Ann Oncol* 2017;28: Abstract LBA58\_PR.

<sup>19</sup>Quispel-Janssen J, van der Noort V, de Vries JF, et al. Programmed death 1 blockade with nivolumab in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1569-1576.

<sup>20</sup>Alley EW, Lopez J, Santoro A, et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2017;18:623-630.

<sup>21</sup>Metaxas Y, Rivalland G, Mauti LA, et al. Pembrolizumab as palliative immunotherapy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018;13:1784-1791.

<sup>22</sup>Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211-218.

## Woolhouse I et al., 2018 [5].

*British Thoracic Society*

British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

The key aim of this guideline is to provide detailed, evidence-based guidance for the investigation of suspected MPM and the subsequent care and management of individuals with proven MPM. MPM is a rare cancer where the malignancy affects the pleura, a thin membrane of lubricating cells that lines the lungs and chest wall.

Relevant key questions:

- Is there a role for systemic anticancer treatment in MPM?
- Is there a role for radiotherapy in MPM?

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Systematische Literaturrecherche und Evidenzaufbereitung; The full GDG reviewed each section during the regular meetings and consensus was reached.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE and MEDLINE In-Process, EMBASE and PUBMED till December 2014

LoE und GoR

LoE	GoR																										
<p><b>Table 1</b> SIGN levels of evidence</p> <table border="1"> <tr> <td>1++</td> <td>High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1–</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>High-quality systematic reviews of case-control or cohort or studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2–</td> <td>Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg, case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </table>	1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias	1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1–	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias	2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort or studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg, case reports, case series	4	Expert opinion	<p><b>Table 2</b> SIGN grades of recommendations</p> <table border="1"> <tr> <td>A</td> <td>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+</td> </tr> <tr> <td>√</td> <td><i>Good practice points</i> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group</td> </tr> </table>	A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results	B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+	C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++	D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+	√	<i>Good practice points</i> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of randomised controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias																										
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																										
1–	Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias																										
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort or studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																										
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																										
2–	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																										
3	Non-analytic studies, eg, case reports, case series																										
4	Expert opinion																										
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results																										
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+																										
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++																										
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+																										
√	<i>Good practice points</i> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group																										

Sonstige methodische Hinweise

- Stakeholders were identified at the start of the process and where appropriate societies and organisations were contacted and asked to nominate a specific person to join the GDG. All stakeholder organisations were notified when the guideline was available for public consultation.
- BTS Declarations of Interest forms have been completed by all members for each year they were part of the GDG. Details of these forms can be obtained from BTS Head Office. Declarations of Interest was a standing item at each GDG meeting.
- In line with BTS policy, this guideline will be reviewed by the SOCC within 5 years of publication.

**Empfehlungen**

**Systemic anticancer treatment**

*Recommendations*

- Offer patients with MPM with good PS (WHO 0–1) first-line therapy with cisplatin and pemetrexed. Where licensed (not presently in the UK), bevacizumab should be added to this regime. Raltitrexed is an alternative to pemetrexed. Grade A.

*Evidence statements*

- For patients with MPM with good PS, first-line chemotherapy with cisplatin and pemetrexed leads to longer survival than cisplatin alone. Evidence level 1 + +.

- For patients with MPM with good PS, first-line therapy with cisplatin and pemetrexed and bevacizumab leads to longer survival than cisplatin and pemetrexed alone. Evidence level 1 + +.
- For patients with MPM with good PS, first-line chemotherapy with cisplatin and raltitrexed leads to longer survival than cisplatin alone. Evidence level 1 + +.
- The combination of mitomycin, cisplatin and vinblastine or single agent vinorelbine did not demonstrate survival benefit over active symptom control. Evidence level 1 +.
- Carboplatin in combination with pemetrexed is a safe and effective alternative to cisplatin in combination with pemetrexed. Evidence level 3.

#### *Good practice points*

- Where cisplatin is contraindicated, or has adverse risk, offer carboplatin in combination with pemetrexed.

#### *Research recommendations*

- The role of immunotherapy in MPM should be further assessed in large phase III RCTs.

Buikhuisen *et al* undertook a systematic review of 10 studies reporting on 1251 patients treated with second-line chemotherapy in MPM.<sup>121</sup> The majority of studies were phase II with only two phase III randomised trials. The authors concluded that only a limited number of randomised studies with combination therapy had been conducted. The authors suggested the following as second-line treatment options for patients with MPM: 'single agent vinorelbine or pemetrexed are acceptable second-line agents for patients relapsing after a first-line platinum combination regardless of whether or not pemetrexed was used in the first-line setting'. They also stated that the 'low reported activity of the drugs in second line warrants referral of fit patients to participate in clinical trials'. Jassem *et al* compared the efficacy and safety of pemetrexed and best supportive care in patients with MPM after first-line chemotherapy (excluding pemetrexed).<sup>122</sup> Of the 243 patients included, 18.7% of the 143 patients receiving pemetrexed showed a partial response but the median overall survival was not significantly different between the two groups.

The VANTAGE-014 study compared vorinostat, an oral histone deacetylase inhibitor, with placebo in 661 patients with MPM who had previously received one or two systemic regimens.<sup>123</sup> Median overall survival for vorinostat was 30.7 weeks (95% CI 26.7 to 36.1) vs 27.1 weeks (95% CI 23.1 to 31.9) for placebo (HR 0.98, 95% CI 0.83 to 1.17, P=0.86). Anti-PD1 immune checkpoint therapy has potential for the treatment of mesothelioma. Approximately 40% of tumours express PDL1, which is associated with non-epithelioid histology and worse outcome for high expressing tumours.<sup>124</sup> Keynote 28 is the first phase Ib trial to report on the activity of pembrolizumab in patients with pleural mesothelioma and enrolled 25 patients harbouring PDL1-positive tumours.<sup>125</sup> This study showed a 20% response rate with durability lasting on average 12 months. Stable disease was 52% giving a disease control rate of 72%. Median overall survival was 18 months. In summary, emerging data suggest anti-PD1 or PDL1 immunotherapy, exhibits efficacy in mesothelioma; however, randomised trials will be needed to confirm the incremental benefit and value. In this regard, the CRUK CONFIRM phase III trial is currently randomising patients 2:1 to nivolumab versus placebo (NCT03063450).

