

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mirvetuximab-Soravtansin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.01.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha(FR α)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epithelien Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mirvetuximab-Soravtansin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem ^b , high-grade serösem epithelien Ovarialkarzinom ^c , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none">▪ Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d)oder▪ pegyliertes liposomales Doxorubicin (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d)oder▪ Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass bei einem platinresistenten, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von weniger als 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind auch platinrefraktäre Ovarialkarzinome umfasst. Bei diesen spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.</p> <p>c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>d. Gemäß den Therapieempfehlungen in Leitlinien kann für Patientinnen, die noch keine bevacizumabhaltige Therapie bzw. eine Therapie mit einem anderen VEGF-Inhibitor oder einer auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanz erhalten haben, eine zulassungskonforme Behandlung mit einer Kombinationstherapie von Bevacizumab mit Paclitaxel, Topotecan oder liposomalem Doxorubicin angezeigt sein, sofern Bevacizumab für die Patientinnen geeignet ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; FRα: Folatrezeptor alpha; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung werden die Studien MIRASOL und FORWARD 1 herangezogen. Beide Studien sind abgeschlossene, offene, multizentrische RCTs zum Vergleich von Mirvetuximab-Soravtansin mit einer von der Prüffärztin / dem Prüfarzt ausgewählten Chemotherapie unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) oder Topotecan. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, welche nachfolgend unter dem Oberbegriff Ovarialkarzinom zusammengefasst werden. Ein positiver FR α -Status war in der Studie MIRASOL entsprechend der Fachinformation als Nachweis von ≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und / oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie definiert (Positive-Staining-2+[PS2+]-Scoring). In der Studie FORWARD 1 war die Bestimmung des FR α -Status laut Studienprotokoll ebenfalls über das PS2+-Scoring geplant. Abweichend davon wurde in der Studie eine andere Methodik angewandt. Als Konsequenz daraus legt der pU eine Teilpopulation der FORWARD 1 Studie vor, in der das PS2+-Scoring nachträglich angewendet wurde.

In beiden Studien sollten die Patientinnen zuvor 1 bis 3 systemische Therapien erhalten haben und in einem guten Allgemeinzustand gemäß Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein. Patientinnen mit primär platinrefraktärem Ovarialkarzinom wurden in beiden Studien ausgeschlossen.

In die Studie MIRASOL wurden insgesamt 453 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin (N = 227) oder einer Behandlung mit einer Chemotherapie, die zuvor von der Prüffärztin / dem Prüfarzt festgelegt wurde (N = 226), zugeteilt.

In die Studie FORWARD 1 wurden insgesamt 366 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin (N = 248) oder einer Behandlung mit einer Chemotherapie, die zuvor von der Prüffärztin / dem Prüfarzt festgelegt wurde (N = 118), zugeteilt.

In beiden Studien erfolgte die Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin im Interventionsarm weitgehend gemäß Fachinformation. Die angewandten Dosierungen der Chemotherapeutika entsprechen nicht den jeweiligen Fachinformationen, werden jedoch trotzdem dem deutschen Versorgungskontext entsprechend als adäquat angesehen (siehe dazu weiter unten). Zudem war die obligatorische Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen durch Paclitaxel

gemäß Studienprotokoll in beiden Studien nicht vorgesehen. Die Behandlung erfolgte in beiden Studien jeweils bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zur Krankheitsprogression, Widerruf der Einwilligung, Studienende oder Tod. Die Option auf einen Therapiewechsel war in der Studie FORWARD 1 durch Protokoll Amendments zwischenzeitlich vorgesehen, wurde jedoch wieder entfernt, bevor es für eine Patientin infrage kam. Ein Therapiewechsel war in der Studie MIRASOL zu keinem Zeitpunkt vorgesehen. Folgetherapien waren in beiden Studien für Patientinnen beider Studienarme nach Krankheitsprogression ohne Einschränkungen erlaubt.

Der primäre Endpunkt war in beiden Studien das progressionsfreie Überleben. Darüber hinaus wurden in beiden Studien das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs) erhoben.

