

# Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-06

Version: 1.0

Stand: 28.04.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2226

DOI: 10.60584/A26-06

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

28.01.2026

## Interne Projektnummer

A26-06

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-06>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-06>.

### **Schlagwörter**

Mirvetuximab-Soravtansin, Ovarialtumoren, Eileitertumoren, Peritonealtumoren, Nutzenbewertung, NCT04209855, NCT02631876

### **Keywords**

Mirvetuximab-Soravtansine, Ovarian Neoplasms, Fallopian Tube Neoplasms, Peritoneal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04209855, NCT02631876

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Volker Heilmann, Praxis Guenzburg, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Dr. Annette Fischer, Regina Kühn und Bettina Onnasch.

Das IQWiG dankt den Betroffenen sowie dem Eierstockkrebs – Gynäkologische Krebserkrankungen Deutschland e. V., der Frauenselbsthilfe e. V. und dem Gynäkologische Krebserkrankungen Deutschland (GynKD) e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie Eierstockkrebs – Gynäkologische Krebserkrankungen Deutschland e. V., Frauenselbsthilfe e. V. und Gynäkologische Krebserkrankungen Deutschland (GynKD) e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Silva Wolters
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Deborah Ingenhag-Reister
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Judith Kratel
- Katrin Nink
- Pamela Wronski

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie ..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Mirvetuximab-Soravtansin als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor alpha-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.20
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.21
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.21
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.22
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.46
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.46
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.50
I 4.3 Ergebnisse .....	I.52
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.60
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.66
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.66
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.70
I Anhang A Suchstrategien.....	I.77
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.78
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.78
I Anhang B.2 Nebenwirkungen .....	I.79
I Anhang B.3 Subgruppenanalysen .....	I.92
I Anhang B.3.1 Mortalität .....	I.92
I Anhang B.3.2 Nebenwirkungen .....	I.93
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.96
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.108

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mirvetuximab-Soravtansin.....	I.9
Tabelle 3: Mirvetuximab-Soravtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.19
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mirvetuximab-Soravtansin.....	I.20
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab- Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.25
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.33
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.35
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab- Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.39
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie MIRASOL).....	I.41
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie FORWARD 1).....	I.42
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.44
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.47
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.50
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.52
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.57

Tabelle 18: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.62
Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe.....	I.67
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirvetuximab- Soravtansin im Vergleich zu Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe .....	I.70
Tabelle 21: Mirvetuximab-Soravtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.72
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie MIRASOL) .....	I.97
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie MIRASOL) .....	I.99
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie MIRASOL) .....	I.100
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie MIRASOL) .....	I.101
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie FORWARD 1) .....	I.103
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie FORWARD 1) .....	I.105
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie FORWARD 1) .....	I.106
Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Studie FORWARD 1) .....	I.107

# I Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MIRASOL.....	I.78
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.78
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt), Studie MIRASOL .....	I.79
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs (ergänzend dargestellt), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.79
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie MIRASOL .....	I.80
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation) .....	I.80
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie MIRASOL.....	I.81
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.81
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie MIRASOL..	I.82
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.82
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Studie MIRASOL .....	I.83
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation) .....	I.83
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Studie MIRASOL.....	I.84
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation) .....	I.84
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (PTs, UEs), Studie MIRASOL .....	I.85
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (PTs, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.85
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Studie MIRASOL...	I.86
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.86
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Studie MIRASOL.	I.87
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.87

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie MIRASOL.....	1.88
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	1.88
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Studie MIRASOL.....	1.89
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	1.89
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs), Studie MIRASOL .....	1.90
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	1.90
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dünndarmobstruktion (PT, SUEs), Studie MIRASOL .....	1.91
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dünndarmobstruktion (PT, SUEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation) .....	1.91
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Metaanalyse; Subgruppe BRCA-Status positiv .....	1.92
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Metaanalyse; Subgruppe BRCA-Status negativ / unbekannt.....	1.92
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Metaanalyse; Subgruppe < 65 Jahre .....	1.93
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Metaanalyse; Subgruppe ≥ 65 Jahre .....	1.93
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Metaanalyse; Subgruppe < 65 Jahre .....	1.94
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Metaanalyse; Subgruppe ≥ 65 Jahre .....	1.94
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Metaanalyse; Subgruppe BRCA-Status positiv .....	1.95
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Metaanalyse; Subgruppe BRCA-Status negativ / unbekannt.....	1.95

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
FIGO	Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique
FOSI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index
FR $\alpha$	Folatzeptor alpha
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
PARP	Poly (Adenosindiphosphat [ADP]-Ribose) Polymerase
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PLD	pegyliertes liposomales Doxorubicin
PS2+	Positive Staining 2+
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-OV28	Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query (Standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
FIGO	Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique
FOSI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index
FR $\alpha$	Folatrezeptor alpha
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

## 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 $\alpha$ )-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 <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem <sup>b</sup> , high-grade serösem epithelien Ovarialkarzinom <sup>c</sup> , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li><li>oder</li><li>▪ pegyliertes liposomales Doxorubicin (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li><li>oder</li><li>▪ Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li></ul>
<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; FR<math>\alpha</math>: 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 $\alpha$ -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, welche nachfolgend unter dem Oberbegriff Ovarialkarzinom zusammengefasst werden. Ein positiver FR $\alpha$ -Status war in der Studie MIRASOL entsprechend der Fachinformation als Nachweis von  $\geq 75$  % 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 $\alpha$ -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 H<sub>2</sub>-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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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  $\geq 65$  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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem <sup>b</sup> , high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom <sup>c</sup> , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ pegyliertes liposomales Doxorubicin (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan eine geeignete Therapie darstellt: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen<sup>e, f</sup></li> <li>▪ Patientinnen, für die eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab eine geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<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 <math>\geq</math> 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; FR<math>\alpha</math>: 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.

## I 2 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 $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliales 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mirvetuximab-Soravtansin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem <sup>b</sup> , high-grade serösem epitheliales Ovarialkarzinom <sup>c</sup> , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ pegyliertes liposomales Doxorubicin (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> </ul>
<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; FR<math>\alpha</math>: 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.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Mirvetuximab-Soravtansin (Stand zum 17.11.2025)
- bibliografische Recherche zu Mirvetuximab-Soravtansin (letzte Suche am 17.11.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Mirvetuximab-Soravtansin (letzte Suche am 17.11.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Mirvetuximab-Soravtansin (letzte Suche am 17.11.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Mirvetuximab-Soravtansin (letzte Suche am 10.02.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja / nein [Zitat])
IMGN853-0416 (MIRASOL <sup>e</sup> )	ja	ja <sup>f</sup>	nein	ja [2,3]	ja [4-6]	ja [7-9]
IMGN853-0403 (FORWARD 1 <sup>e</sup> )	ja	ja <sup>f</sup>	nein	ja [10,11]	ja [12,13]	ja [7,9,14]

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 b. Studie, für die der pU Sponsor war  
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  
 d. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
 e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 f. Sponsor der Studie war ImmunoGen. ImmunoGen gehört seit Februar 2024 zum AbbVie-Konzern.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung werden die Studien MIRASOL und FORWARD 1 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
MIRASOL	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem <sup>c</sup> platinresistentem <sup>d</sup> , high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 bis 3 vorherigen systemischen Therapielinien</li> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq</math> 1</li> </ul>	Mirvetuximab-Soravtansin (N = 227) Chemotherapie <sup>a</sup> (N = 226)	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Tod oder Studienende <sup>e</sup>  Nachbeobachtung <sup>f</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende <sup>e</sup>	136 Studienzentren in: Australien, Belgien, Bulgarien, China, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Serbien, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Vereinigtes Königreich, USA 02/2020–09/2024  Datenschnitte: 06.03.2023 (präspezifizierte finale PFS Analyse) <sup>g</sup> 27.10.2023 (EMA angefordert) 26.09.2024 (präspezifizierte finale OS-Analyse zum Studienende <sup>e</sup> )	primär: PFS (gemäß Prüferärztin / Prüferarzt) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
FORWARD 1 <sup>h</sup>	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem <sup>c</sup> platinresistentem <sup>i</sup> , fortgeschrittenem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 bis 3 vorherigen systemischen Therapielinien</li> <li>▪ ECOG-PS <math>\leq</math> 1</li> </ul>	Mirvetuximab-Soravtansin (N = 248)  Chemotherapie <sup>a</sup> (N = 118)  davon relevante Teilpopulation <sup>j</sup> : Mirvetuximab-Soravtansin (n = 82)  Chemotherapie <sup>a</sup> (n = 34)	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Tod oder Studienende <sup>k</sup>  Nachbeobachtung <sup>f</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende <sup>k</sup>	101 Zentren in: Belgien, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Russland, Serbien, Spanien, Ukraine, Tschechien, Vereinigtes Königreich und den USA 01/2017–03/2020  Datenschnitte: 19.02.2019 <sup>l</sup> (präspezifizierte finale PFS-Analyse) 18.03.2020 (finale Analyse zum Studienende <sup>k</sup> )	primär: PFS (gemäß BICR) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<p>a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. Anhand des Ventana FOLR1 (FOLR1-2.1) CDx-Assays. In der Studie MIRASOL wurde ein Tumor als FRα-positiv gewertet sofern <math>\geq 75\%</math> der lebensfähigen Tumorzellen eine mäßige (2+) und / oder starke (3+) Membranfärbung zeigten, analog zur Definition in der Fachinformation. In der Studie FORWARD 1 wurde abweichend davon ein Tumor als FRα-positiv gewertet sofern <math>\geq 50\%</math> der Tumorzellen eine sichtbare Membranfärbung unter Verwendung eines <math>\leq 10</math>-fachen Mikroskopobjektivs aufwiesen.</p> <p>d. Patientinnen mit nur 1 platinbasierten Therapielinie mussten nach <math>\geq 4</math> Zyklen Platin und partiellem oder vollständigem Ansprechen zwischen 3 und 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis eine Krankheitsprogression erfahren haben. Patientinnen, deren Tumor während der Erstbehandlung platinrefraktär war, definiert als kein Ansprechen oder Progress innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Platindosis, wurden ausgeschlossen. Patientinnen, die 2 oder 3 Linien einer Platintherapie erhalten haben, müssen am oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis progredient sein.</p> <p>e. Studienende war geplant nach der finalen Analyse für das Gesamtüberleben, präspezifiziert nach <math>\geq 300</math> Todesfällen.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g: präspezifiziert nach <math>\geq 330</math> PFS-Ereignissen</p> <p>h. Die Studie FORWARD 1 wurde ursprünglich als 2-stufige Phase-II-Studie begonnen (03/2016), um eine geeignete Dosierung von Mirvetuximab-Soravtansin zu ermitteln (Stufe 1) und um die Wirksamkeit von Mirvetuximab-Soravtansin mit der einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom zu vergleichen. Infolge eines IDMC-Reviews wurde mit Protokoll Amendment 5 (17.08.2016) der Einschluss von Patientinnen in die Stufe 1 beendet, die finale Dosierung von Mirvetuximab-Soravtansin auf Basis von Ergebnissen der Studie IMGN853-0401 ausgewählt und das Studiendesign von einer Phase-II- hin zu einer Phase-III-Studie geändert. Nachfolgende Angaben beziehen sich auf die Phase III der Studie.</p> <p>i. Definiert als Progression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss von <math>\geq 4</math> Zyklen einer platinhaltigen Therapie (Zeit seit der letzten Dosis). Patientinnen, die während oder innerhalb von 4 Wochen nach dem Abschluss der ersten platinhaltigen Therapie progredient waren (primär platinrefraktär), wurden ausgeschlossen.</p> <p>j. Patientinnen, die gemäß Neuklassifizierung des FRα-Expressionsniveaus mittels PS2+-Scoring-Methode eine FRα-Positivität basierend auf dem Vorhandensein von <math>\geq 75\%</math> der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und / oder starker (3+) Membranfärbung aufweisen analog zu der Definition in der Fachinformation.</p> <p>k. Studienende war geplant 1 Jahr nach der finalen PFS Analyse</p> <p>l. präspezifiziert nach 236 PFS-Ereignissen</p> <p>BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; CDx: Companion diagnostics; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; FOLR1: Folatrezeptor 1; FRα: Folatrezeptor alpha; ICH: Immunhistochemie; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; OS: Overall Survival; PFS: progressionsfreies Überleben; PS2+: Positive Staining 2+; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MIRASOL, FORWARD 1	Mirvetuximab-Soravtansin 6 mg/kg AIBW i. v. jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paclitaxel: 80 mg/m<sup>2</sup> i. v. jeweils an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 4-wöchigen Zyklus</li> <li>▪ pegyliertes liposomales Doxorubicin: 40 mg/m<sup>2</sup> i. v. jeweils an Tag 1 eines 4-wöchigen Zyklus</li> <li>▪ Topotecan: 4 mg/m<sup>2</sup> i. v. jeweils an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-wöchigen Zyklus oder 1,25 mg/m<sup>2</sup> i. v. jeweils an den Tagen 1–5 eines 3-wöchigen Zyklus</li> </ul>
	<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Therapieunterbrechung bei therapiebedingten UEs</li> <li>▪ schrittweise Dosisreduktion auf 5 mg/kg bzw. 4 mg/kg AIBW<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle Wirkstoffe: Therapieunterbrechung bei therapiebedingten UEs;</li> <li>▪ Paclitaxel: schrittweise Dosisreduktion<sup>b, c</sup> auf 70 mg/m<sup>2</sup> bzw. 60 mg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ pegyliertes liposomales Doxorubicin: schrittweise Dosisreduktion<sup>b</sup> auf 30 mg/m<sup>2</sup> bzw. 20 mg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ Topotecan: schrittweise Dosisreduktion auf 3,5 mg/m<sup>2</sup> bzw. 3 mg/m<sup>2</sup> bei wöchentlicher Dosierung, bzw. auf 1,0 mg/m<sup>2</sup> bzw. 0,75 mg/m<sup>2</sup> bei 3-wöchentlicher Dosierung<sup>b</sup></li> </ul>
	<p><b>Erforderliche Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1–3 Linien systemischer Krebstherapie<sup>d</sup></li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Großfeld-Strahlentherapie, die mindestens 20 % des Knochenmarks betraf</li> <li>▪ Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin<sup>e</sup></li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prämedikation erforderlich für Mirvetuximab-Soravtansin<sup>f</sup>: Paracetamol (oral oder i. v.), Dexamethason i. v. und Diphenhydramin (i. v. oder oral)</li> <li>▪ Prämedikation Chemotherapie: nach Ermessen der Prüfvärztin / des Prüfärztes oder gemäß den institutionellen Richtlinien</li> <li>▪ erforderlich für Mirvetuximab-Soravtansin: Kortikosteroid-Augentropfen (1 % Prednisolon oder Äquivalent)<sup>g</sup> und täglich benetzende Augentropfen</li> <li>▪ Antiemetika und Antidiarrhoika<sup>h</sup></li> <li>▪ Weiterführung der Vortherapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren</li> <li>▪ Antikoagulantien</li> <li>▪ prophylaktische Gabe von Steroiden und Antihistaminika gegen Infusionsreaktionen</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie<sup>i</sup></li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antineoplastische Therapien</li> <li>▪ folathaltige Nahrungsergänzungsmittel</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung b. In der Studie MIRASOL war eine Dosis-Reeskalation explizit für alle Wirkstoffe nicht erlaubt, in der Studie FORWARD 1 war eine Dosis-Reeskalation explizit nur für Topotecan nicht erlaubt. c. Anstatt einer 2. Dosisreduktion konnte weiterhin 70 mg/m <sup>2</sup> verabreicht werden, wenn eine der wöchentlichen Gaben innerhalb eines Zyklus ausgelassen wurde. d. Adjuvant ± neoadjuvant werden als eine Therapielinie angesehen. Erhaltungstherapien (z. B. Bevacizumab, PARP-Inhibitoren) werden als Teil der vorangegangenen Therapielinie angesehen. Hormontherapien wurden als separate Therapielinie gezählt, es sei denn, sie wurden als Erhaltungstherapie verabreicht (letzteres wurde für die FORWARD 1 Studie als Änderung im Protokoll Amendment 8 vom 08.05.2017 beschrieben, ist jedoch nicht in den Einschlusskriterien festgehalten). In der Studie MIRASOL war darüber hinaus definiert, dass ein Wechsel der Therapie allein aufgrund von UE (ohne Progress) nicht als eigene Therapielinie gewertet werden sollte. e. In der Studie MIRASOL waren auch andere gegen FR $\alpha$ gerichtete Wirkstoffe ebenfalls nicht erlaubt. f. In der Studie MIRASOL war zusätzlich die begleitende Behandlung mit Antiemetika empfohlen. g. an den Tagen 1–8 jedes Zyklus; in der Studie MIRASOL zusätzlich einen Tag vor Zyklusbeginn h. In der Studie FORWARD 1 nicht als Prophylaxe erlaubt. i. nur in der Studie FORWARD 1 und nur in Absprache mit dem Sponsor erlaubt; mit dem Start der Anwendung wurde die Patientin in der PFS Analyse zensiert AIBW: angepasstes Idealkörpergewicht; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

### Design der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Die Studien MIRASOL und FORWARD 1 sind abgeschlossene, offene, multizentrische RCTs zum Vergleich von Mirvetuximab-Soravtansin mit einer von der Prüferärztin / dem Prüferarzt ausgewählten Chemotherapie unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) oder Topotecan. Die Studie FORWARD 1 wurde zunächst als Phase-II-Studie zur Dosisfindung begonnen. Infolge neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde die Studie wenige Monate nach dem Beginn zu einer Phase-III-Studie umgestaltet. Nur die Phase III der Studie FORWARD 1 ist für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom eingeschlossen, welche nachfolgend unter dem Oberbegriff Ovarialkarzinom zusammengefasst werden.