## **Radiotherapy**

### *Prophylactic radiotherapy to procedure tracts*

#### *Recommendation*

- Do not offer prophylactic radiotherapy to chest wall procedure tracts routinely. Grade A.

#### *Evidence statements*

- Three out of four RCTs did not show a reduction in procedure tract metastases with prophylactic radiotherapy to chest wall procedure tracts. Level 1+.
- Prophylactic radiotherapy to chest wall procedure tract has not been shown to improve quality of life, chest pain, analgesia requirements or survival. Level 1+.

Four RCTs comparing prophylactic radiotherapy to procedure tracts to no radiotherapy, and a systematic review (written before the 2016 RCT was published) are evaluated.<sup>126–130</sup> The study by Boutin *et al* was conducted in the era before chemotherapy was routinely offered to patients with MPM fit enough to receive it.<sup>126</sup> All patients had both an Abrams biopsy and a thoracoscopy before randomisation. The incidence of metastatic nodules in the control group was high (40%) and has not been replicated in any other observational studies. The studies by Bydder *et al* and O'Rourke *et al* excluded patients who had received prior chemotherapy.<sup>127 128</sup> Information regarding subsequent chemotherapy treatment was not available. The incidence of chest wall nodules in the control groups were lower and the differences in the incidence of

nodules between treatment groups not significantly different. It has been questioned whether these studies were adequately powered.<sup>130</sup>

The SMART trial was a randomised, multicentre, phase III trial evaluating whether prophylactic radiotherapy reduces the incidence of procedure tract metastases after surgical and large bore pleural procedures.<sup>129</sup> Eligible patients were recruited from 22 UK hospitals and randomised (1:1) to immediate radiotherapy (21 Gy in three fractions over three working days), or deferred radiotherapy (same dose given if a procedure tract metastasis (PTM) developed). Two hundred three patients were randomised (102 to immediate radiotherapy, 101 to deferred radiotherapy). No statistically significant difference was identified in the PTM rates of the immediate and deferred radiotherapy groups (9/102 (8.8%) vs 16/101 (15.8%), respectively; OR 0.51, 95% CI 0.19 to 1.32; P=0.14). There was no difference identified in quality of life, chest pain, analgesia requirements or survival of the two groups.

A Phase III Randomised Trial of Prophylactic Irradiation of Tracts in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma Following Invasive Chest Wall Intervention (the PIT trial) was due to complete recruitment in June 2016 and results are expected in 2017.<sup>131</sup> Table 16 provides a summary of trials comparing prophylactic and procedure tracts with no radiotherapy.

Study	Patients	Treatments	Nodules in treatment group	Nodules in control group	Significance	Notes
Boutin 1995 <sup>126</sup>	40	21 Gy in 3 12.5–15 MeV	0/20	8/20	P<0.001	Prechemotherapy era
Bydder 2004 <sup>127</sup>	43 (58 sites)	10 Gy in 19 MeV	2/28	3/30	N.S.	Chemotherapy patients excluded
O'Rourke 2007 <sup>128</sup>	61	21 Gy in 3 250 kV photons or 9–12 MeV	4/31	3/30	N.S.	Chemotherapy patients excluded
Clive 2016 <sup>129</sup>	203	21 Gy in three fractions	9/102	16/101	N.S.	Chemotherapy included
N.S., not significant						

### Radiotherapy as part of multimodality treatment

#### Recommendation

- Do not offer preoperative or postoperative radiotherapy in MPM. Grade A.

#### Evidence statements

- *Postoperative radiotherapy after chemotherapy and EPP has not been shown to improve survival. Level 1+.*
- *Postoperative radiotherapy after chemotherapy and pleurectomy decortication has not been shown to improve survival. Level 2–.*
- *Preoperative radiotherapy has not been shown to improve survival. Level 2–.*
- *Radical radiotherapy used in isolation has not been shown to improve survival. Level 2–.*

#### Research recommendation

- Prospective clinical trials of preoperative radiotherapy, postoperative radiotherapy after pleurectomy decortication and definitive radiotherapy after chemotherapy in MPM are required.

Twenty-one studies were identified which included radiotherapy as part of the multimodality treatment.<sup>103</sup> 132–151 One evaluated preoperative radiotherapy (in the context of EPP),<sup>132</sup> 2 hemithoracic radiotherapy alone<sup>133</sup> 134 and 17 postoperative radiotherapy (4 in the context of pleurectomy decortication and 13 in the context of EPP).