Vorgelegte Teilpopulation der Studie FORWARD 1

Gemäß Fachinformation umfasst das Anwendungsgebiet von Mirvetuximab-Soravtansin Patientinnen mit FR α -positivem Ovarialkarzinom, was als Nachweis von $\geq 75\%$ der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und / oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie definiert ist (PS2+-Scoring). In der Studie FORWARD 1 wurde ein Tumor als FR α -positiv gewertet sofern $\geq 50\%$ der Tumorzellen eine sichtbare Membranfärbung unter Verwendung eines Mikroskopobjektivs mit einer maximal 10-fachen Vergrößerung aufwies. Nach Studienende wurde im Rahmen einer explorativen Analyse der FR α -Status der Tumoren der Patientinnen nachträglich gemäß Fachinformation neu klassifiziert. Hierzu verweist der pU auf einen Kongressbeitrag aus dem hervorgeht, dass die Neuklassifizierung nur für 333 von 366 Patientinnen erfolgte. Es ist unklar, weshalb für 33 Patientinnen (9 %) der Gesamtpopulation der Studie FORWARD 1 keine Neuklassifizierung erfolgte. Angaben dazu liegen nicht vor. Diese Unsicherheit wird bei der Bestimmung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Basierend auf der Neuklassifizierung legt der pU eine Teilpopulation von 116 Patientinnen vor, deren Tumoren einen positiven FR α -Status gemäß den Vorgaben der Fachinformation aufweisen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Fehlende Kombinationstherapie mit Bevacizumab

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Paclitaxel, PLD oder Topotecan jeweils mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen festgelegt. In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 war für den Kontrollarm die Kombination mit Bevacizumab jeweils keine Option. Die S3-Leitlinie spricht für das vorliegende Anwendungsgebiet eine Kann-Empfehlung für die Kombination von Bevacizumab mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan aus. Gemäß Fachinformation ist Bevacizumab in Kombination mit den genannten Chemotherapeutika zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, die zuvor mit höchstens 2

Chemotherapien behandelt wurden und zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. Der pU argumentiert, dass eine Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab nur für einen geringen Anteil der Patientinnen infrage gekommen wäre und die Patientinnen der Studien MIRASOL und FORWARD 1 dem deutschen Versorgungskontext entsprechend behandelt wurden. Es ist nachvollziehbar, dass eine Bevacizumab-Kombinationstherapie anhand der Vorgaben der Fachinformation für maximal 27 % der Patientinnen (bezogen auf beide Studien) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses infrage gekommen wäre. Der Fachinformation sind keine eindeutigen Kriterien für oder gegen den Einsatz von Bevacizumab zu entnehmen. Es ist davon auszugehen, dass unter Berücksichtigung vorliegender Komorbiditäten eine patientenindividuelle Abwägung für oder gegen die Behandlung mit Bevacizumab erfolgen muss. Entsprechend wird angenommen, dass Bevacizumab für einige der Patientinnen aufgrund von Komorbiditäten keine Option war. Eine Beurteilung dessen ist jedoch im Nachhinein anhand der medizinischen Historie der Studienpopulationen nicht möglich, daher ist der Anteil dieser Patientinnen nicht quantifizierbar. Insgesamt ist anzunehmen, dass für einen relevanten Anteil, jedoch maximal 27 %, der Patientinnen eine Bevacizumab-Kombinationstherapie zu Studienbeginn infrage gekommen wäre. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Auf Basis der Ergebnisse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 können nur Aussagen zum Zusatznutzen von Mirvetuximab-Soravtansin für solche Patientinnen getroffen werden, für die eine Monotherapie mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan eine geeignete Therapie darstellt.

Einsatz alternativer Chemotherapie-Dosierungsschemata im Kontrollarm

Paclitaxel, PLD und Topotecan wurden in beiden Studien jeweils abweichend von den Angaben in den Fachinformationen verabreicht. Um zu belegen, dass die in den Studien eingesetzten Dosierungsschemata dem deutschen Versorgungsalltag entsprechen, legt der pU verschiedene Dokumente vor. Aus den Leitlinien gehen keine expliziten Dosierungsempfehlungen für die Wirkstoffe hervor. Die in den Leitlinien jeweils zitierte Primärliteratur nennt sowohl die zulassungskonformen, als auch die in den vorliegenden Studien eingesetzten Dosierungen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie empfiehlt ebenfalls die in den Studien eingesetzten Dosierungen, und für Paclitaxel und PLD zusätzlich die Dosierungen gemäß den Fachinformationen. Auf dieser Grundlage werden die in den Studien eingesetzten Dosierungen von Paclitaxel, PLD und Topotecan als angemessen erachtet.