In der Studie FORWARD 1 wurde in den Einschlusskriterien nicht explizit auf high-grade seröse Ovarialkarzinome eingeschränkt, sondern Patientinnen mit fortgeschrittenem epithelalem Ovarialkarzinom eingeschlossen. Patientinnen mit klarzelliger, muzinöser Histologie, gemischter Histologie mit muzinöser Komponente, Sarkom, sarkomatöser Komponente oder low-grade Ovarialkarzinom wurden ausgeschlossen. In der Studie FORWARD 1 liegt der Anteil

an Patientinnen mit high-grade serösen Tumoren in der Gesamtpopulation bei 98 %. Somit entspricht die Studienpopulation ganz überwiegend dem vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ein positiver FR $\alpha$ -Status war in der Studie MIRASOL als Nachweis von  $\geq 75$  % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und / oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie definiert (Positive-Staining-2+[PS2+]-Scoring) [15]. Dies entspricht der Definition in der Fachinformation. In der Studie FORWARD 1 war die Bestimmung des FR $\alpha$ -Status laut Studienprotokoll ebenfalls über das PS2+-Scoring geplant. In Modul 4 A gibt der pU jedoch an, dass abweichend davon eine andere Methodik angewandt wurde. Als Konsequenz daraus legt der pU eine Teilpopulation der FORWARD 1 Studie vor, in der das PS2+-Scoring nachträglich angewendet wurde (siehe nachfolgenden Textabschnitt).

In beiden Studien sollten die Patientinnen zuvor 1 bis 3 systemische Therapien erhalten haben und in einem guten Allgemeinzustand gemäß einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein. In der Studie MIRASOL war eine Platinresistenz abhängig von der Anzahl erhaltener platinbasierter Therapielinien definiert. Bei Patientinnen mit nur 1 platinbasierter Therapielinie musste die Krankheitsprogression nach mindestens 4 Zyklen einer platinhaltigen Therapie sowie partiellem oder vollständigem Ansprechen im Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis stattgefunden haben. Patientinnen, die 2 oder 3 Linien einer Platintherapie erhalten haben, mussten am oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis progredient sein. In der Studie FORWARD 1 war eine Platinresistenz unabhängig von der Anzahl vorangegangener platinbasierter Therapielinien definiert als Progression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss von  $\geq 4$  Zyklen einer platinhaltigen Therapie. Patientinnen mit primär platinrefraktärem Ovarialkarzinom wurden in beiden Studien ausgeschlossen. Dies war in der Studie MIRASOL als kein Ansprechen oder Krankheitsprogression innerhalb von 3 Monaten, in der Studie FORWARD 1 als Krankheitsprogression während oder innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der ersten platinhaltigen Therapie definiert.

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 Prüferärztin / dem Prüferarzt festgelegt wurde (N = 226), zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorheriger Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3) und der vor Randomisierung festgelegten Chemotherapie (Paclitaxel vs. PLD vs. Topotecan).

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 Prüferärztin / dem Prüferarzt festgelegt wurde (N = 118), zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorheriger Therapielinien (1 oder 2 vs. 3), der vor Randomisierung festgelegten

Chemotherapie (Paclitaxel vs. PLD vs. Topotecan) und dem FR $\alpha$ -Status ( $\geq 75$  % der Tumorzellen mit Membranfärbung vs.  $\geq 50$  % und  $< 75$  % der Tumorzellen mit Membranfärbung).

In beiden Studien erfolgte die Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin im Interventionsarm weitgehend gemäß Fachinformation [15]. Abweichend von der Fachinformation sollten steroidhaltige Augentropfen nicht erst nach dem Auftreten von Nebenwirkungen an der Hornhaut von Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad  $\geq 2$ , sondern prophylaktisch vor (nur in der Studie MIRASOL) und nach (beide Studien) jeder Dosis verabreicht werden. Dieser Aspekt wird bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen berücksichtigt.

In beiden Studien entsprachen die angewandten Dosierungen der Chemotherapeutika nicht den jeweiligen Fachinformationen [16-18]. Sie entsprechen jedoch trotzdem dem deutschen Versorgungskontext und werden als adäquat angesehen (siehe Abschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Zudem war die obligatorische Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen durch Paclitaxel gemäß Studienprotokoll in beiden Studien nicht explizit vorgesehen (siehe Abschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Die Behandlung erfolgte in beiden Studien jeweils bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zur Krankheitsprogression, Widerruf der Einwilligung, Studienende oder Tod. In der Studie FORWARD 1 wurde mit Protokoll Amendment 5 für Patientinnen des Kontrollarms die Option eingeführt nach Auftreten einer Krankheitsprogression zur Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin zu wechseln. Diese Option wurde jedoch bevor die erste Patientin eingeschlossen wurde mit Protokoll Amendment 7 wieder entfernt, sodass de facto für keine Patientin die Option auf einen Behandlungswechsel bestand. Ein Therapiewechsel zu Mirvetuximab-Soravtansin war in der Studie MIRASOL zu keinem Zeitpunkt vorgesehen. Folgetherapien waren in beiden Studien für Patientinnen beider Studienarme nach Krankheitsprogression ohne Einschränkungen erlaubt (eine Übersicht der antineoplastischen Folgetherapien findet sich in Tabelle 11 und Tabelle 12).

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 $\alpha$ -positivem Ovarialkarzinom, was durch einen Nachweis von  $\geq 75$  % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und / oder starker (3+) Intensität der

Membranfärbung durch Immunhistochemie definiert ist (PS2+-Scoring) [15]. In der Studie FORWARD 1 wurde der FR $\alpha$ -Status mittels eines anderen Verfahrens bestimmt. Demnach wurde ein Tumor als FR $\alpha$ -positiv gewertet sofern  $\geq 50\%$  der Tumorzellen eine sichtbare Membranfärbung unter Verwendung eines Mikroskopobjektivs mit einer maximal 10-fachen Vergrößerung aufwiesen. Nach Studienende wurde im Rahmen einer explorativen Analyse der FR $\alpha$ -Status der Tumoren der Patientinnen nachträglich gemäß Fachinformation neu klassifiziert. Grundlage hierfür waren digitale Tumorbilder, die innerhalb der Studie vor Randomisierung erstellt wurden, und die durch einen unabhängigen, verblindeten Pathologen / eine unabhängige, verblindete Pathologin neu bewertet wurden. Hierzu verweist der pU auf einen Kongressbreitag [19]. Aus diesem geht hervor, dass die Neuklassifizierung für 333 der insgesamt 366 Patientinnen erfolgte. Basierend darauf legt der pU eine Teilpopulation von 116 Patientinnen vor, deren Tumoren einen positiven FR $\alpha$ -Status aufweisen, der den Vorgaben der Fachinformation entspricht. Von den 116 Patientinnen sind 82 Patientinnen dem Interventionsarm und 34 Patientinnen dem Kontrollarm zugeteilt. Das Vorgehen des pU im Hinblick auf die fachinformationskonforme Neuklassifizierung wird als adäquat angesehen und für die Nutzenbewertung die vorgelegte Teilpopulation herangezogen. Es ist jedoch 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

### ***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 [20]. 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 [21]. 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. Er stützt sich dabei darauf, dass die S3-Leitlinie bereits in vorherigen Therapielinien eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab empfiehlt, sodass die meisten Patientinnen, die keine

Komorbiditäten aufwiesen, Bevacizumab entsprechend bereits in vorherigen Therapielinien erhalten haben sollten [20]. Weiterführend gibt er an, dass 27 % der Patientinnen (bezogen auf beide Studien) vor Studienbeginn noch kein Bevacizumab und maximal 2 vorherige Therapielinien erhalten hatten, wobei davon auszugehen sei, dass es sich bei den vorherigen Therapien um chemotherapeutische Behandlungen handele. Dieser Anteil, für den Bevacizumab formell infrage gekommen wäre, sei durch die Identifizierung von relevanten Komorbiditäten in der Anamnese der Patientinnen noch weiter zu verringern. In seiner Argumentation beruft sich der pU weiter auf den Anteil von etwa 18 % der Patientinnen (bezogen auf beide Studien), der Bevacizumab als jegliche Folgetherapie erhalten hat. Von diesen Patientinnen hätten jedoch einige die formalen Bedingungen für die Behandlung mit Bevacizumab nicht erfüllt. Dem pU zufolge hätten demnach lediglich 7 % der Patientinnen, die im Rahmen einer Folgetherapie mit Bevacizumab behandelt wurden, diese Therapie zu Studienbeginn gemäß den Vorgaben der Fachinformation erhalten können.

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, wenngleich in den Einschlusskriterien bezüglich der Anzahl der Vortherapien nicht zwischen Chemotherapien und anderen Therapien unterschieden wurde. Die S3-Leitlinie empfiehlt für die vorherigen Therapielinien ausschließlich Chemotherapien [20], sodass anzunehmen ist, dass die Anzahl vorheriger Therapielinien weitestgehend der Anzahl vorheriger Chemotherapien entspricht. Eindeutige Kriterien für oder gegen einen Einsatz von Bevacizumab lassen sich aus der Fachinformation nicht ableiten, vielmehr ist dies eine patientenindividuelle Abwägung unter Berücksichtigung von Komorbiditäten. Es wird angenommen, dass Bevacizumab für einige Patientinnen aufgrund von Komorbiditäten keine Option war. Eine Beurteilung dessen ist jedoch im Nachhinein anhand der medizinischen Historie der Studienpopulationen nicht möglich, weshalb der Anteil dieser Patientinnen nicht quantifizierbar ist. Die Patientinnen, die Bevacizumab als Folgetherapie erhalten haben, als Grundlage für eine Abschätzung der Therapiesituationen zu Studienbeginn heranzuziehen ist nicht adäquat, da die Therapiesituationen zu Studienbeginn und -ende verschiedene sind.

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 (siehe Abschnitt I 4.2).

Auf Basis der Ergebnisse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 können zudem 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 (siehe Tabelle 6) von den Angaben in den Fachinformationen verabreicht [16-18]. Um zu belegen, dass die in den Studien eingesetzten Dosierungsschemata dem deutschen Versorgungsalltag entsprechen, legt der pU verschiedene Dokumente vor: eine orientierende Recherche zu den Dosierungsempfehlungen von Paclitaxel, PLD und Topotecan in der Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms im deutschen und europäischen Versorgungskontext, eine Recherche zur Vergleichbarkeit alternativer Topotecan-Dosierungen in der Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms, sowie einen Registerauszug mit Dosierungsdaten aus der Versorgung [22-24]. Er gleicht die in der identifizierten Literatur genannten Dosierungen mit den in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 eingesetzten ab und schlussfolgert, dass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben sei.

Aus den Leitlinien gehen keine expliziten Dosierungsempfehlungen für Paclitaxel, PLD und Topotecan hervor, wobei für Paclitaxel jedoch einheitlich abweichend von der Fachinformation eine wöchentliche Gabe empfohlen wird [20,25-28]. 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 (DGHO) empfiehlt ebenfalls die in den Studien eingesetzten Dosierungen und für Paclitaxel und PLD zusätzlich die Dosierungen gemäß der Fachinformationen [29]. Auf dieser Grundlage werden die in den Studien eingesetzten Dosierungen von Paclitaxel, PLD und Topotecan als angemessen erachtet. Die entspricht auch der Diskussion in der mündlichen Anhörung des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens [30].

### *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 [15,18], während diese bei PLD nur nach Bedarf erfolgen soll und für Topotecan keine Angaben dazu aus der Fachinformation hervorgehen [16,17]. In den Studienunterlagen wird die Notwendigkeit einer Prämedikation jedoch explizit nur für Mirvetuximab-Soravtansin nicht aber für Paclitaxel beschrieben. Für alle im Kontrollarm eingesetzten Wirkstoffe sollte eine mögliche Prämedikation nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes oder gemäß institutionellen Richtlinien erfolgen. Genaue Angaben, inwiefern die fachinformationskonforme Prämedikation für Paclitaxel, die den Einsatz von Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten vorschreibt, erfolgte, liegen nicht vor und können aus den Angaben zu den Begleitbehandlungen nur für die Studie MIRASOL näherungsweise abgeleitet werden. Für die Studie FORWARD 1 gibt es hierzu keine Angaben für die relevante Teilpopulation. Insgesamt erhielten im Verlauf der Studie MIRASOL

34 % der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen Kortikosteroide und 33 % Antihistaminika. Für H<sub>2</sub>-Antagonisten liegen keine separaten Angaben vor. Somit erhielt auf Basis dieser Informationen ein relevanter Anteil der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen keine Prämedikation gemäß Fachinformation. Diese Unsicherheit wird beim Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen berücksichtigt.

### ***Datenschnitte***

#### ***MIRASOL***

Die Studie ist abgeschlossen und es liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (06.03.2023): präspezifizierte finale Analyse des progressionsfreien Überlebens geplant nach mindestens 330 Progressionsereignissen
- 2. Datenschnitt (27.10.2023): von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angefordert
- 3. Datenschnitt (26.09.2024): präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens, geplant nach mindestens 300 Todesfällen

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 26.09.2024 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

#### ***FORWARD 1***

Die Studie ist abgeschlossen und es liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (19.02.2019): präspezifizierte finale Analyse des progressionsfreien Überlebens geplant nach 236 Progressionsereignissen
- 2. Datenschnitt (18.03.2020): finale Analyse geplant 1 Jahr nach dem 1. Datenschnitt

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 18.03.2020 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>MIRASOL</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende <sup>b</sup>
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, PGIS <sup>c</sup> )	bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28	bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
<b>FORWARD 1</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder Studienende <sup>d</sup>
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, FOSI)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation oder Krankheitsprogression
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur ersten Visite nach Krankheitsprogression
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation oder Krankheitsprogression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung b. Studienende war geplant nach der finalen Analyse für das Gesamtüberleben, präspezifiziert nach $\geq 300$ Todesfällen c. Der PGIS wurde erst mit Protokoll Amendment 2 im Dezember 2020 eingeführt. d. Studienende war geplant 1 Jahr nach der finalen PFS Analyse  EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; PGIS: Patient’s Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtung des Gesamtüberlebens erfolgte in beiden Studien bis zum Studienende sofern die Einwilligung nicht widerrufen wurde. In der Studie MIRASOL wurden die

patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie erhoben. In der Studie FORWARD 1 wurden diese Endpunkte bis zur letzten Dosis der Studienmedikation oder Krankheitsprogression erhoben, die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D bis zur ersten Visite nach Krankheitsprogression. In beiden Studien wurden alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind gegenüber der Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens in beiden Studien systematisch verkürzt, da die Erhebung an das Behandlungsende oder die Krankheitsprogression gekoppelt war. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### **Charakteristika der Patientinnen**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MIRASOL		FORWARD 1	
	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> = 227	N <sup>b</sup> = 226	N <sup>b</sup> = 82	N <sup>b</sup> = 34
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	62 (9)	63 (9)	60 (12)
Abstammung, n (%)				
weiß	156 (69)	145 (64)	81 (99)	31 (91)
asiatisch	28 (12)	25 (11)	0 (0)	2 (6)
schwarz oder afroamerikanisch	8 (4)	5 (2)	0 (0)	1 (3)
andere <sup>c</sup>	3 (1)	2 (1)	1 (1)	0 (0)
fehlend	32 (14)	49 (22)	0 (0)	0 (0)
geographische Region, n (%)				
Asien-Pazifik	25 (11)	26 (12)	0 (0)	0 (0)
Europa	127 (56)	123 (54)	50 (61)	26 (76)
nahe Osten	1 (< 1)	8 (4)	0 (0)	0 (0)
Nordamerika	74 (33)	69 (31)	32 (39)	8 (24)
Gewicht zu Baseline [kg], MW (SD) <sup>d</sup>	68,5 (15,3)	69,2 (15,7)	71,1 (17,1)	67,8 (13,3)
AIBW zu Baseline [kg], MW (SD) <sup>d</sup>	59,1 (8,3)	–	60,4 (8,5)	–
Primärtumorstelle, n (%)				
epithelial ovarial	182 (80)	182 (81)	68 (84)	31 (91)
Eileiter	27 (12)	23 (10)	6 (7)	1 (3)
primär peritoneal	16 (7)	20 (9)	7 (9)	2 (6)
andere	2 (1)	1 (0)	1 (1)	0 (0)
FIGO-Stadium, n (%)				
Stadium I	4 (2)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Stadium II	5 (2)	8 (4)	2 (2)	0 (0)
Stadium III	137 (60)	147 (65)	52 (63)	25 (74)
Stadium IV	76 (33)	65 (29)	27 (33)	9 (26)
fehlend	5 (2)	5 (2)	1 (1)	0 (0)
jegliche BRCA-Mutationen <sup>e</sup> , n (%)				
positiv	29 (13)	36 (16)	11 (13)	3 (9)
BRCA1	24 (11)	29 (13)	8 (10)	3 (9)
BRCA2	9 (4)	7 (3)	3 (4)	0 (0)
negativ / unbekannt	198 (87)	190 (84)	71 (87)	31 (91)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate] <sup>d</sup>				
MW (SD)	33,4 (20,1)	34,9 (22,3)	27,3 (18,4)	34,0 (25,5)
Median [Min; Max]	28,5 [9,1; 164,2]	29,2 [8,7; 131,5]	23,9 [8,2; 128,1]	30,6 [7,2; 119,3]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MIRASOL		FORWARD 1	
	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> = 227	N <sup>b</sup> = 226	N <sup>b</sup> = 82	N <sup>b</sup> = 34
vorherige Therapielinien, n (%)				
1	29 (13)	34 (15)	53 (65) <sup>f</sup>	20 (59) <sup>f</sup>
2	90 (40)	88 (39)		
3	108 (48)	104 (46)	29 (35)	14 (41)
vorherige Behandlung, n (%)				
PARP-Inhibitoren	124 (55)	127 (56)	13 (16)	4 (12)
Taxanen	227 (100)	224 (99)	77 (94)	34 (100)
Doxorubicin / pegyliertes liposomales Doxorubicin	130 (57)	133 (59)	35 (43)	12 (35)
Topotecan	1 (< 1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Bevacizumab	138 (61)	143 (63)	41 (50)	18 (53)
platinfreies Intervall, n (%)				
≤ 3 Monate	88 (39)	99 (44)	32 (39)	15 (44)
> 3 bis ≤ 6 Monate	138 (61)	124 (55)	46 (56)	17 (50)
> 6 Monate	1 (< 1)	3 (1)	4 (5)	2 (6)
ECOG-PS, n (%)				
0	130 (57)	120 (53)	47 (57)	21 (62)
1	97 (43)	101 (45)	34 (41)	13 (38)
2	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
fehlend	0 (0)	2 (1)	1 (1)	0 (0)
FRα PS2+-Score, [%]				
MW (SD)	85,6 (8,97)	86,2 (8,54)	k. A.	k. A.
Median [Min; Max]	85 [70; 100]	85 [75; 100]	k. A.	k. A.
Histologie, n (%)				
high-grade serös	227 (100)	225 (100)	k. A. <sup>g</sup>	k. A. <sup>g</sup>
endometrioid	0 (0)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
vor Randomisierung ausgewählte Chemotherapie, n (%)				
Paclitaxel	–	92 (41 <sup>h</sup> )	–	13 (38 <sup>h</sup> )
pegyliertes liposomales Doxorubicin	–	81 (36 <sup>h</sup> )	–	15 (44 <sup>h</sup> )
Topotecan	–	53 (23 <sup>h</sup> )	–	6 (18 <sup>h</sup> )
Therapieabbruch, n (%)	217 (96) <sup>i</sup>	225 (100) <sup>i</sup>	79 (96) <sup>j</sup>	34 (100) <sup>j</sup>
Studienabbruch, n (%)	149 (66) <sup>k</sup>	180 (80) <sup>k</sup>	79 (96) <sup>l</sup>	34 (100) <sup>l</sup>