Four studies were retrospective cohort series and 16 were prospective studies, of which only 4 are multicentre and 2 are RCTs. Studies evaluating postoperative radiotherapy either after EPP or PD have shown that radiotherapy in the context of multimodality treatment is feasible, but some severe toxicities, particularly pneumonitis have been reported.<sup>103</sup> 135–150 The rate of grade 5 radiation pneumonitis ranges from 0% to 46% in the studies that have reported radiotherapy-related toxicity and a lung dose-volume effect was identified in patients who developed grade 3+ radiation pneumonitis.<sup>135</sup> 140 142–144 Only one RCT specifically evaluated the role of postoperative radiotherapy and showed no benefit for this treatment.<sup>150</sup>

The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) trial is a two-part multicentre randomised phase II study, analysed on intention to treat. It included patients with pathologically confirmed MPM, resectable TNM stages T1–3 N0–2, M0, WHO PS 0–1 and age <70 years. In part 1 of the study, patients were given three cycles of neoadjuvant chemotherapy followed by EPP; the primary end point was complete macroscopic resection (R0–1). In part 2, patients with complete macroscopic resection were randomly assigned to receive adjuvant radiotherapy or not (three-dimensional conformal radiotherapy or

intensity-modulated radiotherapy was permitted with dose ranging from 55.9 to 57.6 Gy, using a boost technique). The primary end point was locoregional relapse-free survival. One hundred fifty-one patients were evaluable after neoadjuvant chemotherapy, of whom 75% had EPP and 64% complete macroscopic resection.

Fifty-four patients were enrolled in part 2. Median locoregional relapse-free survival from surgery was 7.6 months (95% CI 4.5 to 10.7) in the no radiotherapy group and 9.4 months (95% CI 6.5 to 11.9) in the radiotherapy group. Median overall survival calculated from registration for patients in part 2 was 20.8 months (95% CI 14.4 to 27.8) in the no radiotherapy group and 19.3 months (95% CI 11.5 to 21.8) in the radiotherapy group. One patient died of grade 5 radiation pneumonitis. However, it should be noted the trial was terminated earlier than planned due to slow accrual (at 73% of the accrual).

### Radiotherapy for symptom palliation

#### *Recommendation*

- Do not offer hemithorax radiotherapy for MPM. Grade D.
- Consider palliative radiotherapy for localised pain in MPM where the pain distribution matches areas of underlying disease. Grade D.

#### *Evidence statements*

- Hemithorax radiotherapy has not been shown to have a consistent impact on chest pain or PS in MPM. Level 3.
- Localised radiotherapy can improve pain control in MPM, although the effect is variable and is short lived. Level 3.
- Radiation dose fractionation utilised in studies of localized radiotherapy for pain control in MPM are variable. The optimal dose is not known. Level 3.

#### *Research recommendation*

- Further prospective randomised clinical trials are required to determine the role of radiotherapy for symptom control in MPM and the optimal dose fractionation.

There are six studies, of which two explore whole hemithorax irradiation<sup>133 152</sup> and four of localised treatment to areas of disease and/or symptoms.<sup>153–156</sup> There are two systematic reviews addressing the role of radiotherapy for symptom palliation.<sup>157 158</sup> Of the hemithorax studies, a retrospective case series described no change in chest pain or PS in 47 patients treated with 40 Gy in 20 fractions.<sup>133</sup> The other was a prospective phase II study without controls, including 19 patients treated with 30 Gy in 10 fractions.<sup>152</sup> It reported an improvement in pain control in 68% at 1 month, but this was not maintained (1). Toxicity was not reported in this study. The localised treatment studies showed variable response rates (in terms of pain improvement). The dose and duration of response were also variable in these uncontrolled reports. The results are summarised in table 17. A randomised phase II study opened to recruitment in the UK in August 2016 aiming to establish optimal dose/fractionation for symptom control in MPM (SYSTEMS2 SRCTN12698107).

Study	Type of study	Patients	Dose; number of fractions (#)	Pain improvement %	Duration of response
Macleod <sup>153</sup>	Prospective phase II No control	40	20 Gy; 5#	47	5 weeks
Davis <sup>154</sup>	Retrospective	111	<20 Gy* >40 Gy*	60 57	No data
Graaf-Strukowska <sup>155</sup>	Retrospective	189	<4 Gy; 1# 36 Gy; 9#	40 50	98 days 69 days
Jenkins <sup>156</sup>	Retrospective	54	36 Gy; 12#	57	2 weeks

\* Fractionation not specified.

---

### **Kindler HL et al., 2018 [2].**

*American Society of Clinical Oncology*

Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Siehe auch: Kindler HL et al., 2018 [3].

## Leitlinienorganisation/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing physicians and others on the management of malignant pleural mesothelioma.

Relevant key questions:

- What is the appropriate first- and second-line systemic treatment of patients with mesothelioma?
- When should radiation be recommended for mesothelioma?
- What is the optimal duration of front-line chemotherapy for mesothelioma? Is there a role for pemetrexed maintenance therapy in pleural mesothelioma?

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

Systematische Literaturrecherche und Evidenzaufbereitung; multidisziplinäres Expertenpanel; externer Review der Leitlinie; formeller oder informeller Konsensus (siehe sonstige methodische Hinweise)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Collaboration Library till May 2017

### LoE & GoR

LoE		GoR	
Rating for Strength of Evidence	Definition	Rating for Strength of Recommendation	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.	Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.	Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.	Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.		

### Sonstige methodische Hinweise

- Strukturierter Prozess zur Aktualisierung der Leitlinie
- In accordance with the Policy, the majority of the members of the Expert Panel did not disclose any relationships constituting a conflict under the Policy.
- Type of recommendation:



Type of Recommendation	Definition
Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

## Empfehlungen

### Chemotherapy

In patients with newly diagnosed pleural mesothelioma, is there a role for chemotherapy and does it improve survival and QoL? (a) Who should receive supportive care instead of chemotherapy? (b) Is there a role for additional modalities in these patients?