Vorbehandlung zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen durch Mirvetuximab-Soravtansin und Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist sowohl für die Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin als auch für die Behandlung mit Paclitaxel eine Prämedikation zur Vorbeugung von Überempfindlichkeitsreaktionen vorgeschrieben. In den Studienunterlagen wird die Notwendigkeit einer Prämedikation jedoch explizit nur für Mirvetuximab-Soravtansin nicht aber für Paclitaxel beschrieben. Genaue Angaben, inwiefern die fachinformationskonforme Prämedikation für Paclitaxel erfolgte, liegen nicht vor und können aus den Angaben zu den Begleitbehandlungen nur für die Studie MIRASOL näherungsweise abgeleitet werden. Diese Unsicherheit wird beim Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen berücksichtigt.

Datenschnitte

MIRASOL

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 26.09.2024 herangezogen, der die finale Analyse nach mindestens 300 Todesfällen darstellt.

FORWARD 1

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 18.03.2020 herangezogen, der die finale Analyse 1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt darstellt.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Der pU fasst die Ergebnisse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 auf Basis von patientenindividuellen Daten metaanalytisch zusammen. Diese Metaanalyse wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich bei der Studie MIRASOL aufgrund der hohen, differenziellen Anteile von Studienabbrüchen auf eigenen Wunsch (4 % vs. 10 %) und insbesondere der unklaren, differenziellen Anteile früher Zensierungen (6 % vs. 10 %) aus potenziell informativen Gründen, ein hohes Verzerrungspotenzial. Inwiefern die genannten Angaben zudem Patientinnen umfassen, die nicht behandelt wurden, ist unklar. Hier zeigen sich ebenfalls differenzielle Anteile von 4 % vs. 8 %. Für die Studie FORWARD 1 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies ist für die schwerwiegenden UEs (SUEs) und schweren UEs auf verkürzte Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen

Beobachtungsdauern zurückzuführen. Für die Ergebnisse zu nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen besteht ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des unverblindeten Studiendesigns bei subjektiver Endpunkterhebung bzw. bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch und unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist grundsätzlich auch die Unsicherheit bei der Prämedikation zur Vorbeugung von Überempfindlichkeitsreaktionen bei der Behandlung mit Paclitaxel zu berücksichtigen. Aufgrund der breiten Symptomatik von Überempfindlichkeitsreaktionen, lassen diese sich nicht ohne Weiteres bestimmten Systemorganklassen (SOC) oder bevorzugten Begriffen (PT) zuordnen. Insgesamt trägt diese Unsicherheit zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der UE-Gesamtraten sowie der spezifischen UEs wie beispielsweise Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes oder auch Dyspnoe bei.

Für die Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von der Einschätzung zum Verzerrungspotenzial bestehen für die Studien MIRASOL und FORWARD 1 relevante Unsicherheiten bezüglich der fehlenden zusätzlichen Therapieoption mit Bevacizumab im Kontrollarm. Für die Studie FORWARD 1 ergibt sich zudem eine Unsicherheit, weil der FR α -Status nicht für alle Patientinnen neu klassifiziert wurde. Insgesamt ist die Aussagesicherheit der Einzelstudien jeweils eingeschränkt. Auf Basis der Ergebnisse der Metaanalyse von 2 Studien mit eingeschränkter Aussagesicherheit kann daher maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal BRCA-Status vor. Es ergibt sich sowohl für Patientinnen mit positivem als auch für Patientinnen mit negativem / unbekanntem BRCA-Status ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, jedoch unterschiedlichen Ausmaßes. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Abgrenzung der Subgruppen aufgrund fehlender Angaben zu Patientinnen mit unbekanntem BRCA-Status. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Weiteren nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28, PGIS und FOSI)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28, PGIS und FOSI, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich damit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es liegt eine

Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Gruppe nicht belegt.