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MIRASOL		FORWARD 1	
	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup> = 227	N <sup>b</sup> = 226	N <sup>b</sup> = 82	N <sup>b</sup> = 34
a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung				
b. Anzahl randomisierter Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientinnenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.				
c. eigene Berechnung, zusammengefasst aus den Kategorien Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und andere				
d. Die Angaben basieren auf abweichenden Patientinnenzahlen. Gewicht: MIRASOL: 213 vs. 198 Patientinnen, FORWARD 1: 79 vs. 32 Patientinnen; AIBW: MIRASOL: 218 Patientinnen, FORWARD 1: 79 Patientinnen; Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung: MIRASOL: 208 vs. 208 Patientinnen, FORWARD 1: 73 vs. 33 Patientinnen				
e. der BRCA-Status wurde nur auf Basis der medizinischen Vorgeschichte und nicht systematisch erhoben				
f. keine separaten Angaben zu 1 bzw. 2 vorherigen Therapielinien				
g. In der Gesamtpopulation der Studie FORWARD 1 liegt der Anteil an Patientinnen mit high-grade seröser Histologie bei 99 % bzw. 97 %.				
h. eigene Berechnung				
i. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Krankheitsprogression (76 % vs. 66 %), UEs (11 % vs. 12 %), Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 5 %). Darin enthalten sind 4 % vs. 8 % an Patientinnen, die die Therapie nie begonnen haben. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 1 % vs. Kontrollarm: < 1 %).				
j. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Krankheitsprogression (77 % vs. 71 %), UEs (11 % vs. 9 %), Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 3 %). Darin enthalten sind 4 % vs. 6 % an Patientinnen, die die Therapie nie begonnen haben. Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 2 % vs. Kontrollarm: 3 %).				
k. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen) Rückzug der Einwilligung (4 % vs. 10 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm 56 % vs. Kontrollarm 66 %).				
l. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Entscheidung der Prüferin / des Prüfers (28 % vs. 18 %), Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 3 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm 62 % vs. Kontrollarm 74 %).				
AIBW: angepasstes Idealkörpergewicht; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique; FRα: Folatrezeptor alpha; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PARP: Poly (Adenosindiphosphat[ADP]-Ribose) Polymerase; PS2+: Positive Staining 2+; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen der Studien, als auch zwischen den beiden Studien überwiegend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen zu Studienbeginn 63 (MIRASOL) bzw. 62 (FORWARD 1) Jahre alt. Der Großteil der Patientinnen erhielt die primäre Diagnose für ein

epitheliales Ovarialkarzinom. In der Studie MIRASOL wiesen alle bis auf eine Patientin eine high-grade seröse Histologie auf. Für die Teilpopulation der Studie FORWARD 1 liegen hierzu keine Informationen vor, in der Gesamtpopulation waren es 99 % bzw. 97 %. In der Studie MIRASOL hat der Großteil der Patientinnen (ca. 87 %) 2 oder 3 vorherige Therapien erhalten. Für die Studie FORWARD 1 liegen keine separaten Angaben zu Patientinnen mit 1 und 2 Vortherapien vor. Der Anteil an Patientinnen mit 3 Vortherapien ist in der Studie FORWARD 1 mit 37 % etwas geringer als in der Studie MIRASOL (47 %). Die Anteile sind zwischen den Studienarmen jedoch jeweils vergleichbar. Der Anteil an Patientinnen mit Tumoren mit positivem Mutationsstatus des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens (BRCA) 1 oder 2 ist in beiden Studien vergleichbar. Der BRCA-Status wurde jedoch nur auf Basis der medizinischen Vorgeschichte und nicht systematisch erhoben (siehe hierzu auch Abschnitt I 4.4). Bei der Betrachtung vorheriger Behandlungen zeigen sich Unterschiede im Anteil der Patientinnen, die vorab Poly (Adenosindiphosphat[ADP]-Ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren erhalten haben. In der Studie MIRASOL war der Anteil in beiden Armen (55 % bzw. 56 %) höher als in der Studie FORWARD 1 (16 % bzw. 12 %). Dies sei laut pU dadurch zu begründen, dass zu Beginn der Studie FORWARD 1 die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib erst seit kurzer Zeit für die Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen waren. Entsprechend bildet die Studie MIRASOL den aktuellen deutschen Versorgungsstandard in Bezug auf die Vorbehandlung mit PARP-Inhibitoren besser ab als die Studie FORWARD 1. In der Teilpopulation der Studie FORWARD 1 zeigen sich Unterschiede im Anteil an Patientinnen in Fédération-Internationale-de-Gynécologie-et-d'Obstétrique-(FIGO)-Stadium III zwischen dem Interventionsarm mit 63 % und dem Kontrollarm mit 74 %, sowie in der Zeit seit der Erstdiagnose (Interventionsarm: im Median 23,9, im Kontrollarm im Median 30,6 Monate).

In beiden Studien brachen jeweils alle Patientinnen des Kontrollarms und jeweils 96 % des Interventionsarms die Therapie ab. Der häufigste Grund war jeweils das Auftreten einer Krankheitsprogression (76 % bzw. 66 % [MIRASOL] und 77 % bzw. 71 % [FORWARD 1]). In der Studie MIRASOL hat ein Großteil und in der Studie FORWARD 1 beinahe alle Patientinnen die Studie abgebrochen. Diese Angaben umfassen auch Patientinnen, die während des Studienverlaufs verstorben sind (56 % vs. 66 % [MIRASOL] und 62 % vs. 74 % [FORWARD 1]). Der häufigste Grund für einen Studienabbruch war in der Studie MIRASOL der Rückzug der Einwilligungserklärung (4 % vs. 10 %) und in der Studie FORWARD 1 die Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes (28 % vs. 18 %).

Da in beiden Studien jeweils keine Patientinnen mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  sowie Patientinnen mit primär platinrefraktären Tumoren eingeschlossen werden sollten, bleibt unklar, ob die Studienergebnisse auf diese Patientinnen, die auch von dem zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst sind, übertragen werden können.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie Endpunkt	MIRASOL (Datenschnitt: 26.09.2024)		FORWARD 1 (Datenschnitt: 18.03.2020)	
	Mirvetuximab- Soravtansin N <sup>b</sup> = 227	Chemotherapie <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 226	Mirvetuximab- Soravtansin N <sup>b</sup> = 82	Chemotherapie <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 34
	Behandlungsdauer [Wochen]	N = 218	N = 207	N = 79
Median [Min; Max]	21,6 [3,0; 158,3]	12,9 [2,0; 120,0]	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Mittelwert (SD)	30,3 (26,5)	17,7 (15,1)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
Anzahl Zyklen				
Median [Min; Max]	7,0 [1; 51]	3,0 [1; 30]	8,0 [1,0; 42,0]	3,5 [1,0; 16,0]
Mittelwert (SD)	9,2 (7,9)	4,5 (3,8)	10,5 (9,1)	5,0 (4,0)
Beobachtungsdauer [Wochen]				
Gesamtüberleben <sup>d</sup>				
Median [Min; Max]	65,6 [0,1; 194,7]	49,1 [0,1; 172,9]	67,8 [0,3; 134,4]	47,8 [0,6; 108,9]
Mittelwert (SD)	73,3 (49,3)	57,3 (43,2)	63,2 (38,0)	50,3 (36,2)
Morbidität				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, -OV28, PGIS, FOSI)	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>		keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>		keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, -OV28)	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>		keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	
Nebenwirkungen (alle UEs) <sup>f</sup>				
Median [Min; Max]	23,5 [1,7; 160,1]	15,9 [2,3; 120,8]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	32,1 (26,5)	20,1 (15,1)	k. A.	k. A.

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 b. Anzahl randomisierter Patientinnen  
 c. Es liegen keine Angaben für die im Dossier vorgelegte Teilpopulation vor.  
 d. Die mediane Beobachtungsdauer, die anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode bestimmt wurde liegt in Modul 5 nur für den Interventionsarm vor: 132,6 [125,0; 146,4] (eigene Umrechnung von Monaten in Wochen); Dargestellt sind daher die Beobachtungsdauern, die auf Basis der beobachteten Zeit aller Patientinnen berechnet wurden.  
 e. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1  
 f. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Für die Teilpopulation der Studie FORWARD 1 liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer vor. Ein Vergleich mit der Studie MIRASOL ist nur anhand der Anzahl der Behandlungszyklen möglich. Hierbei zeigt sich, dass in beiden Studien im Interventionsarm mit im Median 7,0 (MIRASOL) und 8,0 Behandlungszyklen (FORWARD 1) mehr als doppelt so viele Behandlungszyklen durchlaufen worden sind wie im Kontrollarm (3,0 [MIRASOL] bzw. 3,5 Zyklen [FORWARD 1]).

Die mediane Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens ist für die jeweiligen Studienarme zwischen den Studien vergleichbar und im Interventionsarm jeweils länger als im Kontrollarm. Für alle Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 4.1), daher erfolgt hier keine Angabe zu den Beobachtungsdauern für diese Endpunkte. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen fehlen Angaben zur mittleren bzw. medianen Beobachtungsdauer für die Studie FORWARD 1. Da die Dauer der Beobachtung von Nebenwirkungen an das Behandlungsende (zuzüglich 30 Tage) gekoppelt war und sich die beiden Studienarme im relevanten Umfang in der Anzahl erhaltener Behandlungszyklen unterscheiden, kann für die Beobachtungszeit zu Nebenwirkungen ebenfalls von einem relevanten Unterschied ausgegangen werden. In der Studie MIRASOL wurden Nebenwirkungen im Interventionsarm länger beobachtet als im Kontrollarm (im Median 23,5 bzw. 15,9 Wochen).

Die Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen, welche Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (Studie MIRASOL)

Wirkstoffklasse	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 227	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 226
Patientinnen mit erster Folgetherapie <sup>b</sup>	140 (61,7)	136 (60,2)
andere (einschl. Studienpräparate)	15 (10,7)	14 (10,3)
Anthrazykline	40 (28,6)	13 (9,6)
Chemotherapie (andere)	12 (8,6)	26 (19,1)
Gemcitabin	20 (14,3)	28 (20,6)
hormonelle Therapie	0 (0)	2 (1,5)
Kinase-Inhibitoren	3 (2,1)	5 (3,7)
Mirvetuximab-Soravtansin	0 (0)	5 (3,7)
PARP-Inhibitoren	6 (4,3)	3 (2,2)
PD-1/PD-L1-Inhibitoren	4 (2,9)	8 (5,9)
platinbasierte Therapie	23 (16,4)	16 (11,8)
Taxane	52 (37,1)	35 (25,7)
Topoisomerase-Inhibitoren	3 (2,1)	7 (5,1)
VEGF-gerichtete Therapie	21 (15)	21 (15,4)
Patientinnen mit jeglicher Folgetherapie <sup>b</sup>	152 (67,0)	147 (65,0)
andere	22 (14,5)	24 (16,3)
Anthrazykline	57 (37,5)	21 (14,3)
Bevacizumab	42 (27,6)	35 (23,8)
Chemotherapie (andere)	50 (32,9)	56 (38,1)
Gemcitabin	54 (35,5)	58 (39,5)
hormonelle Therapie	7 (4,6)	5 (3,4)
Kinase-Inhibitoren	12 (7,9)	10 (6,8)
Mirvetuximab-Soravtansin	2 (1,3)	16 (10,9)
PARP-Inhibitoren	10 (6,6)	7 (4,8)
PD-1/PD-L1-Inhibitoren	14 (9,2)	16 (10,9)
platinbasierte Therapie	42 (27,6)	42 (28,6)
Taxane	80 (52,6)	59 (40,1)
Topotecan	20 (13,2)	24 (16,3)

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 b. die folgenden Prozentwerte basieren auf der Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; eigene Berechnung  
 n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly (Adenosindiphosphat[ADP]-Ribose) Polymerase; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (Studie FORWARD 1)

Wirkstoffklasse	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 82	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 34
Patientinnen mit erster Folgetherapie <sup>b</sup>	44 (53,7)	17 (50,0)
andere (einschl. Studienpräparate)	4 (9,1)	6 (35,3)
Anthrazykline	12 (27,3)	3 (17,6)
Chemotherapie (andere)	1 (2,3)	2 (11,8)
Gemcitabin	9 (20,5)	3 (17,6)
hormonelle Therapie	1 (2,3)	0 (0)
Kinase-Inhibitoren	1 (2,3)	0 (0)
PARP-Inhibitoren	1 (2,3)	1 (5,9)
platinbasierte Therapie	8 (18,2)	3 (17,6)
Taxane	12 (27,3)	4 (23,5)
VEGF-gerichtete Therapie	11 (25,0)	2 (11,8)
Patientinnen mit jeglicher Folgetherapie <sup>b</sup>	44 (53,7)	17 (50,0)
andere (einschl. Studienpräparate)	8 (18,2)	6 (35,3)
Anthrazykline	18 (40,9)	3 (17,6)
Chemotherapie (andere)	4 (9,1)	4 (23,5)
Gemcitabin	15 (34,1)	5 (29,4)
hormonelle Therapie	4 (9,1)	0 (0)
Kinase-Inhibitoren	1 (2,3)	0 (0)
PARP-Inhibitoren	3 (6,8)	1 (5,9)
platinbasierte Therapie	11 (25,0)	4 (23,5)
Taxane	20 (45,5)	8 (47,1)
Topotecan	4 (9,1)	1 (5,9)
VEGF-gerichtete Therapie	17 (38,6)	5 (29,4)

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 b. die folgenden Prozentwerte basieren auf der Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; eigene Berechnung  
 n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PARP: Poly (Adenosindiphosphat[ADP]-Ribose) Polymerase; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde in beiden Studien bis zur Krankheitsprogression, Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Tod oder Studienende durchgeführt. In beiden Studien waren antineoplastische Folgetherapien ohne Einschränkung möglich.

In der Studie MIRASOL trat bei 190 (84 %) bzw. 158 (70 %) und in der Studie FORWARD 1 bei 61 (74 %) bzw. 25 (74 %) Patientinnen im Interventions- bzw. Kontrollarm im Studienverlauf eine Krankheitsprogression (ohne Berücksichtigung von Todesfällen) auf. Eine 1. Folgetherapie erhielten bezogen auf diese Patientinnen in der Studie MIRASOL 140 (74 %) bzw. 136 (86 %) und in der Studie FORWARD 1 44 (72 %) bzw. 17 (68 %) Patientinnen im Interventions- bzw. im Kontrollarm. Somit erhielt ein Großteil der Patientinnen, für die aufgrund von Krankheitsprogression prinzipiell eine Folgetherapie angezeigt war diese auch. Bezogen auf jegliche Folgetherapien ergibt sich für die Studie FORWARD 1 das gleiche Bild. Warum der Anteil an Patientinnen mit 1. Folgetherapie in der Studie MIRASOL geringer ist als der Anteil an Patientinnen mit jeglicher Folgetherapie ist unklar.