- Recommendation 1.1.: Chemotherapy should be offered to patients with mesothelioma because it improves survival and QoL (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 1.2.: In asymptomatic patients with epithelial histology and minimal pleural disease who are not surgical candidates, a trial of close observation may be offered prior to the initiation of chemotherapy (Type of recommendation: informal consensus; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 1.3.: Selected patients with a poor performance status (PS 2) may be offered single-agent chemotherapy or palliative care alone. Patients with a PS of 3 or greater should receive palliative care (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

#### Literature review and clinical interpretation.

Chemotherapy improves survival and QoL in previously untreated patients with MPM. In the pivotal study by Vogelzang et al,<sup>1</sup> the combination of pemetrexed plus cisplatin improved the response rate, progression-free and overall survival compared with cisplatin alone. Using the Lung Cancer Symptom Scale instrument to evaluate QoL, the trial demonstrated statistically significant improvements in dyspnea and pain with combination chemotherapy. A similar study with raltitrexed/cisplatin showed that doublet chemotherapy improved overall survival compared with cisplatin alone. Global health-related QoL (HRQoL) was comparable on both arms ( $P = .848$ ), and both treatments yielded improvements in dyspnea. Few clinically significant differences between treatment arms were observed using the European Organisation

for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) or Lung Cancer 13.10,17 In the MAPS (Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study) trial, the addition of bevacizumab to standard pemetrexed/cisplatin chemotherapy improved progression-free and overall survival. Chemotherapy improved QoL above baseline in both arms.<sup>20</sup> The MS01 phase III trial compared active symptom control (ASC) to mitomycin/vinblastine/cisplatin or vinorelbine in 409 previously untreated patients with MPM. Median overall survival was 7.6 months for ASC and 8.5 months for the combined chemotherapy arms, which was not statistically significant (HR, 0.89; P = .29). There were no differences in the QoL subscales of physical functioning, pain, dyspnea, and global health status between arms.

Exploratory analyses suggested a survival advantage for vinorelbine compared with ASC alone, which did not reach statistical significance since the study was underpowered (HR, 0.80; P = .08).<sup>6</sup> Epithelial MPM can sometimes be quite indolent. In asymptomatic patients with epithelial histology and minimal pleural disease who are not surgical candidates, a trial of close observation may be offered prior to the initiation of chemotherapy. A 43-patient randomized trial compared immediate chemotherapy with mitomycin/ vinblastine/cisplatin to chemotherapy at the time of symptomatic progression. Early chemotherapy provided an extended period of symptom control and a trend toward a survival improvement that was not statistically significant.<sup>18</sup> The SWAMP (South West Area Mesothelioma and Pemetrexed) trial assessed HRQoL using the EQ-5D, European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQC30, and LC-13 in 73 consecutive patients who were fit for first-line pemetrexed/platin chemotherapy; 58 patients received chemotherapy and 15 chose best supportive care (BSC). Patients who received chemotherapy maintained their QoL better than the BSC group (P = .006); the latter experienced a decline in their HRQoL, with worse dyspnea and pain. Patients receiving chemotherapy who had radiographic improvement or a decline in serum mesothelin also had a better HRQoL at 16 weeks.<sup>88</sup> It is reasonable to offer selected patients with PS 2 single-agent chemotherapy with pemetrexed,<sup>126,129</sup> vinorelbine,<sup>6</sup> or gemcitabine. <sup>180</sup> Response rates are expected to be quite low. Patients with a PS of 3 or greater should receive palliative care.

### What is the best chemotherapy regimen for patients with newly diagnosed pleural mesothelioma who are not candidates for surgery?

- Recommendation 2.0.: The recommended first-line chemotherapy for patients with mesothelioma is pemetrexed plus platinum. However, patients should also be offered the option of entering in a clinical trial (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Literature review and clinical interpretation: It is recommended that the triplet regimen of bevacizumab, pemetrexed, and cisplatin may be offered to patients with no contraindications to bevacizumab. Given the high frequency of cardiovascular comorbidity and hypertension among patients with MPM, however, it is important to carefully select patients who might benefit from the addition of bevacizumab to chemotherapy.

#### Literature review and clinical interpretation.

Systemic chemotherapy consisting of a platinum plus pemetrexed with folic acid and vitamin B12 supplementation is the recommended first-line systemic therapy for patients with MPM with a good (# 2) performance status. The trial that led to US Food and Drug Administration approval of this regimen in MPM was a single-blind, placebo-controlled randomized phase III trial that compared cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) with or without pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) in 456 previously untreated patients with MPM. The combination achieved a superior median overall survival (12.1 v 9.3 months; P = .020; HR, 0.77) and progression-free survival (5.7 v 3.7 months; P = .001) and a higher response rate (41.3% v 16.7%; P , .001) when compared with single-agent cisplatin. Vitamin supplementation was instituted after the first 117 patients enrolled, resulting in a significant reduction in toxicity without impairing survival. Toxicity was, of course, greater with the combination, producing grade 3/4 neutropenia, leukopenia, and nausea in 27.9%, 17.7%, and 14.6% of patients, respectively.

A phase III trial that compared the antifolate raltitrexed (80 mg/m<sup>2</sup>) plus cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>) to cisplatin alone in 250 patients similarly demonstrated higher response rates (23.6% v 13.6%) and a superior median overall (11.4 v 8.8 months) and 1-year survival (46% v 40%), for the antifolate/platinum combination compared with cisplatin alone. In this study there was no difference in HRQoL between the two arms.<sup>10,17</sup>

### What is the role of adding bevacizumab to the chemotherapy regimen of pemetrexed and cisplatin? Are there patients with mesothelioma who should not get bevacizumab?

- Recommendation 3.1.: The addition of bevacizumab to pemetrexed-based chemotherapy improves survival in select patients and therefore may be offered to patients with no contraindications to bevacizumab. The randomized clinical trial demonstrating benefit with bevacizumab used cisplatin/pemetrexed; data with carboplatin/pemetrexed plus bevacizumab are insufficient for a clear recommendation



(Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).

