



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Oktober 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Nivolumab
(Pleuramesotheliom, Erstlinie, in Kombination mit Ipilimumab)**

veröffentlicht am 1. Oktober 2021

Vorgangsnummer 2021-07-01-D-707

IQWiG Bericht Nr. 1209

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Nivolumab (Opdivo®) und Ipilimumab (Yervoy®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

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

Unsere Anmerkungen sind:

- 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:
 - platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed
- 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.
- Nivolumab/Ipilimumab führte gegenüber der Chemotherapie zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; Median 4 Monate) und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren.
- Nivolumab/Ipilimumab führte nicht zur Steigerung der Ansprechrate und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.
- Nivolumab/Ipilimumab führte bei Parametern des Gesundheitszustands zur signifikanten Symptomverbesserung gegenüber Chemotherapie.
- Die Rate schwerwiegender, therapieassoziiertes, unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war in beiden Therapie-Armen gleich hoch. Die spezifischen Nebenwirkungen der beiden, sehr verschiedenen Studienarme entsprechen denen einer kombinierten Immun- bzw. Chemotherapie.
- 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.
- 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)).

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.

2. Einleitung

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, 21% Frauen. Die Inzidenz stieg mit dem Alter von 1,0 bei Männern <65 Jahre bis zu 18,2 bei Männern \geq 75 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].

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 *BRCA1/2* und *PALB2* [4].

3. Stand des Wissens

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].

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:

- Die Kombination von Cisplatin plus Pemetrexed führte gegenüber Cisplatin in einer randomisierten Studie mit 456 Patient*innen zur Steigerung der Ansprechrates (41,3 vs 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].
- 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.
- 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.

Erste Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim malignen Pleuramesotheliom wurden bei Patient*innen mit rezidivierender Erkrankung erhoben [8-11]. Sie waren Basis der großen, randomisierten Studien, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit fortgeschrittenem, malignem Pleuramesotheliom

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Baas, 2021, [12]	nicht resezierbar	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed	Nivolumab + Ipilimumab	605	44,0 vs 39,6 ⁶	7,2 vs 6,8 0,92 ⁷	14,1 vs 18,1 0,74

						n. s. ⁸	p = 0,0020
--	--	--	--	--	--	--------------------	------------

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ Ü LZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁸ n.s. – nicht signifikant;

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.

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.

4. Dossier und Bewertung von Nivolumab/Ipilimumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:

- Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed für bis zu 6 Zyklen
- Carboplatin bei Kontraindikationen gegen Cisplatin
- Best Supportive Care, in Ergänzung zu den o. g. Optionen der systemischen Therapie.

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 Berufsgenossenschaft bei Anerkennung des Pleuramesothelioms als Berufskrankheit.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist CheckMate 743 , eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen:

- Arm A Nivolumab/Ipilimumab über 2 Jahre
- Arm B platinbasierte Chemotherapie + Pemetrexed (6 Zyklen)

In die Studie wurden nur Patient*innen in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG \leq 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 9. März 2020.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

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.

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.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate

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.

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.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

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.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

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.

4. 4. Bericht des IQWiG

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.

Im IQWiG-Bericht wird eine neue Subgruppenbildung vorgeschlagen, und zwar nach der Histologie in

- epitheloid
- nicht-epitheloid.

Die korrekte WHO-Klassifikation 2021 lautet: Diffuses Pleuramesotheliom mit den Subtypen

- epitheloid
- sarkomatoid (einschließlich desmoplastisch)
- biphasisch

Eine Differenzierung „epitheloid“ versus „nicht-epitheloid“ ist an Biopsien nicht immer möglich, an Zytologien nahezu ausgeschlossen.

Methodisch war die Studie primär nicht auf den Nachweis signifikanter Effekte in Subgruppen angelegt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

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].

ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab/Ipilimumab Mesotheliom 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

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 Nachbeobachtungszeit. Im Rahmen dieses Verfahrens sehen wir diese kritischen Punkte:

Kontrollarm der Zulassungsstudie

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

- Carboplatin anstelle von Cisplatin

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.

Endpunkte

Dieses Verfahren ist ein Paradebeispiel für den Wert komplexer Bewertungsskalen. Nivolumab/Ipilimumab führt zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und der Gesamtüberlebensrate, aber nicht zur Steigerung der Ansprechrate und der progressionsfreien Überlebenszeit. Diese Parameter sind relevant für die Beratung der Patient*innen.

Subgruppenbildung

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]:

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 ^a	
< 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	
Male (n = 467)	17.5	13.7	0.73	
Female (n = 138)	21.1	18.0	0.82	
ECOG PS 0 (n = 242)	20.7	19.5	0.90	
ECOG PS ≥ 1 ^b (n = 363)	17.0	11.6	0.66	
Never smoker (n = 249)	17.9	14.1	0.74	
Former smoker ^c (n = 318)	17.6	14.9	0.79	
Epithelioid (n = 455)	18.2	16.7	0.85	
Non-epithelioid^{d,e} (n = 150)	18.1	8.8	0.48	
PD-L1 < 1% (n = 135)	17.3	16.6	0.99	
PD-L1 ≥ 1% ^f (n = 451)	18.0	13.3	0.71	

Minimum follow-up: 35.5 months.
 Bold text indicates study stratification factors.
^aStratified HR, 0.73; ^bOne patient in the chemotherapy group had a baseline ECOG PS of 2 (protocol deviation); ^c26 patients were current smokers; smoking status of 12 patients was unknown; ^dIncludes sarcomatoid, mixed, and other; ^eOne patient was changed from epithelioid to non-epithelioid after the primary analysis; ^fPD-L1 expression level was not reported for 19 patients.

Hier zeigen sich deutliche Unterschiede zugunsten der Immuntherapie vor allem bei den Merkmalen mit einer unterdurchschnittlichen Prognose unter Chemotherapie: nicht-epitheloide Histologie, Alter <65 Jahre, männliches Geschlecht, ECOG >1. Die Selektion eines spezifischen Markers zur Subgruppenbildung ist schwer begründbar.

Das wichtigste Argument gegen den Vorschlag einer binären Subgruppenbildung in epithelioid vs nicht-epithelioid ist die Biologie des malignen Pleuramesothelioms. Histologisch unterschieden werden diese Formen:

- epithelioid
- biphasisch
- sarkomatoid

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.

Nebenwirkungen

Kritisch ist die hohe Nebenwirkungs- und Abbruchrate in beiden Studienarmen. Sie unterstreicht die Notwendigkeit eines engmaschigen und qualifizierten Nebenwirkungsmanagements.

Mit Nivolumab/Ipilimumab steht jetzt erstmals seit fast 20 Jahren eine wirksame Alternative zur Platin- und Pemetrexed-haltigen Chemotherapie zur Verfügung.

7. Literatur

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 chemonaive 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 version 1.1. *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>

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), PD Dr. Tobias Overbeck (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen), Prof. Dr. Andrea Tannapfel (Ruhr-Universität Bochum, Institut für Pathologie, Bochum) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.