Der Großteil der Patientinnen der Studien MIRASOL und FORWARD 1 haben als 1. Folgetherapie Taxane, Anthrazykline, VEGF-gerichtete Therapien, Gemcitabin oder andere Chemotherapien (darunter auch platinbasierte Therapien) erhalten. Die Verteilung der eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen bezogen auf jegliche Folgetherapien (alle Folgetherapien über die 1. Folgetherapie hinaus) ist vergleichbar mit den 1. Folgetherapien. In der Studie MIRASOL haben 3,7 % der Patientinnen im Kontrollarm Mirvetuximab-Soravtansin als 1. Folgetherapie erhalten (bezogen auf den Anteil der Patientinnen mit 1. Folgetherapie). Bei Betrachtung jeglicher Folgetherapien (über die 1. Folgetherapie hinaus) erhöht sich der Anteil der mit Mirvetuximab-Soravtansin-behandelten Patientinnen in der Studie MIRASOL im Kontrollarm auf 10,9 % und im Interventionsarm kommen 1,3 % an Patientinnen hinzu, die Mirvetuximab-Soravtansin erhalten haben (bezogen auf den Anteil der Patientinnen mit jeglicher Folgetherapie).

Die S3-Leitlinie spricht keine konkrete Behandlungsempfehlung für die Folgelinien aus [20]. Die DGHO empfiehlt für die Folgetherapie analog zur Therapiesituation zu Studienbeginn den Einsatz von Paclitaxel, PLD oder Topotecan als Monotherapie oder in Kombination mit Bevacizumab gegebenenfalls gefolgt von Bevacizumab sowie zusätzlich Treosulfan [25]. Zum Zeitpunkt der Durchführung beider Studien war Mirvetuximab-Soravtansin keine zugelassene Therapieoption. Aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen, der Mirvetuximab-Soravtansin als Folgetherapie erhalten hat, hat dies keine Konsequenz für die Nutzenbewertung. Insgesamt wird der Einsatz der Folgetherapien vor dem Hintergrund fehlender eindeutiger Empfehlungen in den späten Therapielinien der vorliegenden Erkrankung als weitgehend adäquat eingeschätzt.

### **Metaanalytische Zusammenfassung der Studien MIRASOL und FORWARD 1**

Der pU fasst die Ergebnisse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 basierend auf patientenindividuellen Daten metaanalytisch zusammen. Dies begründet er mit der großen Ähnlichkeit der Studienprotokolle, den größtenteils identischen Einschlusskriterien, einer gleichen Operationalisierung der Endpunkte sowie den identischen Fragestellungen und

Interventionen. Die demografischen sowie krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen beider Studien seien vergleichbar. Ein Unterschied bestehe bei dem Anteil der Patientinnen, die mit PARP-Inhibitoren vorbehandelt wurden. Dies sei laut pU dadurch zu begründen, dass zu Beginn der Studie FORWARD 1 die PARP-Inhibitoren Olaparib und Niraparib erst seit kurzer Zeit für die Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen waren. Dieser Unterschied hat laut pU keine Auswirkung auf die hohe Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen.

Die Argumentation des pU ist sachgerecht. Zudem hat der pU im Rahmen der Metaanalyse Interaktionstests auf Heterogenität zwischen den Studien durchgeführt. Hierbei zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse für die für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte. Analog zum Vorgehen des pU werden die Ergebnisse der Metaanalyse für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
MIRASOL	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FORWARD 1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Gemäß pU sind die Studienpopulationen mit den Patientinnen im deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Er bezieht sich hierbei auf die Vortherapien, den Anteil an

Patientinnen mit BRCA1-Mutation, die Lokalisation des Primärtumors, das FIGO-Stadium bei Erstdiagnose sowie den europäischen Ursprung der meisten Patientinnen. Bezüglich der von den Fachinformationen abweichenden, angewandten Dosierungen der Chemotherapien führt der pU an, dass Evidenz aus Leitlinien, Praxisleitfäden und Studien, die er über eine systematische und orientierende Recherche identifiziert hat, bestätigt, dass die eingesetzten Dosierungen und Dosisschemata dem deutschen Versorgungskontext entsprechen (siehe auch Abschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Des Weiteren beschreibt der pU, dass die Therapieoptionen in den Kontrollarmen der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Die in den Studien fehlende Option zur Bevacizumab-Kombinationstherapie sei aufgrund der offenen Empfehlung hierzu in der S3-Leitlinie und der Vorgaben der Fachinformation nur für eine selektierte Patientinnenpopulation in Betracht zu ziehen. Es sei anzunehmen, dass die meisten Patientinnen, die die Anforderungen der Fachinformation erfüllten und weder Kontraindikationen noch ein erhöhtes Risiko für Komorbiditäten aufwiesen, bereits in vorherigen Behandlungsregimen mit Bevacizumab behandelt worden sein.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch den Abschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt I 3.2.

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik
    - erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), EORTC QLQ-Ovarian Cancer 28 (OV28), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index (FOSI)
  - Gesundheitszustand
    - erhoben anhand der EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Augenerkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UEs und schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])
  - Pneumonitis (Preferred-Term[PT]-Sammlung, UEs)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28)	Symptomatik (PGIS)	Symptomatik (FOSI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Augenerkrankungen (SOC, UEs)	Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>b</sup> )	Pneumonitis (PT-Sammlung, UEs) <sup>c</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>d</sup>	
MIRASOL	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
FORWARD 1	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3.  
 c. Herangezogen wird die Operationalisierung des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (UESI) der MIRASOL Studie: enthält die PTs „Interstitielle Lungenerkrankung“, „Organisierende Pneumonie“, „Pneumonitis“, „Lungenfibrose“ und „Respiratorische Insuffizienz“  
 d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Dyspnoe (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Dünndarmobstruktion (PT, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs<sup>b</sup>) und Ermüdung (PT, schwere UEs<sup>b</sup>).  
 e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt  
 f. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

### Patientenberichtete Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 A und H für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28, PGIS, FOSI und EQ-5D VAS) die mittlere Veränderung zur Baseline als Mixed-Effects-Model-for-Repeated-Measures(MMRM)-Analyse vor. Der PGIS wurde nur in der Studie MIRASOL und der FOSI nur in der Studie FORWARD 1 erhoben, sodass nur Ergebnisse für die jeweilige Studie vorgelegt wurden. In der Studie MIRASOL erfolgte die Erhebung der PRO-Instrumente zunächst alle 9 (+/- 1) Wochen bis zur Krankheitsprogression und zum Behandlungsende. Ab Protokoll Amendment 2 erfolgte die Erhebung jeweils an Tag 1 jedes Behandlungszyklus (3 oder 4 Wochen) bis Woche 24 und danach alle 3 Monate bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen

Krebstherapie. Die Erhebung des EQ-5D VAS erfolgte in der Studie FORWARD 1 ebenfalls an Tag 1 jedes Behandlungszyklus bis zur ersten Post-Progressions-Visite. Die anderen PRO-Instrumente wurden in der Studie FORWARD 1 bei den Patientinnen mit einem 4-wöchigen Therapiezyklus (Paclitaxel, PLD und Topotecan im 4 Wochen-Regime) alle 8 Wochen, bei den Patientinnen mit einem 3-wöchigen Therapiezyklus (Mirvetuximab-Soravtansin und Topotecan im 3 Wochen-Regime) alle 9 Wochen bis zur Krankheitsprogression erhoben. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen den Studien zieht der pU für die Ableitung des Zusatznutzens für alle patientenberichteten Endpunkte außer der EQ-5D VAS nur die Ergebnisse der Studie MIRASOL heran. Der pU hat die zwischen den Studienarmen und innerhalb des Kontrollarms zeitlich versetzt stattgefundenen Erhebungen gemäß einer „Windowing“-Methode zusammengeführt. Hierbei sollte der Abstand zwischen den geplanten Erhebungszeitpunkten minimal sein und nicht mehr als eine Woche betragen. Erhebungen, denen jeweils keine Erhebung aus dem anderen Behandlungsarm mit maximal einer Woche zeitlichem Abstand zugeordnet werden konnte, wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Zusätzlich zu den Hauptanalysen legt der pU für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, QLQ-OC28 und EQ-5D VAS Sensitivitätsanalysen für die Studie MIRASOL vor, in denen nur Patientinnen berücksichtigt werden, die ab Protokoll Amendment 2 eingeschlossen wurden.

### ***Erhebungszeitpunkte und Auswertungsart***

Das Vorgehen des pU in der vorliegenden Situation für die Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 und QLQ-OV28 nur die Ergebnisse der Studie MIRASOL heranzuziehen wird als angemessen erachtet. Die vom pU angewandte Methodik zur Zusammenführung zeitlich versetzter Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen und innerhalb des Kontrollarms wird in der vorliegenden Situation als adäquat erachtet. Prinzipiell sollten in Situationen, in denen Therapien mit unterschiedlichen Zykluslängen verglichen werden, sehr engmaschige Erhebungen durchgeführt werden.

### ***Rücklaufquoten***

Für den EORTC QLQ-C30 und den QLQ-OV28 (Angaben beziehen sich auf die Studie MIRASOL) und die EQ-5D VAS (Angaben beziehen sich auf die Metaanalyse) zeigen sich bereits zu Baseline jeweils hohe Anteile von bis zu über 20 % an Patientinnen mit fehlenden Werten, die somit gar nicht in die Auswertungen zur mittleren Veränderung zur Baseline eingehen. Darüber hinaus zeigen sich bereits zu frühen Erhebungszeitpunkten starke Abfälle der Rücklaufquoten, die zum Teil differenziell zwischen den Studienarmen sind. So sinken die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28 und die EQ-5D VAS bereits zur 1. Folgerhebung auf unter 70 %. Die Rücklaufquoten steigen zur 2. Folgerhebung jeweils leicht wieder an und sinken dann kontinuierlich. Dieser kurzzeitige Anstieg ist auf die häufigere Erhebung zurückzuführen, die in der Studie MIRASOL mit Protokoll Amendment 2 eingeführt wurde. Für den PGIS (nur in der Studie MIRASOL erhoben) liegen die Rücklaufquoten zu Baseline bereits bei unter 60 %. Für den FOSI liegen keine separaten Angaben zu den Rücklaufquoten vor. Aus den in Modul 4 H

vorgelegten Auswertungen geht hervor, dass bereits zur ersten geplanten Folgerhebung (Woche 8 / 9) im Kontrollarm weniger als 70 % der Patientinnen eingehen und dass der Rücklauf in den weiteren Erhebungen stark abfällt. Unklar ist weshalb für den FOSI abweichend von dem geplanten Vorgehen vereinzelt häufigere Erhebungen stattgefunden haben. Geplant sollte eine Erhebung alle 8 bzw. 9 Wochen erfolgen, der pU legt jedoch Auswertungen zu häufigeren Erhebungszeitpunkten vor. Die beschriebenen niedrigen Rücklaufquoten zeigen sich sowohl für die Hauptanalysen als auch für die Sensitivitätsanalysen (hier Rückläufe für die EQ-5D VAS zur 1., für den EORTC QLQ-C30 und -OV28 zur 2. Folgerhebung unter 70 %), die nur Patientinnen der Studie MIRASOL berücksichtigen, die ab Protokoll Amendment 2 eingeschlossen wurden. Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, QLQ-OV28, PGIS, FOSI und EQ-5D VAS sind daher für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung nicht geeignet.

## **Nebenwirkungen**

### ***Häufige unerwünschte Ereignisse***

Der pU legt im Dossier Angaben zu häufigen UEs der Einzelstudien sowie der Metaanalyse vor. Der Abgleich der Tabellen zeigt, dass die Auflistung der häufigen UEs der Metaanalyse unvollständig ist, da nicht alle UEs, die bei mindestens 10 Patientinnen der Population der Metaanalyse auftraten, in der entsprechenden Tabelle enthalten sind. Der Anteil potenziell fehlender UEs wird als klein eingeschätzt und es folgt keine Konsequenz für die Nutzenbewertung.

### ***Augenerkrankungen***

Die Erhebung von Augenerkrankungen ohne Definition der Operationalisierung war in beiden Studien präspezifiziert. In der Studie MIRASOL wurde die Operationalisierung über die SOC Augenerkrankungen post hoc festgelegt. Der pU legt hierzu in Modul 4 A Auswertungen für die einzelnen Studien sowie auf Basis der Metaanalyse vor. Die Operationalisierung der Augenerkrankungen anhand der SOC Augenerkrankungen wird als adäquat angesehen. Abweichend von der Fachinformation sollten steroidhaltige Augentropfen nicht erst nach dem Auftreten von Nebenwirkungen an der Hornhaut von CTCAE-Grad  $\geq 2$  [15], sondern prophylaktisch vor (nur in der Studie MIRASOL) und nach (beide Studien) jeder Dosis verabreicht werden (siehe Abschnitt I 3.2). Es ist unklar, ob dies einen Einfluss auf das Auftreten von Augenerkrankungen in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 hinsichtlich der Häufigkeit und des Schweregrads hatte. Dies wird bei der Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt berücksichtigt.

### ***Operationalisierung von Pneumonitis***

Für das spezifische UE Pneumonitis wird die Standardisierte Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-Abfrage (SMQ) interstitielle Lungenerkrankung (enger Geltungsbereich) als hinreichende Annäherung zur Abbildung des UE angesehen. Der pU legt zu Pneumonitis in Modul 4 A Auswertungen anhand einer PT-Sammlung für die einzelnen Studien sowie auf Basis der Metaanalyse vor. Diese PT-Sammlung wurde für

die Studie MIRASOL post hoc definiert und umfasst die PTs interstitielle Lungenerkrankung, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, Lungenfibrose und respiratorische Insuffizienz. Durch den Abgleich der aufgetretenen UEs mit der SMQ interstitielle Lungenerkrankung (enger Geltungsbereich) kann die vom pU vorgelegte PT-Sammlung als geeignete Operationalisierung für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

#### I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28)	Symptomatik (PGIS)	Symptomatik (FOSI)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Augenerkrankungen (SOC, UEs)	Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>b</sup> )	Pneumonitis (PT-Sammlung, UEs) <sup>c</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>d</sup>	
MIRASOL	N	H <sup>e</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>g</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>e, i</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e, i</sup>	H <sup>e, i</sup>	
FORWARD 1	N	N	– <sup>f</sup>	– <sup>g</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>e, i</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e, i</sup>	H <sup>e, i</sup>	

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 b. schwere UEs sind operationalisiert als UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3  
 c. Herangezogen wird die Operationalisierung des unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (UESI) der MIRASOL Studie: enthält die PTs „Interstitielle Lungenerkrankung“, „Organisierende Pneumonie“, „Pneumonitis“, „Lungenfibrose“ und „Respiratorische Insuffizienz“  
 d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Dyspnoe (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Dünndarmobstruktion (PT, SUEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs<sup>b</sup>) und Ermüdung (PT, schwere UEs<sup>b</sup>).  
 e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen  
 f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1  
 g. Endpunkt nicht erhoben  
 h. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch  
 i. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; gilt bei den weiteren spezifischen UEs nur für nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende UEs

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse; VAS: visuelle Analogskala

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 der Ergebnisse zum Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Auffällig sind hier jedoch die hohen Anteile an Studienabbrüchen basierend auf der Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes (28 % vs. 18 %). Es liegen keine Angaben dazu vor, aus welchen Gründen diese Entscheidung getroffen wurde. Diese treten jedoch erst im späten Studienverlauf (nach dem 1. Datenschnitt) auf und stellen den beobachteten Behandlungseffekt nicht infrage.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies ist für die SUEs (Gesamtrate, weitere spezifische UEs) und schweren UEs (Gesamtrate, Augenerkrankungen, weitere spezifische UEs) auf verkürzte Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern zurückzuführen. Das ergibt sich daraus, dass die Erhebung der Nebenwirkungen an das Ende der Studienmedikation gekoppelt war (siehe Tabelle 8). Für die Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, die nicht schwer bzw. nicht schwerwiegend sind, 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 (siehe Abschnitt I 3.2). Aufgrund der breiten Symptomatik von Überempfindlichkeitsreaktionen, lassen diese sich nicht ohne Weiteres bestimmten SOC oder PT zuordnen. Insgesamt trägt diese Unsicherheit zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der UE-Gesamtraten (schwere UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs) 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 (siehe Abschnitt I 3.2). Für die Studie

FORWARD 1 ergibt sich zudem eine Unsicherheit, weil der FR $\alpha$ -Status nicht für alle Patientinnen neu klassifiziert wurde (siehe Abschnitt 13.2). 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.