- Recommendation 3.2.: Bevacizumab is not recommended for patients with PS  $\geq$  2, substantial cardiovascular comorbidity, uncontrolled hypertension, age > 75, bleeding or clotting risk, or other contraindications to bevacizumab (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: moderate).

Literature review and clinical interpretation.

MAPS, an openlabel randomized phase III trial in 448 patients with MPM compared standard pemetrexed/cisplatin with or without the addition of bevacizumab, 15 mg/kg every 21 days.<sup>20</sup> Eligible patients were age 75 years or younger, with no cardiovascular comorbidity or uncontrolled hypertension, who were not receiving antiaggregant, antivitamin K, low-molecular-weight heparin, or nonsteroidal agents. The three-drug combination produced a longer median overall survival compared with pemetrexed/ cisplatin (18.8 v 16.1 months; P = .0167; HR, 0.77). The superior overall survival in the control arm (which was 12.1 months in the Vogelzang et al trial) was attributed in part to the rigorous eligibility criteria for bevacizumab treatment. Progression-free survival was also superior with the triplet (9.2 v 7.3 months; P , .001; HR, 0.61).

As expected, the addition of bevacizumab increased the rate of grade 3/4 toxicity (71% v 62%) especially hypertension (25% v 0%) and thrombosis (6% v 1%); grade 1/2 epistaxis was also more frequent (37.4% v 6.3%). More patients stopped treatment because of toxic effects in the bevacizumab arm than in the control group (24.3% v 6%; P , .001). There was no detriment to QoL with the addition of bevacizumab. On the basis of these data, it is recommended that the triplet regimen of bevacizumab, pemetrexed, and cisplatin may be offered to patients with no contraindications to bevacizumab. Given the high frequency of cardiovascular comorbidity and hypertension among patients with MPM, however, it is important to carefully select patients who might benefit from the addition of bevacizumab to chemotherapy.

The data for bevacizumab with carboplatin/pemetrexed are insufficient for a clear recommendation. A phase II trial of pemetrexed, carboplatin (AUC 5), plus bevacizumab in 76 previously untreated patients with MPM achieved a partial response rate of 34.2%, with manageable toxicity. The median progression-free and overall survival was 6.9 and 15.3 months, respectively.<sup>184</sup> There are no randomized data for this combination.

When should carboplatin be used instead of cisplatin in patients with pleural mesothelioma?

- Recommendation 4.0. In patients who may not be able to tolerate cisplatin, it is recommended that carboplatin may be offered as a substitute for cisplatin (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation.

Carboplatin is generally better tolerated and easier to administer than cisplatin. Although no randomized studies in MPM directly compare carboplatin to cisplatin, data from multiple phase II series and the pemetrexed Expanded Access Program suggest that they are likely equivalent in this disease. In phase II studies,<sup>174,176,185</sup> carboplatin (AUC 5) combined with pemetrexed achieved response rates ranging from 19% to 29%, median progression-free survival of 7 to 8 months, and median overall survival of 13 to 14 months,<sup>46,185</sup> similar to the pivotal phase III trial of cisplatin and pemetrexed.<sup>1</sup> In a retrospective pooled analysis, patients 70 years of age who were treated with pemetrexed and carboplatin achieved similar outcomes as their younger counterparts, though they experienced more frequent hematologic toxicity.<sup>46</sup>

Among 1,704 previously untreated patients with MPM in the international Expanded Access Program, comparable response rates (26.3% v 21.7%), time to progression (7 v 6.9 months) and 1-year survival (63.1 v 64%) were reported for treatment with pemetrexed plus cisplatin or carboplatin, respectively. Grade 3/4 neutropenia was greater in patients who received pemetrexed plus carboplatin than pemetrexed plus cisplatin: 36.1% v 23.9%, respectively.<sup>127</sup> Based on the available nonrandomized data, substituting carboplatin for cisplatin is an acceptable first-line option for patients with unresectable MPM.

What is the most effective second-line therapy for patients with pleural mesothelioma? Can patients who have previously received pemetrexed be treated again with pemetrexed?

- Recommendation 5.1. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy may be offered in pleural mesothelioma patients who achieved durable (. 6 months) disease control with first-line pemetrexed-based chemotherapy (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

- Recommendation 5.2. Given the very limited activity of second-line chemotherapy in patients with mesothelioma, participation in clinical trials is recommended (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.3. In patients for whom clinical trials are not an option, vinorelbine may be offered as second-line therapy (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Literature review and clinical interpretation.

There are few active treatment options for previously treated patients with MPM. A phase III trial in 243 patients who had not received prior pemetrexed demonstrated higher response rates (18.7% v 1.7%; P = .001), superior disease control (59.3% v 19.2%; P = .0001), and longer progression-free survival (3.6 v 1.5 months; P = .0148) in those who received single-agent pemetrexed compared with BSC. This did not translate into an improvement in overall survival, however (8.4 v 9.7 months; P = .74) due to the greater use of subsequent chemotherapy in the BSC arm.<sup>7</sup> Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy is a reasonable option for patients who achieve durable disease control with first-line pemetrexed-based chemotherapy. A single-center retrospective review reported an overall response rate of 19% and a disease control rate of 48% among 31 patients who achieved disease control with front-line pemetrexed-based chemotherapy for at least 3 months and were then retreated with pemetrexed, alone or with a platinum.<sup>184</sup> A multi-institution retrospective analysis of 30 patients documented a 66% disease control rate and decreased pain when patients who had at least 6 months of disease control with front-line pemetrexed/platin were rechallenged with a pemetrexed-based regimen. Time to progression was 5.1 months, and median overall survival was 13.6 months.<sup>41</sup> A multicentre retrospective analysis showed that patients with MPM who experienced a time to progression of at least 12 months after first-line therapy had a greater likelihood of disease control with pemetrexed-based rechallenge.<sup>28</sup>

Vinorelbine is widely used as a second-line therapy in MPM, though there are limited data to support its efficacy. A single-center phase II trial of vinorelbine in 63 patients achieved a response rate of 16% and a median overall survival of 9.6 months. Similarly, a single-center retrospective review in 59 patients reported a 15% response rate and a disease control rate of 49%.<sup>233</sup> In contrast, a retrospective review of 60 patients who received either vinorelbine or gemcitabine in the second- or third-line setting documented infrequent responses (none for vinorelbine and 2% for gemcitabine). Median progression-free survival was 1.7 and 1.6 months for vinorelbine and gemcitabine, respectively.<sup>60</sup> Given the paucity of active agents in this setting, participation in clinical trials is highly recommended.