Augenerkrankungen (UEs, schwere UEs) und Pneumonitis (UEs)

Für die Endpunkte Augenerkrankungen (UEs und schwere UEs) und Pneumonitis (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich damit jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aufgrund der prophylaktischen Gabe steroidhaltiger Augentropfen ist nicht auszuschließen, dass Augenerkrankungen bei fachinformationskonformer Gabe (erst nach Auftreten eines UEs) in einem größeren Umfang und von höherem Schweregrad aufgetreten wären. In der vorliegenden Situation hat dies jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens insofern keine Konsequenz, als dass in der Gesamtschau basierend auf den vorliegenden Daten zu Augenerkrankungen (UEs und schwere UEs) bereits ein höherer Schaden von höchstem Ausmaß festgestellt wird.

Dyspnoe (UEs)

Für den Endpunkt Dyspnoe (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es liegen Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und BRCA-Status vor. Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Zudem gelten für die Analysen zum BRCA-Status die beschriebenen Limitationen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stomatitis (UE) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die Endpunkte Stomatitis (UE) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich damit jeweils ein Hinweis auf

einen geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dünndarmobstruktion (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Ermüdung (schwere UEs)

Für die Endpunkte Dünndarmobstruktion (SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Ermüdung (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich damit jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan eine geeignete Therapie darstellt

In der Gesamtschau zeigen sich mehrheitlich positive Effekte von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle anderen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum (bis 30 Tage nach dem Behandlungsende). Es liegen keine geeigneten Daten für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Auf der Seite der positiven Effekte liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß vor. Hinzu kommen mehrere positive Effekte von erheblichem oder beträchtlichem Ausmaß für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, sowohl bei den Gesamtraten wie auch bei einzelnen spezifischen UEs. Maßgeblich sind vor allem die positiven Effekte von erheblichem Ausmaß bei den Gesamtraten schwerer UEs sowie SUEs. Diesen positiven Effekten stehen einzelne negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber, insbesondere bei schweren Augenerkrankungen (Ausmaß erheblich). Insgesamt überwiegen die positiven Effekte deutlich.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epithelalem Ovarialkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben, und für die eine Monotherapie mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan eine geeignete Therapie darstellt, einen Hinweis auf einen erheblichen

Zusatznutzen von Mirvetuximab-Soravtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patientinnen, für die eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab eine geeignete Therapie darstellt

Für erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epithelalem Ovarialkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben, und für die eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab eine geeignete Therapie darstellt, liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Mirvetuximab-Soravtansin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist für diese Patientinnen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Mirvetuximab-Soravtansin.

Tabelle 3: Mirvetuximab-Soravtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem ^b , high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom ^c , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d) oder ▪ pegyliertes liposomales Doxorubicin (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d) oder ▪ Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan eine geeignete Therapie darstellt: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^{e, f} ▪ Patientinnen, für die eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab eine geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass bei einem platinresistenten, rezidivierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von weniger als 6 Monaten zugrunde liegt. Hiervon sind auch platinrefraktäre Ovarialkarzinome umfasst. Bei diesen spricht die Erkrankung nicht auf eine platinhaltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.</p> <p>c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>d. Gemäß den Therapieempfehlungen in Leitlinien kann für Patientinnen, die noch keine bevacizumabhaltige Therapie bzw. eine Therapie mit einem anderen VEGF-Inhibitor oder einer auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanz erhalten haben, eine zulassungskonforme Behandlung mit einer Kombinationstherapie von Bevacizumab mit Paclitaxel, Topotecan oder liposomalem Doxorubicin angezeigt sein, sofern Bevacizumab für die Patientinnen geeignet ist.</p> <p>e. In die Studien MIRASOL und FORWARD 1 wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen werden können.</p> <p>f. In die Studien MIRASOL und FORWARD 1 wurden keine Patientinnen mit primär platinrefraktären Tumoren eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit primär platinrefraktärem Ovarialkarzinom übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FRα: Folatrezeptor alpha; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.