### 14.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Mirvetuximab-Soravtansin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epithelialen Ovarialkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für den Endpunkt Augenerkrankungen (schwere UEs) mit 0 Ereignissen im Kontrollarm liegen keine Angaben zur Effektschätzung der Ereigniszeitanalysen vor. Eine Möglichkeit, in solchen Situationen Punkt- und Intervallschätzung für Ereigniszeitanalysen zu erhalten, bietet die Firth-Korrektur zum Cox-Modell [31-34] in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für die 95 %-Konfidenzintervalle.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Einzelstudien sind in I Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, und schweren UEs sowie Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Mirvetuximab-Soravtansin		Chemotherapie <sup>a</sup>		Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
MIRASOL	227	73,3 [62,4; 86,0] <sup>c</sup> 162 (71)	226	58,0 [49,4; 65,9] <sup>c</sup> 177 (78)	0,67 [0,54; 0,84]; < 0,001
FORWARD 1	82	71,4 [54,0; 89,1] <sup>c</sup> 51 (62)	34	49,6 [26,6; 78,7] <sup>c</sup> 25 (74)	0,66 [0,40; 1,08]; 0,104
Gesamt <sup>d</sup>					0,67 [0,55; 0,82]; < 0,001

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:  
 Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige  
 Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Mirvetuximab-Soravtansin		Chemotherapie <sup>a</sup>		Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
MIRASOL	218	0,5 [0,3; 0,9] 211 (97)	207	1,0 [0,9; 1,1] 194 (94)	–
FORWARD 1	79	0,4 [0,3; 0,6] 79 (100)	32	0,5 [0,3; 1,0] 32 (100)	–
SUEs					
MIRASOL	218	n. e. [59,9; n. b.] 55 (25)	207	33,7 [28,6; n. b.] 69 (33)	0,55 [0,38; 0,79]; 0,001
FORWARD 1	79	97,3 [97,3; n. b.] 22 (28)	32	30,7 [7,6; n. b.] 13 (41)	0,44 [0,21; 0,92]; 0,033
Gesamt <sup>d</sup>					0,51 [0,37; 0,71]; 0,001
schwere UEs <sup>e</sup>					
MIRASOL	218	31,6 [21,1; 47,7] 97 (44)	207	14,1 [9,7; 17,7] 113 (55)	0,54 [0,41; 0,72]; < 0,001
FORWARD 1	79	31,9 [19,0; n. b.] 37 (47)	32	9,0 [3,1; 10,4] 20 (62)	0,44 [0,25; 0,79]; 0,008
Gesamt <sup>d</sup>					0,51 [0,40; 0,66]; < 0,001
Abbruch wegen UEs					
MIRASOL	218	n. e. [73,9; n. b.] 25 (11)	207	79,1 [55,3; n. b.] 31 (15)	0,44 [0,25; 0,78]; 0,004
FORWARD 1	79	n. e. [61,1; n. b.] 11 (14)	32	n. e. [18,7; n. b.] 7 (22)	0,41 [0,15; 1,11]; 0,089
Gesamt <sup>d</sup>					0,44 [0,27; 0,73]; 0,001

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:  
 Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige  
 Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Mirvetuximab-Soravtansin		Chemotherapie <sup>a</sup>		Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
MIRASOL	218	9,3 [8,1; 13,3] 125 (57)	207	n. e. 18 (9)	7,48 [4,54; 12,34]; < 0,001
FORWARD 1	79	8,14 [5,1; 15,9] 51 (65)	32	n. e. [23,6; n. b.] 6 (19)	4,51 [1,91; 10,61]; < 0,001
Gesamt <sup>d</sup>					6,73 [4,37; 10,38]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs <sup>e</sup> )					
MIRASOL	218	100,7 [98,4; n. b.] 34 (16)	207	n. e. 0 (0)	k. A. <sup>f</sup> ; < 0,001
FORWARD 1	79	106,0 [44,7; n. b.] 11 (14)	32	n. e. 0 (0)	k. A. <sup>f</sup> ; 0,183
Gesamt <sup>d</sup>					k. A. <sup>f, g</sup> ; < 0,001
Pneumonitis (PT-Sammlung <sup>h</sup> , UEs)					
MIRASOL	218	n. e. [56,7; n. b.] 26 (12)	207	n. e. 1 (0,5)	12,37 [1,65; 92,88]; < 0,001
FORWARD 1	79	84,14 [71,6; n. b.] 11 (14)	32	n. e. 2 (6)	1,25 [0,27; 5,83]; 0,770
Gesamt <sup>d</sup>					4,62 [1,38; 15,42]; 0,003
Dyspnoe (PT, UEs)					
MIRASOL	218	n. e. 17 (8)	207	n. e. 27 (13)	0,32 [0,16; 0,65]; < 0,001
FORWARD 1	79	n. e. 10 (13)	32	n. e. [18,7; n. b.] 5 (16)	0,58 [0,18; 1,81]; 0,357
Gesamt <sup>d</sup>					0,38 [0,21; 0,67]; < 0,001

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:  
 Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrsseitige  
 Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Mirvetuximab-Soravtansin		Chemotherapie <sup>a</sup>		Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Stomatitis (PT, UEs)					
MIRASOL	218	n. e. 8 (4)	207	n. e. [51,6; n. b] 23 (11)	0,18 [0,08; 0,44]; < 0,001
FORWARD 1	79	n. e. 4 (5)	32	n. e. [11,4; n. b] 9 (28)	0,15 [0,04; 0,48]; < 0,001
Gesamt <sup>d</sup>					0,18 [0,09; 0,35]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)					
MIRASOL	218	134,1 [88,1; n. b] 37 (17)	207	18,3 [13,4; 27,1] 76 (37)	0,29 [0,19; 0,44]; < 0,001
FORWARD 1	79	n. e. [30,9; n. b] 16 (20)	32	10,3 [6,3; 17,0] 18 (56)	0,15 [0,07; 0,33]; < 0,001
Gesamt <sup>d</sup>					0,24 [0,17; 0,35]; < 0,001
Dünndarmobstruktion (PT, SUEs)					
MIRASOL	218	n. e. 4 (2)	207	n. e. 10 (5)	0,24 [0,07; 0,76]; 0,010
FORWARD 1	79	n. e. 0 (0)	32	n. e. 2 (6)	n. e.; 0,016
Gesamt <sup>d</sup>					0,18 [0,06; 0,56]; 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs <sup>e</sup> )					
MIRASOL	218	n. e. 6 (3)	207	n. e. 51 (25)	0,07 [0,03; 0,17]; < 0,001
FORWARD 1	79	n. e. 4 (5)	32	34,3 [6,3; n. b] 9 (28)	0,06 [0,01; 0,28]; < 0,001
Gesamt <sup>d</sup>					0,07 [0,03; 0,15]; < 0,001

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Mirvetuximab-Soravtansin		Chemotherapie <sup>a</sup>		Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Ermüdung (PT, schwere UEs <sup>e</sup> )					
MIRASOL	218	n. e. 5 (2)	207	n. e. 11 (5)	0,31 [0,11; 0,90]; 0,024
FORWARD 1	79	n. e. 2 (3)	32	74,71 [n. b.] 2 (6)	0,27 [0,04; 1,98]; 0,213
Gesamt <sup>d</sup>					0,30 [0,12; 0,78]; 0,010

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 b. Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Stratifizierungsvariablen: Anzahl bisheriger Therapielinien (1 oder 2 vs. 3) und Chemotherapie-Option als Kovariablen; für die Metaanalyse zusätzlich Studienindikator; p-Wert aus Log-Rank-Test  
 c. eigene Umrechnung aus Angaben in Monaten  
 d. berechnet aus IPD-Metaanalyse (Modell mit festem Effekt)  
 e. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
 f. Der pU gibt an, dass für Endpunkte, für die in einem Studienarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ein HR nicht berechenbar sei. Eine Möglichkeit, in solchen Situationen Punkt- und Intervallschätzung für Ereigniszeitanalysen zu erhalten, bietet die Firth-Korrektur zum Cox-Modell in Kombination mit Profile-Likelihood-Methoden für die 95 %-KI.  
 g. Der pU legt keine Informationen zum HR (inklusive 95 %-KI) vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 16 bzw. 14 % (n = 34 [MIRASOL] und n = 11 [FORWARD1]) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0 [MIRASOL] und n = 0 [FORWARD 1]) im Kontrollarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14) von einem statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Mirvetuximab-Soravtansin auszugehen.  
 h. Entspricht der Operationalisierung des unerwünschten Ereignisses vom besonderen Interesse (UESI) der MIRASOL Studie: enthält die PTs „Interstitielle Lungenerkrankung“, „Organisierende Pneumonie“, „Pneumonitis“, „Lungenfibrose“ und „Respiratorische Insuffizienz“  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	Mirvetuximab-Soravtansin			Chemotherapie <sup>a</sup>			Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup> MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE)	
<b>Morbidität</b>							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten <sup>b</sup>						
Symptomatik (EORTC QLQ-OV28)	keine geeigneten Daten <sup>b</sup>						
Symptomatik (PGIS) <sup>c</sup>	keine geeigneten Daten <sup>b</sup>						
Symptomatik (FOSI) <sup>c</sup>	keine geeigneten Daten <sup>b</sup>						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>b</sup>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten <sup>b</sup>						
EORTC QLQ-OV28	keine geeigneten Daten <sup>b</sup>						
a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung b. Es liegen keine geeigneten Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1. c. Der PGIS wurde in der Studie FORWARD 1 nicht erhoben. Der FOSI wurde nur in der Studie MIRASOL nicht erhoben.  EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FOSI: Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-OV28: Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer 28; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Gründe hierfür sind in Abschnitt I 4.2 beschrieben.

## 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 (siehe Abschnitt I 4.4). 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 (siehe Abschnitt I 4.1). 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 (siehe Abschnitt I 4.1). 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 (siehe Abschnitt I 4.1). 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 (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen  $< 65$  Jahre ergibt sich kein Hinweis auf 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 (siehe Abschnitt I 4.4). Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Zudem gelten für die Analysen zum BRCA-Status die beschriebenen Limitationen (siehe Abschnitt I 4.4). 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.

#### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- BRCA-Status (positiv vs. negativ / unbekannt)
- Krankheitsstadium bei der Diagnose (I-III vs. IV)

Der BRCA-Status war in beiden Studien als Subgruppenmerkmal geplant, der Status wurde jedoch nicht systematisch für alle Patientinnen erfasst und es liegen keine Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen der BRCA-Status unbekannt ist. Daher lässt sich nicht abschätzen inwiefern das Ergebnis für die Gruppe mit negativem / unbekanntem BRCA-Status valide Aussagen für Patientinnen mit negativem BRCA-Status liefert. In der Metanalyse liegt der Anteil an Patientinnen mit positivem BRCA-Status bei 13 % bzw. 15 %. In der Literatur werden zum Teil höhere Anteile beschrieben, so dass nicht auszuschließen ist, dass in der Subgruppe mit negativem oder unbekanntem BRCA-Status auch Patientinnen mit positivem BRCA-Status enthalten sind [25,26,28]. Um die Ergebnisse hinreichend sicher interpretieren zu können, wäre eine Unterteilung in 3 Subgruppen (positiv vs. negativ vs. unbekannt) notwendig. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden die Ergebnisse zur Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Status dargestellt, jedoch im Weiteren nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

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

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

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Stadium bei der Diagnose festgestellt.

Die Ergebnisse zu den Subgruppenmerkmalen Alter und BRCA-Status sind in Tabelle 18 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenanalysen der Metaanalyse sind in I Anhang B.3 dargestellt. Der pU hat zu den Einzelstudien keine Kaplan-Meier-Kurven vorgelegt.

Tabelle 18: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:  
 Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige  
 Tabelle)

Endpunkt Merkmal	Mirvetuximab- Soravtansin		Chemotherapie <sup>a</sup>		Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup>		
	Studie Subgruppe	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>							
BRCA-Status							
MIRASOL							
positiv	29	71,6 [51,4; 87,4] <sup>d</sup> 18 (62)	36	44,7 [32,1; 58,0] <sup>d</sup> 33 (92)	0,42 [0,24; 0,76]	0,003	
negativ / unbekannt	198	73,3 [61,3; 86,7] <sup>d</sup> 144 (73)	190	60,3 [53,7; 71,6] <sup>d</sup> 144 (76)	0,73 [0,58; 0,93]	0,001	
FORWARD 1							
positiv		n. b. <sup>e, f</sup>		n. b. <sup>e, f</sup>			
negativ / unbekannt		n. b. <sup>e, f</sup>		n. b. <sup>e, f</sup>			
Gesamt <sup>g</sup>					Interaktion:	0,038 <sup>h</sup>	
positiv					0,38 [0,22; 0,68]	< 0,001	
negativ / unbekannt					0,74 [0,60; 0,92]	0,006	
<b>Nebenwirkungen</b>							
<b>Abbruch wegen UEs</b>							
Alter							
MIRASOL							
< 65 Jahre	115	n. e. [60,3; n. b.] 13 (11)	119	n. e. 12 (10)	0,68 [0,30; 1,53]	0,352	
≥ 65 Jahre	103	n. e. [73,9; n. b.] 12 (12)	88	55,3 [55,3; n. b.] 19 (22)	0,30 [0,14; 0,64]	0,001	
FORWARD 1							
< 65 Jahre		k. A. <sup>f</sup>		k. A. <sup>f</sup>			
≥ 65 Jahre		k. A. <sup>f</sup>		k. A. <sup>f</sup>			
Gesamt <sup>g</sup>					Interaktion:	0,028 <sup>h</sup>	
< 65 Jahre					0,66 [0,33; 1,35]	0,260	
≥ 65 Jahre					0,28 [0,14; 0,54]	< 0,001	

Tabelle 18: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal	Mirvetuximab- Soravtansin		Chemotherapie <sup>a</sup>		Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup>		
	Studie Subgruppe	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Dyspnoe (PT, UE)</b>							
Alter							
MIRASOL							
< 65 Jahre	115	n. e. [59,0; n. b.] 12 (10)	119	n. e. 12 (10)	0,62 [0,27; 1,41]	0,254	
≥ 65 Jahre	103	n. e. 5 (5)	88	n. e. 15 (17)	0,21 [0,08; 0,59]	0,001	
FORWARD 1							
< 65 Jahre		k. A. <sup>f</sup>		k. A. <sup>f</sup>			
≥ 65 Jahre		k. A. <sup>f</sup>		k. A. <sup>f</sup>			
Gesamt <sup>g</sup>							
< 65 Jahre					Interaktion: 0,75 [0,37; 1,54]	0,441	
≥ 65 Jahre					0,22 [0,1; 0,52]	< 0,001	
BRCA-Status							
MIRASOL							
positiv	27	n. e. 0 (0)	35	n. e. [14,71; n. b.] 7 (20)	k. A.	0,008	
negativ / unbekannt	191	n. e. 17 (9)	172	n. e. 20 (12)	0,51 [0,26; 0,99]	0,046	
FORWARD 1							
positiv		k. A. <sup>f</sup>		k. A. <sup>f</sup>			
negativ / unbekannt		k. A. <sup>f</sup>		k. A. <sup>f</sup>			
Gesamt <sup>g</sup>							
positiv					Interaktion: 0,06 [0,01; 0,57]	0,002	
negativ / unbekannt					0,58 [0,33; 1,02]	0,060	

Tabelle 18: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal	Mirvetuximab- Soravtansin		Chemotherapie <sup>a</sup>		Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup>	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]  Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Studie Subgruppe						

a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 b. HR und KI basiert auf Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert nach Stratifizierungsvariablen: Anzahl bisheriger Therapielinien (1 oder 2 vs. 3) und Chemotherapie-Option als Kovariablen; für die Metaanalyse zusätzlich Studienindikator  
 c. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test  
 d. eigene Berechnung aus Angaben in Monaten  
 e. nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält  
 f. Studie wurde für Berechnung von gepooltem Interaktionstest berücksichtigt  
 g. Berechnung durch IPD-Metaanalyse (Modell mit festem Effekt)  
 h. Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal BRCA-Status vor. Sowohl für Patientinnen mit positivem BRCA-Status, als auch für Patientinnen mit negativem oder unbekanntem BRCA-Status zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich somit 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. Aufgrund der Unsicherheiten bezüglich der Abgrenzung der Subgruppen durch die fehlenden Angaben zu Patientinnen mit unbekanntem BRCA-Status werden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse im Weiteren nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

## **Nebenwirkungen**

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Es ergibt sich für Patientinnen  $\geq 65$  Jahre ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen  $< 65$  Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen geringeren oder höheren Schaden von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Dyspnoe (UEs)***

Für den Endpunkt Dyspnoe liegt jeweils eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und BRCA-Status vor. Diese Effektmodifikationen sind ohne Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht beurteilbar. Zudem gelten für die Analysen nach BRCA-Status die beschriebenen Limitationen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtpopulation.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [35].

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

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 19).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen**

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen im Dossier keine Informationen zum Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse vor. Aus Modul 5 geht hervor, dass 60,7 % der in der Studie MIRASOL aufgetretenen Ereignisse schwer waren. Entsprechende Angaben für die Teilpopulation der Studie FORWARD 1 fehlen. Bezogen auf die Ereignisse der Studie MIRASOL beträgt der Anteil der schweren UEs in der Metaanalyse bereits mindestens 46 %. Bei vergleichbar hohem Auftreten von schweren UEs in beiden Studien (siehe Tabelle 16) ist davon auszugehen, dass der Anteil an schweren UEs, die in den Endpunkt Abbruch wegen UEs eingehen, in der Metaanalyse über 50 % liegt. Daher wird der Endpunkt der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	71,4–73,3 vs. 49,6–58,0 Wochen <sup>d</sup> HR: 0,67 [0,55; 0,82]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, -OV28, PGIS, FOSI)	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 und -OV28	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	n. e. bzw. 97,3 vs. 30,7–33,7 Wochen <sup>d</sup> HR: 0,51 [0,37; 0,71]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs	31,6–31,9 vs. 9,0–14,1 Wochen <sup>d</sup> HR: 0,52 [0,40; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs		
Alter < 65 Jahre	n. e. bzw. k. A. vs. n. e. bzw. k. A. <sup>d</sup> HR: 0,66 [0,33; 1,35]; p = 0,260	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie <sup>a</sup> Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
≥ 65 Jahre	n. e. bzw. k. A. vs. 55,3 Wochen bzw. k. A. <sup>d</sup> HR: 0,28 [0,14; 0,54]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Augenerkrankungen (UEs)	8,14–9,3 Wochen vs. n. e. <sup>d</sup> HR: 6,73 [4,37; 10,39] HR: 0,15 [0,10; 0,23] <sup>e</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (schwere UEs)	100,7–106,0 Wochen vs. n. e. <sup>d</sup> HR: k. A.; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: erheblich <sup>f</sup>
Pneumonitis (UEs)	n. e. bzw. 84,14 Wochen vs. n. e. <sup>d</sup> HR: 4,62 [1,38; 15,42] HR: 0,22 [0,06; 0,72] <sup>e</sup> ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Dyspnoe (UEs)	n. e. vs. n. e. <sup>d</sup> HR: 0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (UEs)	n. e. vs. n. e. <sup>d</sup> HR: 0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 19: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie<sup>a</sup></b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	134,1 bzw. n. e. vs. 10,3–18,3 Wochen <sup>d</sup> HR: 0,24 [0,17; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Dünndarmobstruktion (SUEs)	n. e. vs. n. e. <sup>d</sup> HR: 0,18 [0,06; 0,56]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. bzw. 34,3 Wochen <sup>d</sup> HR: 0,07 [0,03; 0,15]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Ermüdung (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. bzw. 74,71 Wochen <sup>d</sup> HR: 0,30 [0,12; 0,78]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>o</sub> < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung</p> <p>b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>d. minimale und maximale mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>e. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>f. Der pU legt keine Informationen zum HR (inklusive 95 %-KI) vor. Basierend auf dem p-Wert liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor. In der vorliegenden Datenkonstellation ist bei einem Ereignisanteil von 16 bzw. 14 % (n = 34 [MIRASOL] und n = 11 [FORWARD1]) im Interventionsarm vs. 0 % (n = 0 [MIRASOL] und n = 0 [FORWARD 1]) im Kontrollarm und bei sich zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf deutlich trennenden Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 13 und Abbildung 14) wird das Ausmaß als erheblich eingeschätzt.</p> <p>g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MW: Mittelwert; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich zu Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup>

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</li> </ul>	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dyspnoe (UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Stomatitis (UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> <li>▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pneumonitis: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ schwere UEs: Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Abbruch wegen UEs                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Alter (≥ 65 Jahre): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul> </li> <li>▪ Dünndarmobstruktion (SUEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> <li>▪ Ermüdung (schwere UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul>	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augenerkrankungen (abgebildet in UEs und schweren UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich</li> </ul>
Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
a. unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der vorliegenden Nutzenbewertung können basierend auf den Studien MIRASOL und FORWARD 1 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 (siehe Abschnitt I 3.2).