What is the optimal duration of front-line chemotherapy for mesothelioma? Is there a role for pemetrexed maintenance therapy in pleural mesothelioma?

- Recommendation 6.1.: In select asymptomatic patients with epithelial mesothelioma and a low disease burden who are not surgical candidates, a trial of expectant observation, with close monitoring, may be offered before initiation of systemic therapy (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.2.: Front-line pemetrexed-based chemotherapy should be given for four to six cycles. For patients with stable or responding disease, a break from chemotherapy is recommended at that point (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 6.3. There is insufficient evidence to support the use of maintenance chemotherapy and thus it is not recommended (Type of recommendation: evidence-based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 6.4. There is insufficient evidence to support the use of pemetrexed maintenance in mesothelioma patients and thus it is not recommended (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation.

In asymptomatic patients with epithelial histology and minimal pleural disease who are not surgical candidates, a trial of close observation may be considered before the initiation of chemotherapy. A small, 43-patient randomized trial that compared immediate chemotherapy to treatment when symptoms developed demonstrated that early chemotherapy provided a longer period of symptom control and a trend toward superior survival.<sup>18</sup> Of the patients randomized to the delayed treatment group, 23% had a performance status deterioration that precluded subsequent chemotherapy.

While it is reasonable to delay chemotherapy for patients with low disease burden and few symptoms, such patients should be monitored closely to ensure timely intervention. In the pivotal study of pemetrexed/cisplatin that led to US Food and Drug Administration approval of this combination, patients received a median of six chemotherapy cycles, with a range of one to 12. The percentage of patients who completed at least four, six, or eight cycles was 71%, 53%, and 5%, respectively.<sup>1</sup> Since patients with durable disease control with front-line chemotherapy can respond to retreatment with a pemetrexed-based regimen, a break from chemotherapy after four to six cycles of treatment is recommended.

There is insufficient evidence to support single-agent pemetrexed maintenance in MPM, and thus it is not recommended. A nonrandomized feasibility study in 27 patients demonstrated that maintenance pemetrexed was safe and that responses could be achieved after six cycles of induction chemotherapy. But the heterogeneous patient population (untreated and previously treated), the different induction regimens (pemetrexed/carboplatin or pemetrexed alone), the small number of patients who actually received maintenance therapy (13, only eight of whom had received front-line doublet induction chemotherapy), and the nonrandomized nature of this trial preclude any conclusions about the efficacy of this approach.<sup>234</sup> A randomized study of maintenance pemetrexed following induction pemetrexed/platin (Cancer and Leukemia Group B 30901) closed due to poor accrual; preliminary data on this study have not yet been reported.

## Radiation therapy

### Should patients receive prophylactic irradiation of intervention tracts (thoracentesis, tunneled pleural catheters, thoracoscopy, and needle biopsy) to prevent tract recurrences?

- Recommendation 1.1.: Prophylactic irradiation of intervention tracts should generally not be offered patients to prevent tract recurrences (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: high; Strength of recommendation: moderate).

#### Literature review and clinical interpretation.

Two systematic reviews,<sup>204,216</sup> four RCTs,<sup>9,11,14,21</sup> and one retrospective study<sup>27</sup> were identified. Most used variable radiation therapy doses, some with antiquated techniques (electrons, superficial kVs, etc), and radiation therapy was delivered at various intervals from surgical intervention. The largest retrospective study analyzed 171 patients treated with prophylactic irradiation of intervention tracks (PIT), mostly thoracoscopic procedures. Most patients (84%) received either 21 Gy in three fractions or 20 Gy in four to five fractions. In the PIT group, 13% of the 48 patients developed biopsy tract metastases, compared with 33% of the 123 patients who were not radiated ( $P = .008$ ). This difference was not statistically significant on multivariate analysis when analyzed as local progression-free survival at the intervention site at 6 or 12 months. The two systematic reviews included three RCTs.<sup>9,11,14</sup> Both concluded that there was neither consensus nor strong justification for PIT, since only one RCT detected a significant difference in intervention site metastases after PIT. In this widely cited 40-patient trial, 21 Gy in three consecutive fractions delivered 10 to 15 days after thoracoscopy reduced intervention site metastases from 40% to 0%.<sup>14</sup> An RCT on 58 sites in 43 patients with a much lower dose, 10 Gy in one fraction using 9-MeV electron therapy, reported no significant difference in tract metastases (10% v 7%). A 61-patient RCT compared 21 Gy in three fractions within 21 days after an invasive procedure with BSC. No statistical difference in tract metastases was detected.<sup>9</sup> It is important to recognize that most published studies were performed prior to the widespread use of effective chemotherapy. Patients were also not treated with more comprehensive adjuvant radiation therapy techniques delivered to larger parts of the thorax. Interestingly, despite these data, 75% of United Kingdom survey responders routinely used PIT, and 80% were supportive of a larger RCT to determine its efficacy.<sup>204,216</sup> This led to the largest, most rigorously performed multicenter, phase III RCT in 203 patients treated with immediate radiation therapy to 21 Gy in three fractions within 42 days of pleural intervention or deferred radiation therapy at the time of procedure-tract metastases.<sup>21</sup> The primary end point was the incidence of tract metastases within 7 cm of the intervention site. No significant difference in tract metastases was identified (9% v 16%;  $P = .14$ ). There was a suggestion that epithelioid-only histologic subtypes may benefit from PIT, and patients not treated with chemotherapy may have a lower tract recurrence rate with immediate radiation therapy. Further studies in these specific subgroups may be warranted.