### **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 als 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 $\alpha$ -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale 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 $\alpha$ -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale 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 21 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Mirvetuximab-Soravtansin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 21: Mirvetuximab-Soravtansin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem <sup>b</sup> , high-grade serösem epithelalem Ovarialkarzinom <sup>c</sup> , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ pegyliertes liposomales Doxorubicin (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen<sup>d</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan eine geeignete Therapie darstellt: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen<sup>e, f</sup></li> <li>▪ Patientinnen, für die eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab eine geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<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 <math>\geq</math> 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; FR<math>\alpha</math>: Folatrezeptor alpha; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen des vorliegenden Anwendungsgebiets unabhängig von der Eignung einer Kombinationstherapie mit Bevacizumab einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

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

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. ImmunoGen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression; study IMG853-0416; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2026.
3. ImmunoGen. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression; study IMG853-0416; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
4. ClinicalTrials.gov. NCT04209855 – Titel: MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression [online]. 2025 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04209855>.
5. Eu CTR. 2019-003509-80 – Titel: MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers with High Folate Receptor-Alpha Expression [online]. 0000 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003509-80>.
6. Ctis. 2024-516111-25-00 – Titel: MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers with High Folate Receptor-Alpha Expression [online]. 2020 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516111-25-00>.
7. European Medicines Agency. Assessment report: Elahere. International non-proprietary name: mirvetuximab soravtansine. Procedure No. EMEA/H/C/005036/0000 [online]. 2024. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE et al. Mirvetuximab Soravtansine in FRalpha-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med 2023; 389(23): 2162-2174. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR $\alpha$ -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien) [online]. 2025 [Zugriff: 09.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1155/>.
10. ImmunoGen. A Randomized, Open-label Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Women with Folate Receptor  $\alpha$ -positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer; study IMGN853-0403; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2026.
11. ImmunoGen. A Randomized, Open-label Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Women with Folate Receptor  $\alpha$ -positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer; study IMGN853-0403; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
12. ClinicalTrials.gov. NCT02631876 – Titel: FORWARD I: A Randomized, Open Label Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With Folate Receptor Alpha Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer [online]. 2020 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02631876>.
13. Eu CTR. 2015-004060-11 – Titel: FORWARD1: A Randomized, Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Adults with Folate Receptor Alpha positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Primary Fallopian Tube Cancer [online]. 0000 [Zugriff: 17.11.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004060-11>.
14. Moore KN, Oza AM, Colombo N et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol* 2021; 32(6): 757-765. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.017>.
15. AbbVie Deutschland. Fachinformation Elahere 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2025.
16. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml (Doxorubicin-Hydrochlorid) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2023.
17. Hexal. Fachinformation Topotecan Hexal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli. 2024.

18. Teva. Paclitaxel-GRY 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2024 [Zugriff: 20.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Moore KN, Oza AM, Colombo N et al. FORWARD I (GOG 3011): A Phase III study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRa)-targeting antibody-drug conjugate, versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer. Presented at: 2019 European Society for Medical Oncology Congress: September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract 4093. 2019.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren [online]. 2026 [Zugriff: 09.03.2026]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom>.
21. Roche Registration. Fachinformation Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2025.
22. AbbVie Deutschland. Orientierende Recherche nach Dosierungsempfehlungen für Topotecan, Paclitaxel und pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) in der Behandlung des platin-resistenten Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms. 2025.
23. AbbVie Deutschland. Systematische Literaturrecherche zur Vergleichbarkeit alternativer Topotecan-Dosierungen in der Behandlung des platin-resistenten Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms. 2025.
24. Smaragd. Sonderauswertung Datenstand 31.12.2024. iOMEDICO AG. 2025.
25. Busse A, Denkert C, Harter P et al. Onkopedia: Leitlinie Ovarialkarzinom. Stand: Juli. 2023.
26. González-Martín A, Harter P, Leary A et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34(10): 833-848. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.07.011>.
27. González-Martín A, Ledermann JA. ESMO Clinical Practice Guideline Express Update on the management of epithelial ovarian cancer. *ESMO Open* 2026; 11(2). <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.106032>
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3. 2025.
29. Busse A, Denkert C, Harter P et al. Ovarialkarzinom; Medikamentöse Tumorthherapie [online]. 2023 [Zugriff: 03.03.2026].

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. Mirvetuximab-Soravtansin (D-1131). Stenografisches Wortprotokoll. 22. April [online]. 2025. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1155/2025-04-22\\_Wortprotokoll\\_Mirvetuximab-Soravtansin\\_D-1131.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1155/2025-04-22_Wortprotokoll_Mirvetuximab-Soravtansin_D-1131.pdf).
31. Beckmann L, Skipka G, Schulz A. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part I); Firth correction for Cox models in the case of zero events; 5th Conference of the Central European Network (CEN) [online]. 2023 [Zugriff: 26.03.2026]. URL: <https://cen2023.github.io/home/data/ConferenceBook%201.1.pdf>.
32. Schulz A, Skipka G, Beckmann L. Evaluation of adverse events in early benefit assessment (Part II): current and possible future strategies for time to event analyses and zero events; 68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS) [online]. 2023 [Zugriff: 26.03.2026]. URL: <https://www.egms.de/static/en/meetings/gmds2023/23gmds079.shtml>.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Urothelkarzinom Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-34\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-34_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
34. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics* 2001; 57(1): 114-119. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2001.00114.x>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 07.01.2026]. URL: [https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden\\_V8.0](https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Mirvetuximab Soravtansin**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
mirvetuximab soravtansine OR IMGN-853 [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(mirvetuximab soravtansine*) OR IMGN-853 OR IMGN853 OR (IMGN 853)

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
mirvetuximab soravtansine, IMGN-853, IMGN853 [Contain any of these terms]

## I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

### I Anhang B.1 Mortalität

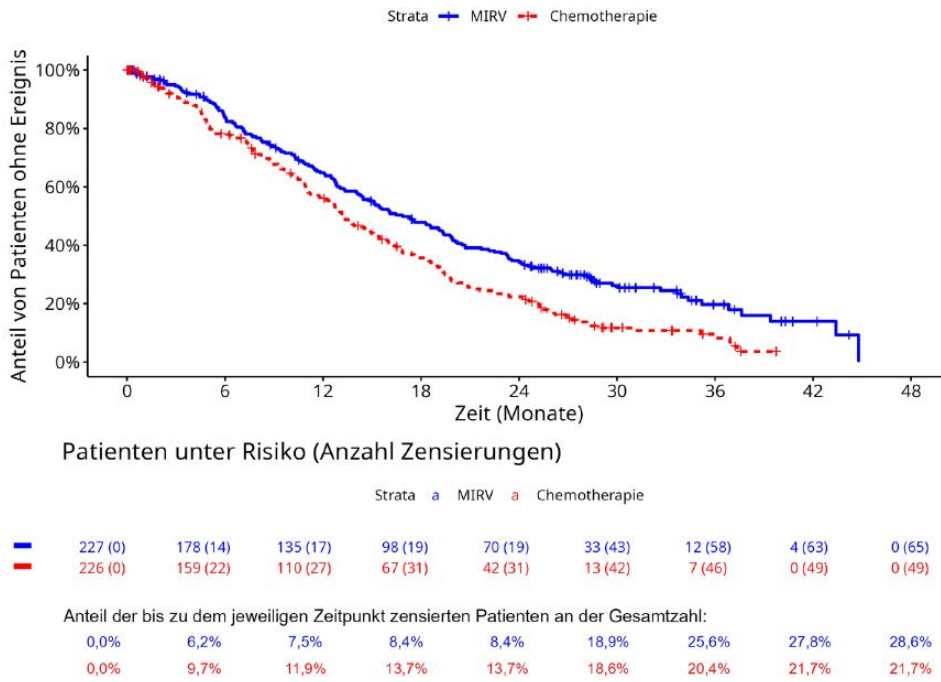


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie MIRASOL

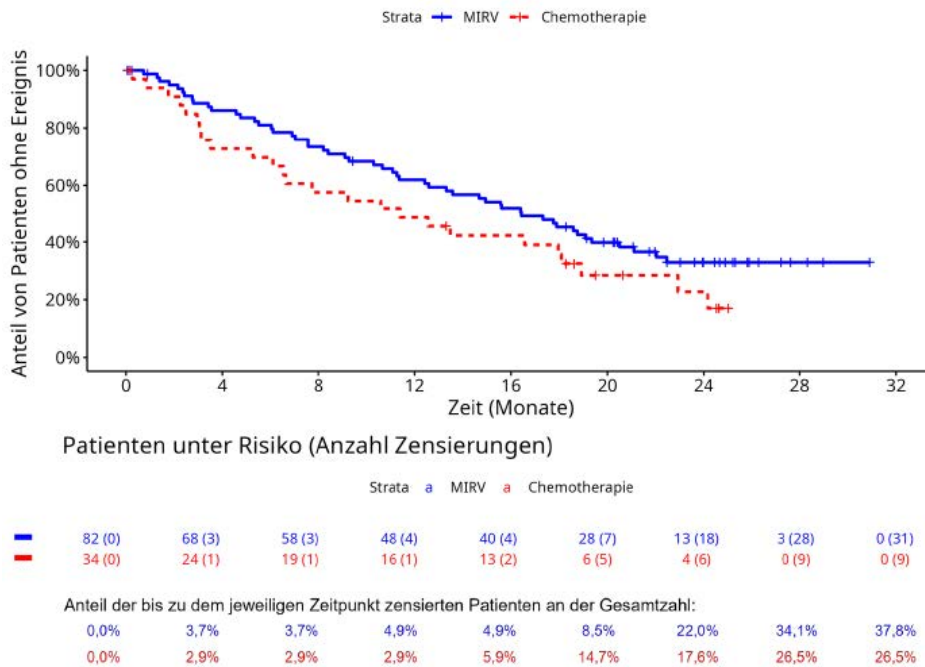


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)



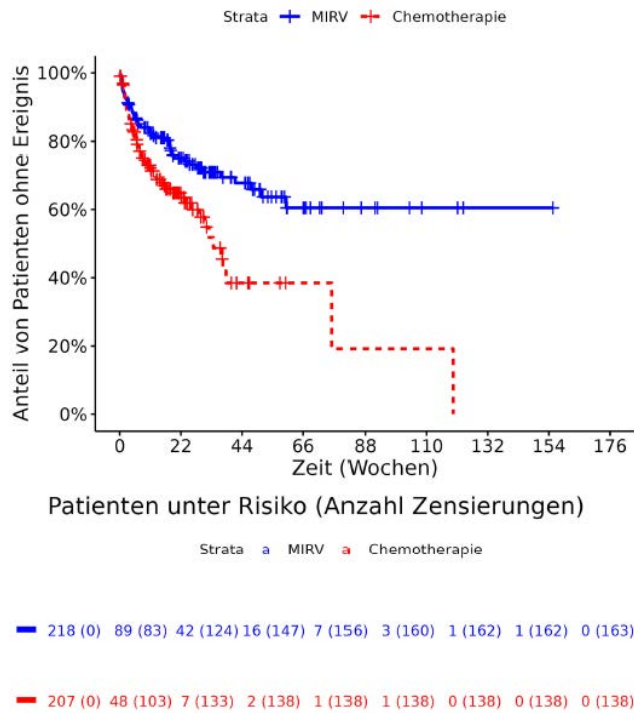


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie MIRASOL

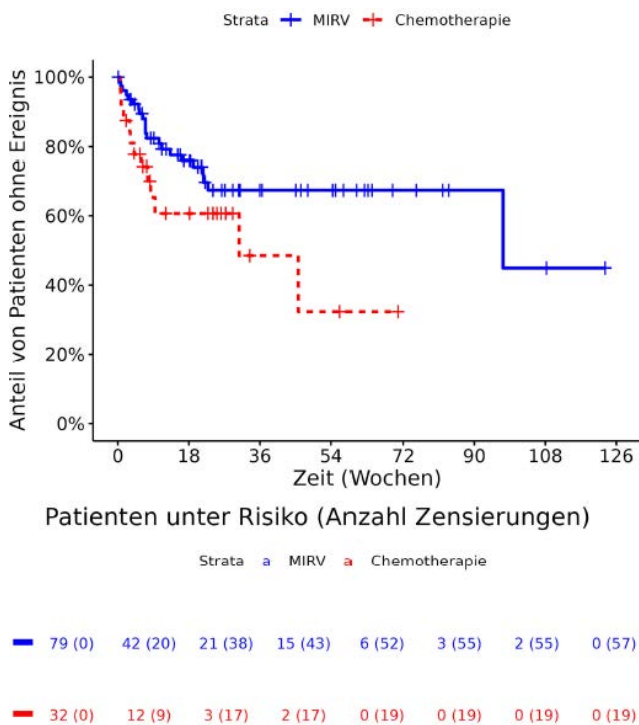
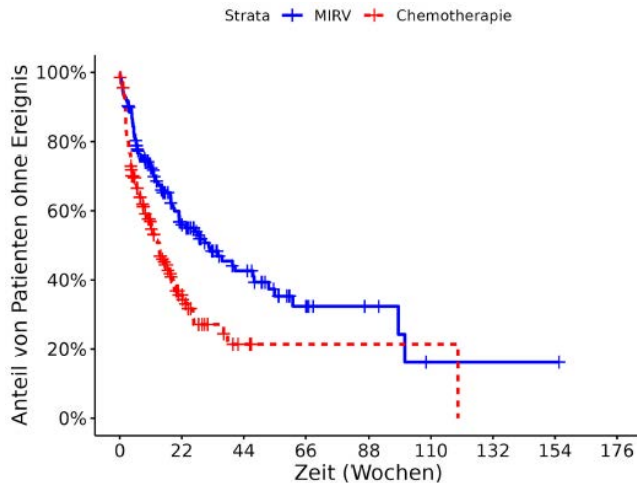


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensierungen)

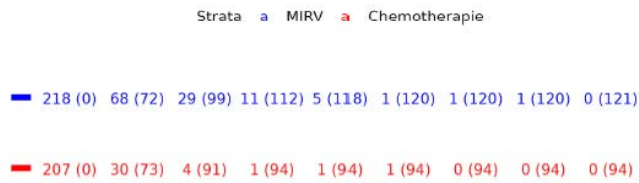
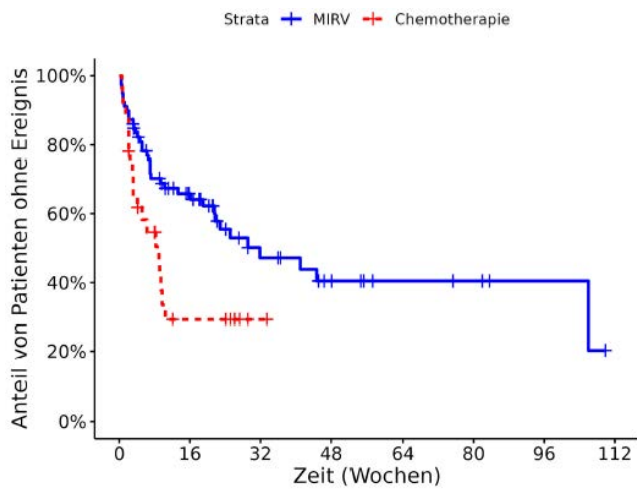


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie MIRASOL



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensierungen)



Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

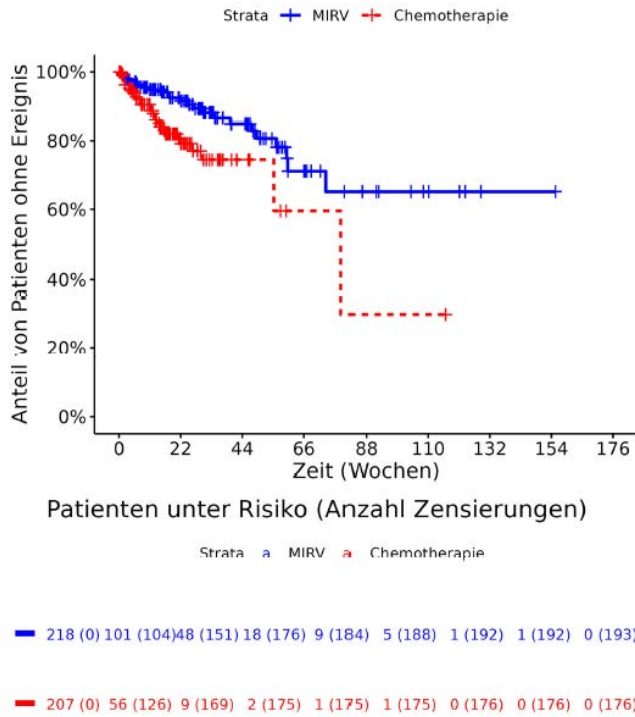


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie MIRASOL

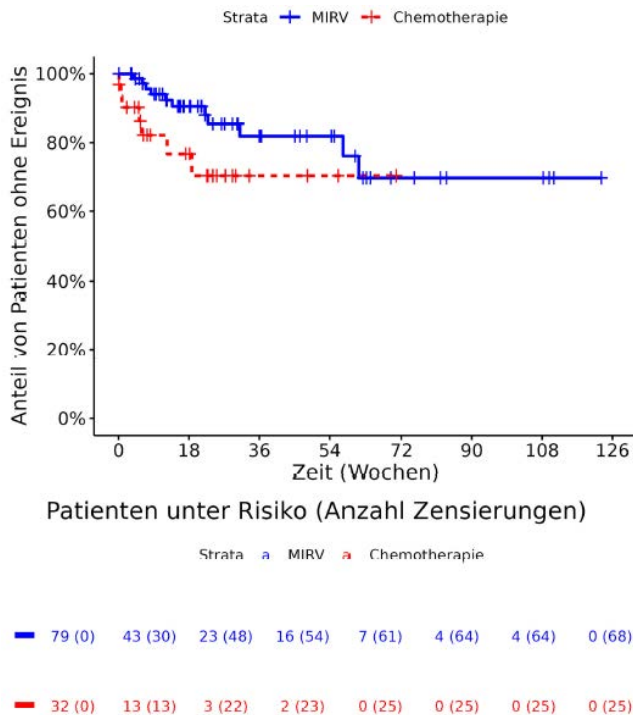
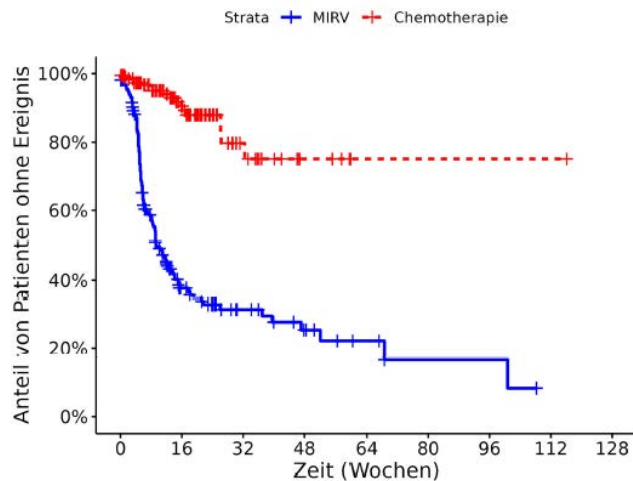


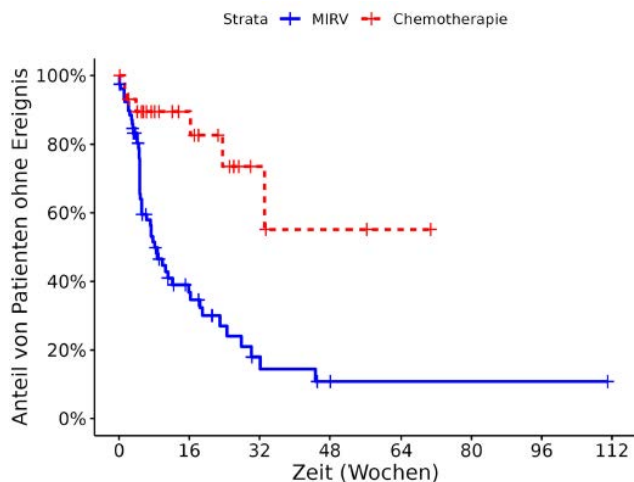
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensurierungen)

Strata	a	MIRV	a	Chemotherapie
—	218 (0)	40 (65)	19 (80)	10 (86)
		5 (90)	2 (92)	2 (92)
		0 (93)	0 (93)	
—	207 (0)	72 (123)	17 (173)	4 (185)
		1 (188)	1 (188)	1 (188)
		1 (188)	1 (188)	0 (189)

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Studie MIRASOL



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensurierungen)

Strata	a	MIRV	a	Chemotherapie
—	79 (0)	17 (20)	5 (25)	2 (26)
		1 (27)	1 (27)	1 (27)
		0 (28)	0 (28)	
—	32 (0)	13 (16)	4 (23)	2 (24)
		1 (25)	0 (26)	0 (26)
		0 (26)	0 (26)	0 (26)

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

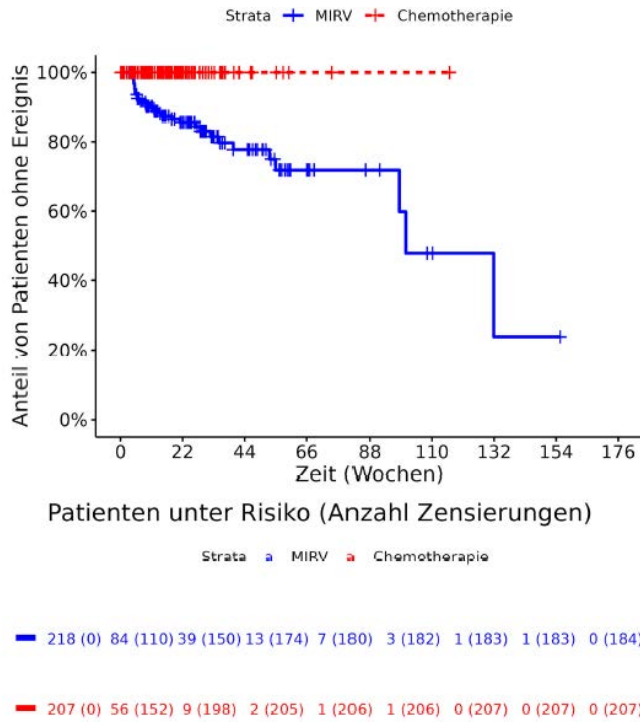


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Studie MIRASOL

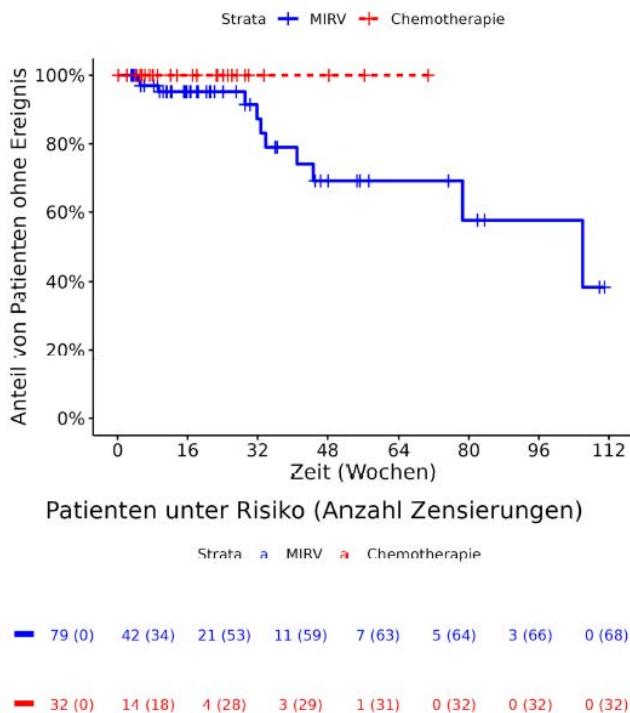


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

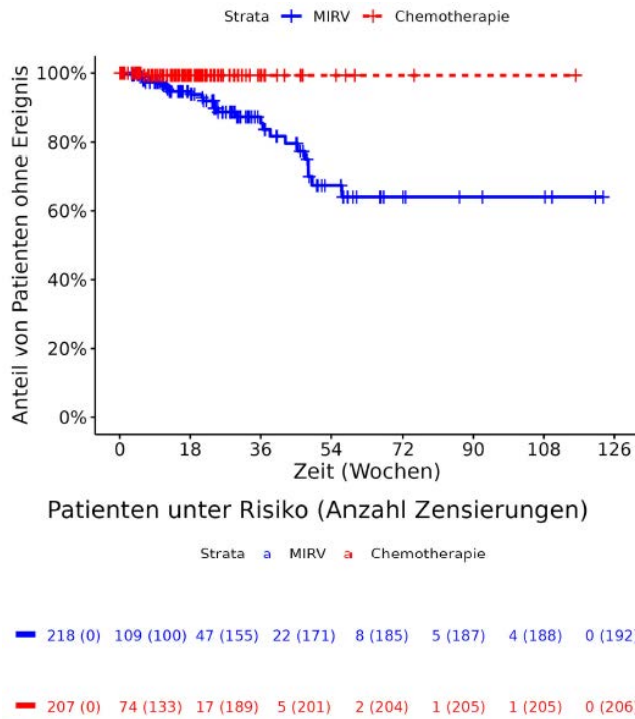


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (PTs, UEs), Studie MIRASOL

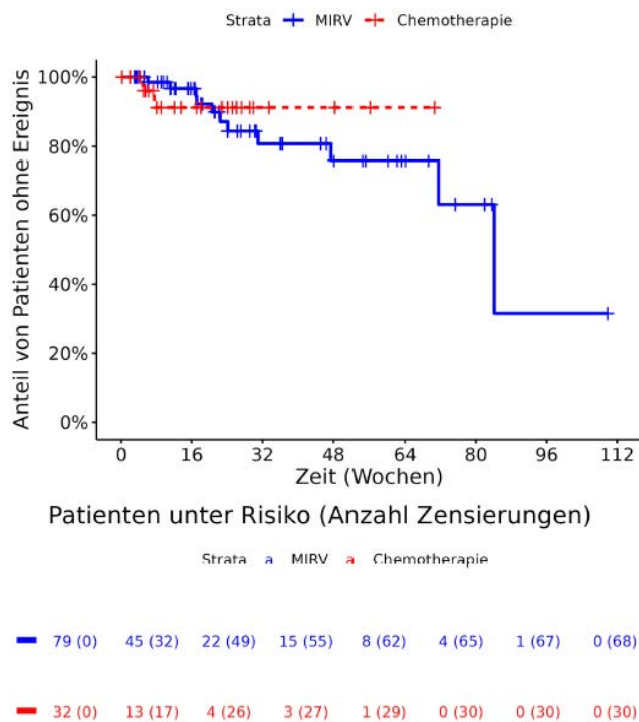


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Pneumonitis (PTs, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

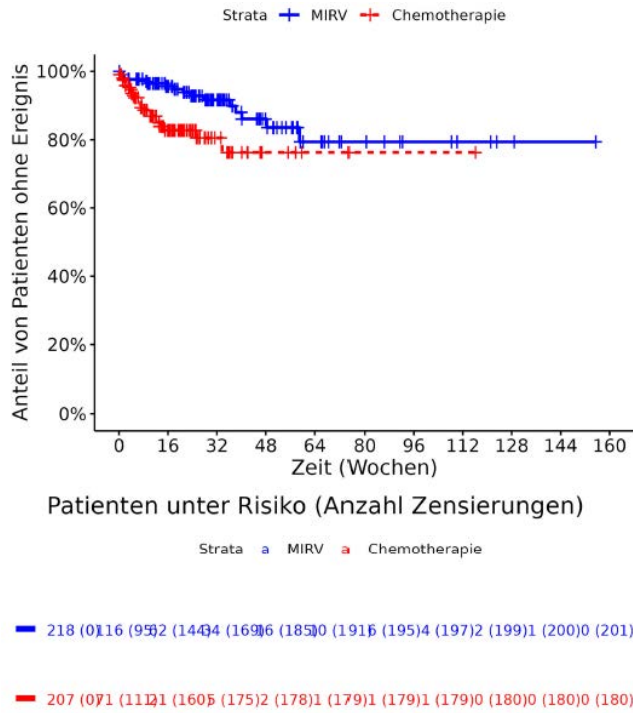


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Studie MIRASOL

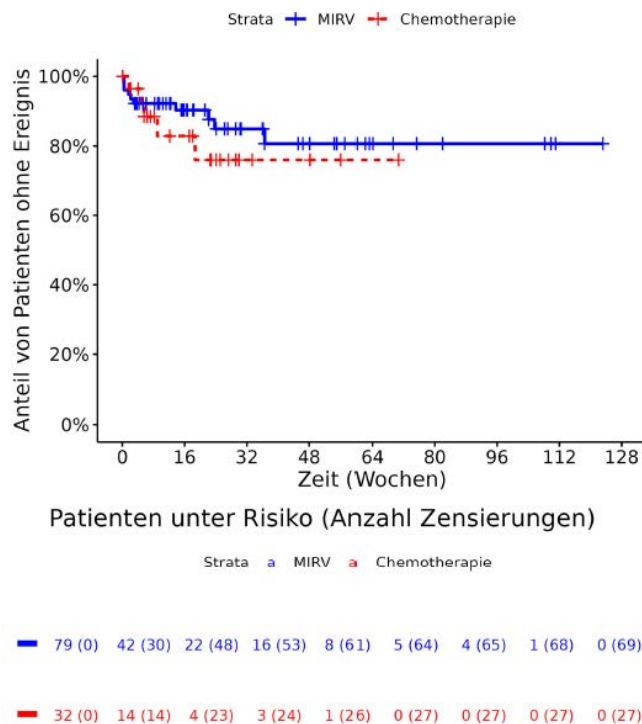


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

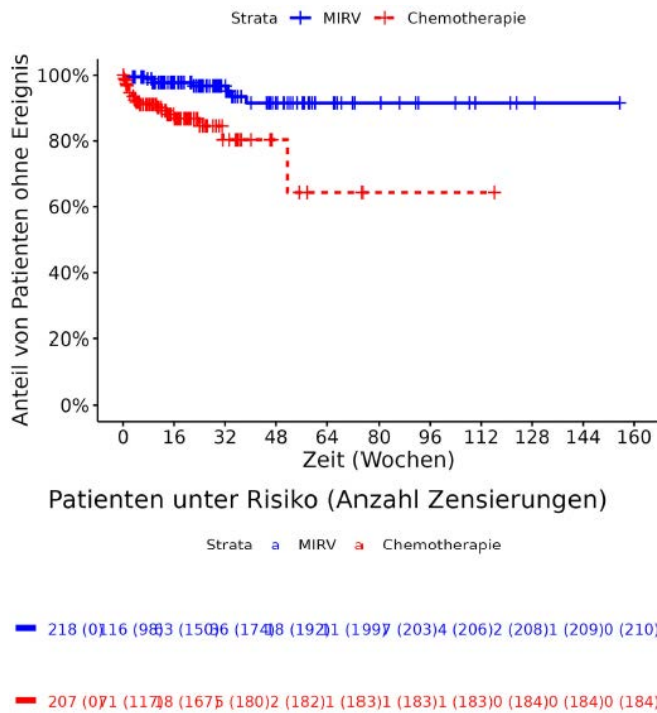


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Studie MIRASOL

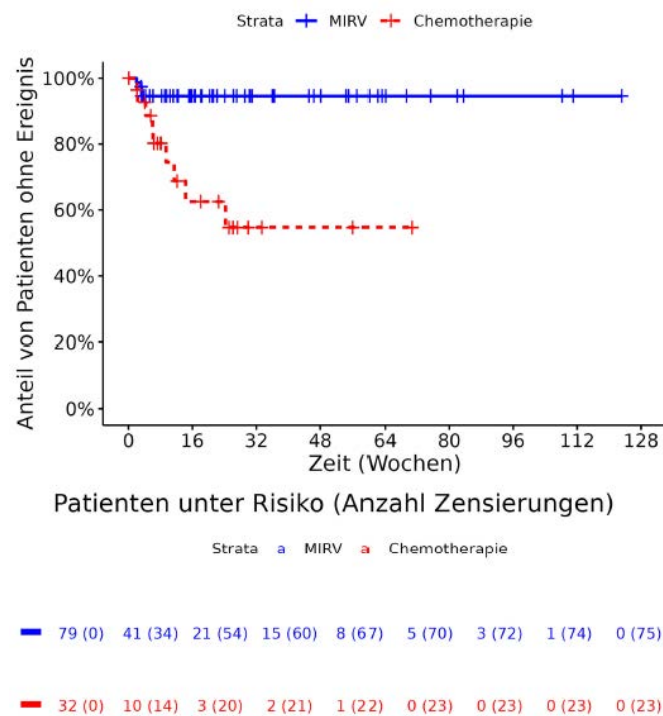
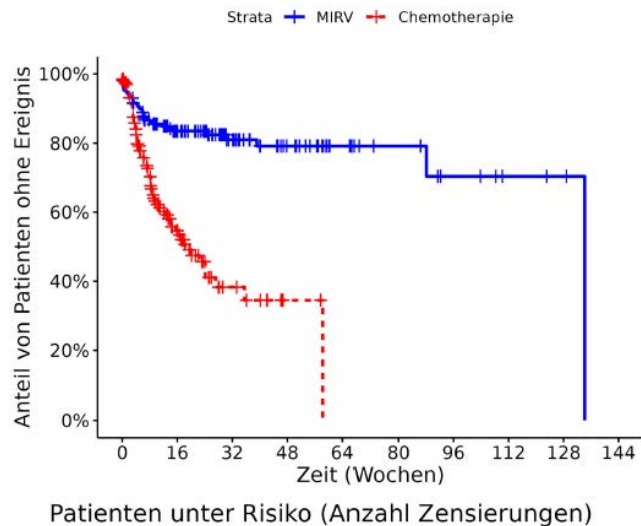