### What is the role of palliative radiation therapy? What is the optimal radiation dose and fractionation?

- Recommendation 2.1: Radiation therapy should be offered as an effective treatment modality to palliate patients with symptomatic disease (Type of recommendation: evidence based; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

#### Literature review and clinical interpretation.

Until recently, the evidence for palliative radiation therapy in MPM was quite limited. A systematic review<sup>199</sup> found that the literature consisted mostly of retrospective series and two small single-arm phase II studies that investigated palliative hemithoracic radiation therapy with antiquated techniques. A 111-patient retrospective series from 1994 demonstrated relief of symptoms, principally pain, in over half the patients, with no observed dose-response relationship. The largest retrospective study was in 189 patients treated for a total of 227 courses of radiation therapy.<sup>48</sup> Pain, mostly from tumor growing into the chest wall, was the indication for palliative radiation therapy in 77%. While patients were treated with a various radiation therapy regimens, since 1987, sites of symptomatic disease in 91 patients were irradiated to a total dose of 36 Gy in nine fractions, three times weekly. There was a better response rate with radiation therapy doses of 4 Gy or higher per fraction (50% v 39%), with a median time to pain recurrence of 69 days. The highest-quality data are from the

Symptom Study of Radiotherapy in Mesothelioma (SYSTEMS-1), a multicentre single-arm phase II study of 40 patients treated to a total dose of 20 Gy in five fractions.<sup>191</sup> All treatments were planned based on CT and PET/CT imaging. Pain was characterized prospectively; 54% of patients presented with neuropathic pain.<sup>196</sup> This regimen decreased pain in 47% of patients. No improvement in QoL or other symptoms was detected, possibly due to the short survival after treatment. This study is limited by its relatively small sample size, high attrition rate, poor survival, and variability of radiation field and technique. A follow-up study (SYSTEMS-2) will examine whether a dose-escalated, hypofractionated radiation therapy approach (36 Gy in six fractions) results in clinically significant improvement in pain at 5 weeks when compared with standard palliative radiation therapy (20 Gy in five fractions). Palliative radiation therapy using standard palliative doses and fractionation can provide significant pain relief in about 50% of patients and should be considered in all patients with MPM with localized disease causing pain or obstructive symptoms.

---

**Baas P et al., 2015 [1].**

ESMO

Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

k.A.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE & GoR

Levels of evidence	Grades of recommendation
I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity	A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity	B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
III Prospective cohort studies	C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional
IV Retrospective cohort studies or case-control studies	D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
V Studies without control group, case reports, experts opinions	E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

### Sonstige methodische Hinweise

- kein Methodenreport; unklar ob formalisiertes Konsensusverfahren angewendet wurde
- Repräsentativität der Gremien unklar
- Industriefinanziert
- Auswahlprozess der Literatur unklar
- Keine system. Bewertung der Validität der Studien, sondern “quality of data based on trial design”

### **Empfehlungen**

#### Empfehlung 1

#### ***Recommendation 4***

#### ***The first- and second-line treatment of unresectable mesothelioma***

- *Anti-folate/platinum doublet is the only approved standard of care [I, A].*
- *Maintenance therapy (switch or continuation) has not yet improved the OS and patients should be included in these studies [II, A].*
- *Patients in good condition should be recommended to join studies in second line [II, A].*

#### **front-line therapy for mesothelioma**

Front-line chemotherapy improves survival of patients with unresectable MPM. Combination doublet chemotherapy of cisplatin, with either pemetrexed or raltitrexed, has shown a longer survival compared with cisplatin alone in randomised phase III trials [20, 21]. Carboplatin is an acceptable alternative to cisplatin and may be better tolerated in the elderly population [22, 23]. Several phase II clinical trials are investigating the addition of novel agents to pemetrexed/cisplatin therapy. To date, no agent has demonstrated superior efficacy. Although the agent CBP501 (a G2 checkpoint abrogator) met its primary end point, it was not considered to improve upon the efficacy of standard chemotherapy.

Trials of anti-angiogenic agents such as bevacizumab or sunitinib [24, 25] have so far failed to demonstrate improvement over standard treatment.

#### **maintenance therapy for mesothelioma**

The use of continuation or switch maintenance therapy with pemetrexed monotherapy has changed practice in the management of non-small-cell lung cancer, but is yet to be evaluated in the mesothelioma setting. However, a phase II trial addressing this question [NCT01085630], led by the Cancer and Leukemia Group B (CALGB), is currently underway. Switch maintenance, with the focal adhesion kinase inhibitor defactinib (VS6063) versus placebo, is currently under evaluation in the COMMAND trial [NCT01870609]. Another phase III, switch maintenance, study of gemcitabine versus observation is currently on-going in the Netherlands (NVALT 19). A recent phase III study evaluating switch maintenance to thalidomide was negative [26].

#### **second-line therapy for mesothelioma**

There is currently no second-line standard of care. Phase III evaluation of pemetrexed monotherapy in previously treated patients was not associated with longer survival when compared with best supportive care (BSC). Post-study chemotherapy has been shown to be associated with significantly longer survival, with an adjusted hazard ratio of 0.56 [27]. Single agent vinorelbine has shown useful activity in phase II trials [28, 29], demonstrating a trend towards longer survival as was seen in the firstline study (MSO1) [30].

There are promising developments in the novel agent arena, for example, anti-mesothelin immunotoxin [31]. Immunotherapy targeting CTLA4 with tremelimumab [32] is under evaluation in a large global phase III trial [NCT01843374]. Recent data suggest that the PDL1, a putative biomarker for PD1/PDL1 therapy, is significantly expressed in mesotheliomas, particularly the sarcomatoid subtype. In the absence of standard second-line or furtherline therapy, it is recommended that patients are enrolled into clinical trials.

## Empfehlung 2

### ***Recommendation 5***

#### ***RT can be considered in the following cases***

- *For palliation of pain related to tumour growth, RT can be considered [II, A].*
- *The use of RT to prevent growth in drainage tracts is not proved to be useful [III, A].*
- *RT can be given in an adjuvant setting after surgery or chemo-surgery to reduce the local failure rate. However, no evidence is available for its use as a standard treatment [II, A].*
- *When postoperative RT is applied, strict constraints must be adhered to in order to avoid toxicity to neighbouring organs, and special, tissue sparing, techniques should be used [II, A].*

### radiotherapy

Radiotherapy (RT) can be used for different indications in mesothelioma: as palliation, as preventive treatment and as part of a multimodality treatment. For patients suffering from pain (e.g., by chest wall invasion), RT, prescribing usually short course regimens, can be considered although the systematic review by Macleod et al. [37, 38] suggested that no high-quality evidence currently exists to support RT in treating pain in MPM.

In the case of palliation, the aim of RT is to relieve pain and it is recommended in cases of infiltration of the chest wall or permeation nodules by MPM. The treatment is usually given in short courses such as  $1 \times 10$  or  $3 \times 8$  Gy. There is much debate whether a scar after thoracoscopy and/ or drainage procedures should be irradiated prophylactically in order to reduce the likelihood of seeding metastases. It is probably best to recommend refraining from this procedure unless in the setting of a clinical trial [39], such as the United Kingdom 'PIT' study (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01604005). One randomised trial compared immediate drain site RT (21 Gy in three fractions) to observation in 61 patients treated between 1998 and 2004 [40]. The authors concluded that prophylactic drain site RT in MPM did not reduce the incidence of tumour seeding, as indicated by previous studies conducted in the 1990s. Quality control of RT, the use of first-line therapy and patient selection can probably explain the discrepancy of these results. Puncture points or thoracoscopy scars should be identified and checked for early irradiation as soon as the diagnosis of MPM is confirmed (expert advice). A randomised study of post-intervention radiation of the tract is accruing in the UK (PIT trial).

#### Referenzen aus Leitlinien

21. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–6889.
22. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 756–763.
23. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA et al. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008; 99: 51–56.

24. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR et al. Multicenter, double-blind, placebocontrolled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2509–2515.
25. Nowak AK, Millward MJ, Creaney J et al. A phase II trial of intermittent sunitinib maleate as second-line therapy in progressive malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1449–1456.
26. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD et al. Thalidomide versus active supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 543–551.
27. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U et al. Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16: 923–927.
28. Stebbing J, Powles T, McPherson K et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 63: 94–97.
29. Zauderer MG, Kass SL, Woo K et al. Vinorelbine and gemcitabine as second- or third-line therapy for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 84: 271–274.
30. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1685–1694.
31. Hassan R, Miller AC, Sharon E et al. Major cancer regressions in mesothelioma after treatment with an anti-mesothelin immunotoxin and immune suppression. *Sci Transl Med* 2013; 5: 208ra147.
32. Calabro L, Morra A, Fonsatti E et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, singlearm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1104–1111.
34. Hasan B, Greillier L, Pallis A et al. Progression free survival rate at 9 and 18 weeks predict overall survival in patients with malignant pleural mesothelioma: an
37. MacLeod N, Chalmers A, O'Rourke N et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma? A phase II trial. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 944–950.
38. Macleod N, Price A, O'Rourke N et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer* 2014; 83: 133–138.
39. Davies HE, Musk AW, Lee YC. Prophylactic radiotherapy for pleural puncture sites in mesothelioma: the controversy continues. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 326–330.
40. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 18–22.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, March 2019)  
am 15.07.2019**

#	Suchfrage
1	[mh Mesothelioma]
2	mesotheliom*:ti,ab,kw
3	(#1 OR #2) AND pleura*:ti,ab,kw
4	[mh "Pleural Neoplasms"]
5	pleura*:ti,ab,kw AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions*):ti,ab,kw
6	{OR #3-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jul 2014 to present

**Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 16.07.2019**

#	Suchfrage
1	"mesothelioma"[mh] AND pleura*[tiab]
2	mesotheliom*[tiab] AND pleura*[tiab]
3	"pleural neoplasms"[mh]
4	pleura*[tiab] AND (((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND



	(search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
7	((#6) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.07.2019

#	Suchfrage
1	"mesothelioma"[mh] AND pleura*[tiab]
2	mesotheliom*[tiab] AND pleura*[tiab]
3	"pleural neoplasms"[mh]
4	"pleura*[tiab] AND (((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation</i> *[ti])
7	((#6) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S, et al.** Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v31-39.
2. **Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al.** Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(13):1343-1373.
3. **Kindler HL, Ismaila N, Hassan R.** Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2018;14(4):256-264.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Malignant Pleural Mesothelioma: Version 2.2019 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2019. [Zugriff: 16.07.2019]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpm.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf).
5. **Woolhouse I, Bishop L, Darlison L, de Fonseca D, Edey A, Edwards J, et al.** BTS guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. *BMJ Open Respir Res* 2018;5(1):e000266.