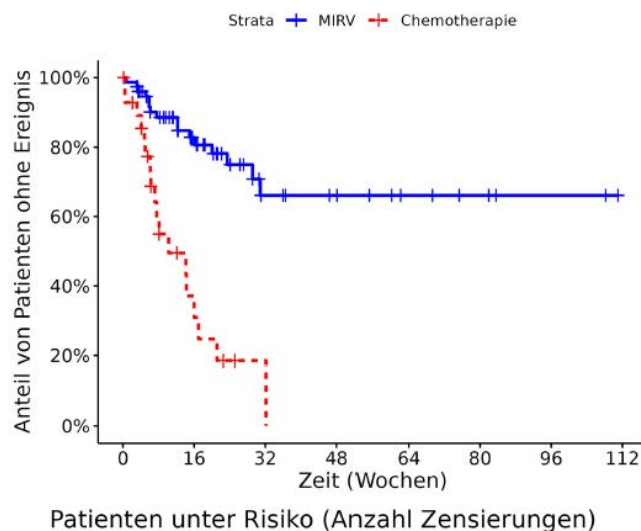
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)



218 (0) 105 (82) 55 (129) 2 (151) 16 (167) 11 (173) 6 (176) 3 (179) 2 (180) 0 (181)

207 (0) 45 (97) 11 (122) 2 (130) 0 (131) 0 (131) 0 (131) 0 (131) 0 (131) 0 (131)

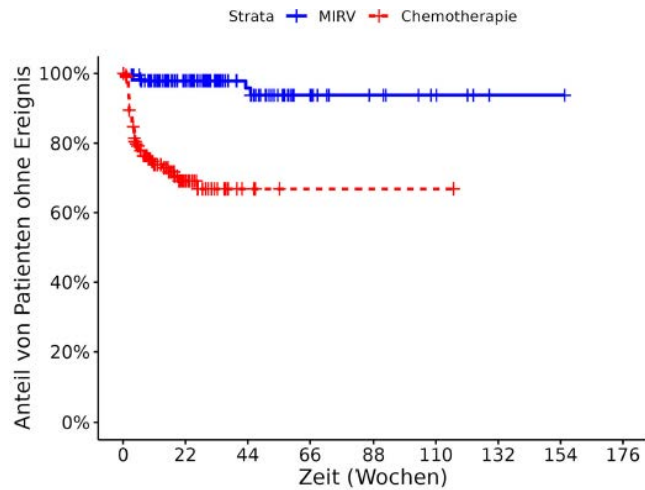
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie MIRASOL



79 (0) 38 (30) 13 (50) 10 (53) 6 (57) 4 (59) 2 (61) 0 (63)

32 (0) 6 (12) 1 (14) 0 (14) 0 (14) 0 (14) 0 (14) 0 (14)

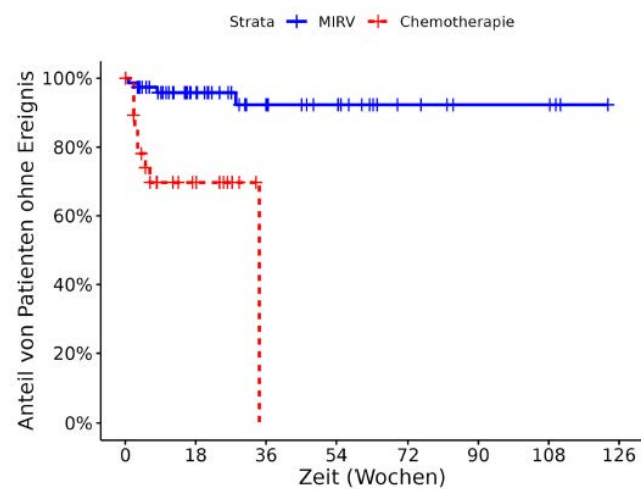
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensierungen)

Strata	MIRV	Chemotherapie
■	218 (0) 97 (117) 47 (166) 17 (195) 9 (203) 5 (207) 1 (211) 1 (211) 0 (212)	207 (0) 42 (116) 5 (151) 1 (155) 1 (155) 1 (155) 0 (156) 0 (156) 0 (156)

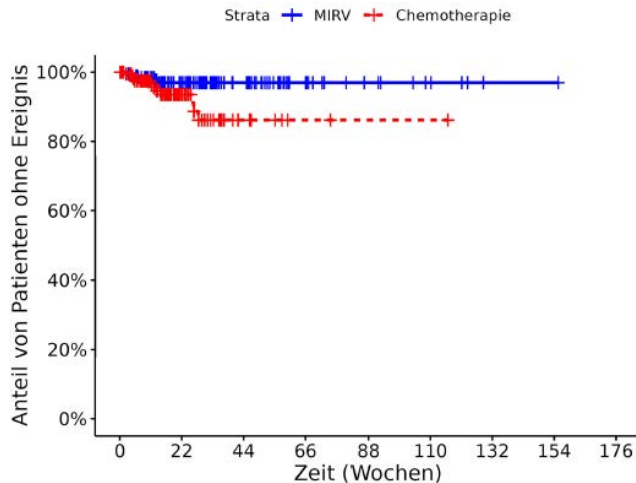
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Studie MIRASOL



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensierungen)

Strata	MIRV	Chemotherapie
■	79 (0) 43 (33) 23 (53) 16 (59) 7 (68) 4 (71) 4 (71) 0 (75)	32 (0) 8 (16) 0 (23) 0 (23) 0 (23) 0 (23) 0 (23) 0 (23)

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensurierungen)

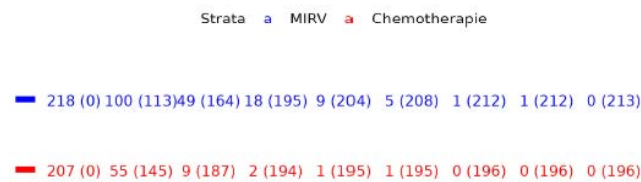
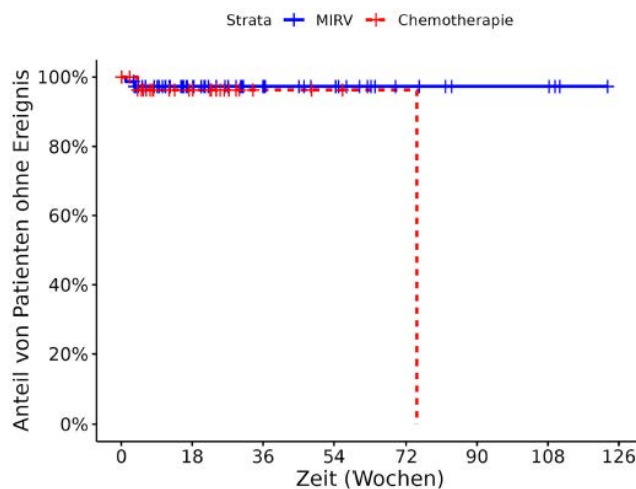


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs), Studie MIRASOL



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensurierungen)



Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ermüdung (PT, schwere UEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

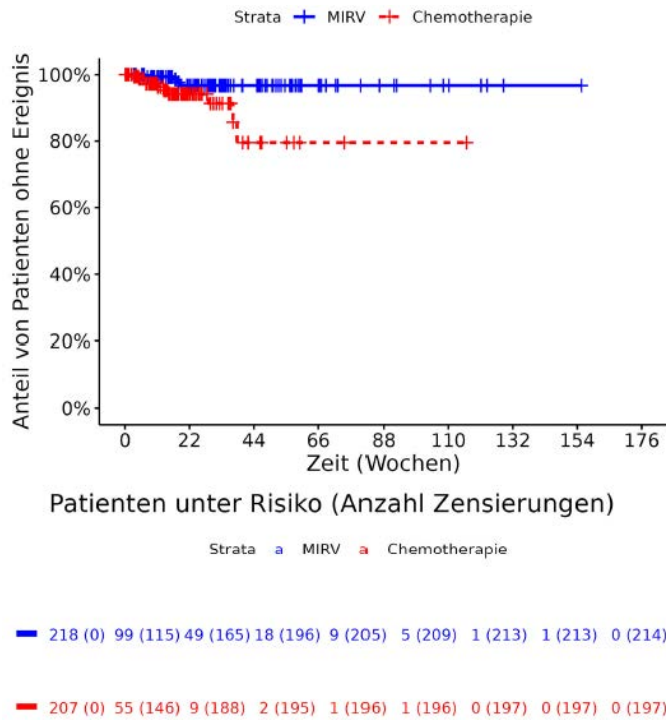


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dünndarmobstruktion (PT, SUEs), Studie MIRASOL

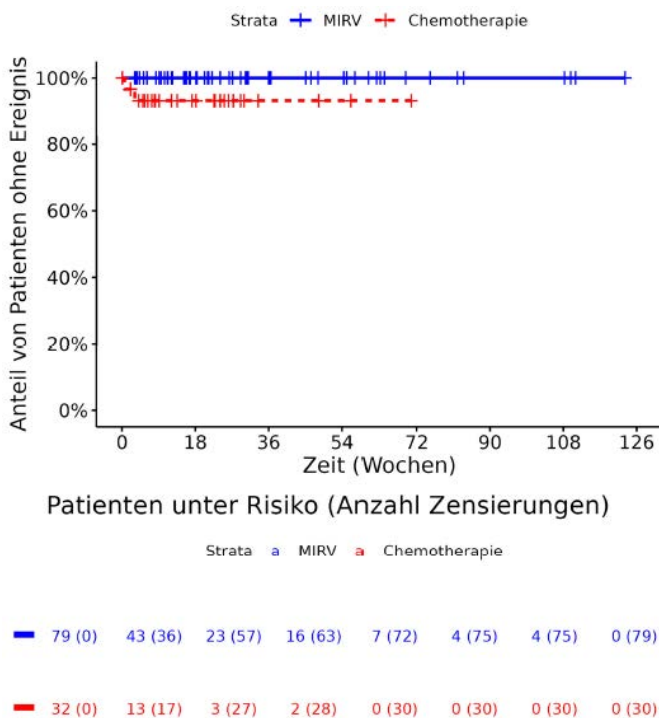


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dünndarmobstruktion (PT, SUEs), Studie FORWARD 1 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

## I Anhang B.3 Subgruppenanalysen

### I Anhang B.3.1 Mortalität

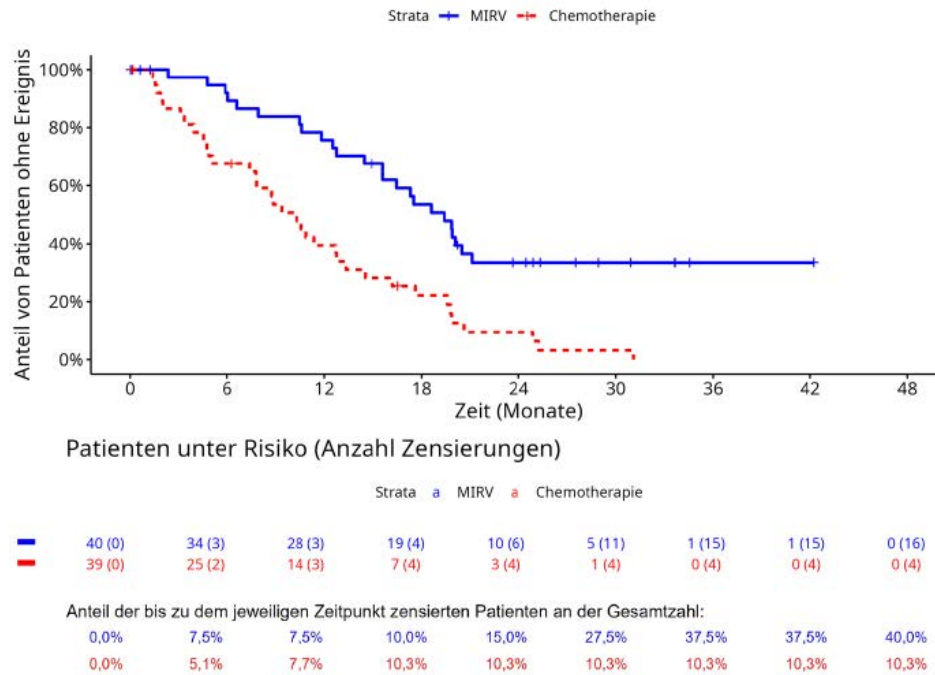


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Metaanalyse; Subgruppe BRCA-Status positiv

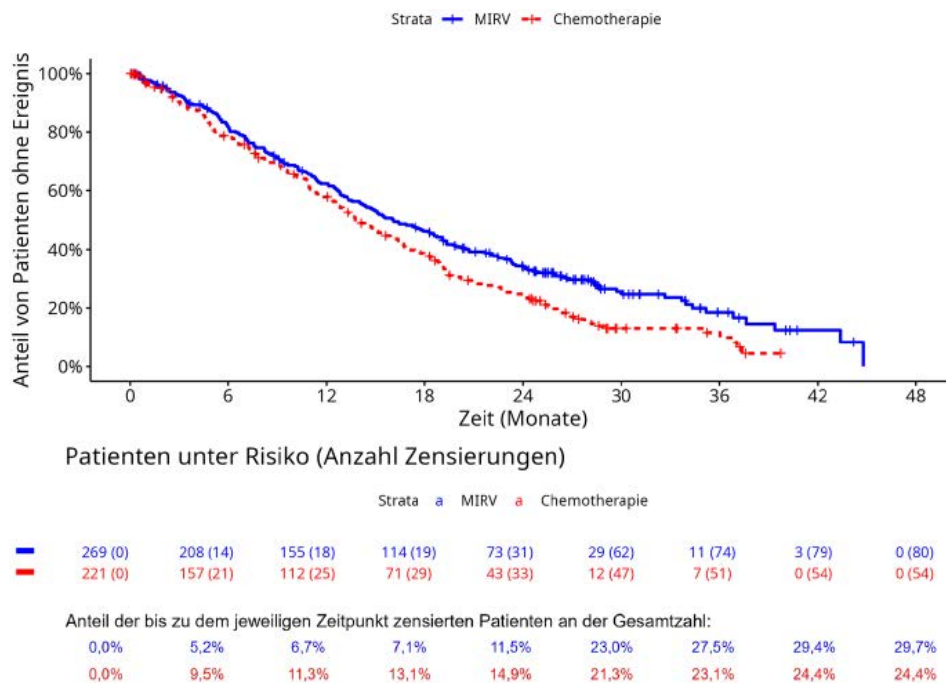


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Metaanalyse; Subgruppe BRCA-Status negativ / unbekannt

### I Anhang B.3.2 Nebenwirkungen

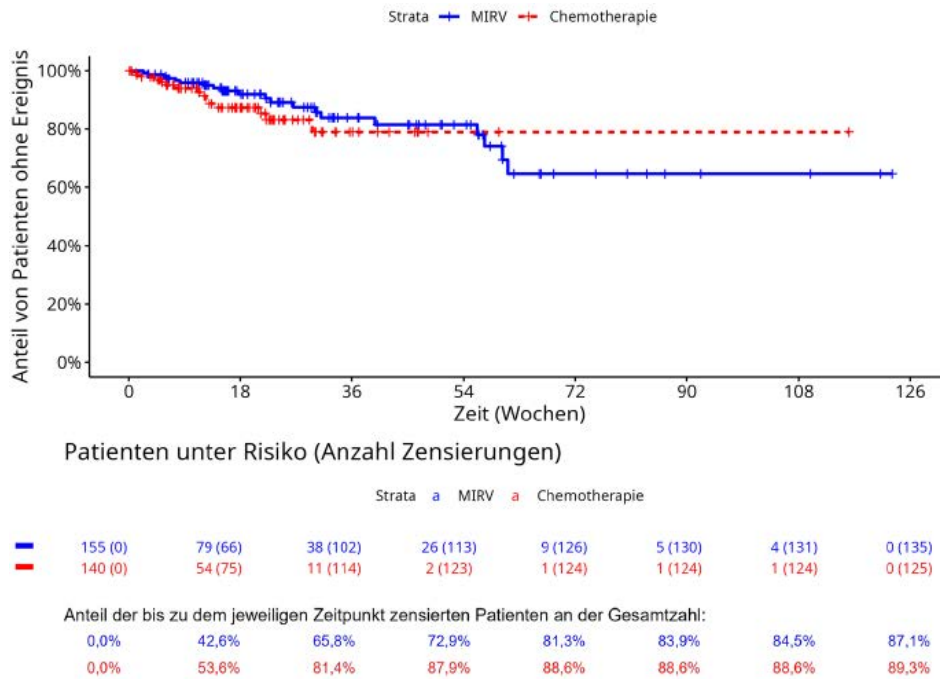


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Metaanalyse; Subgruppe < 65 Jahre

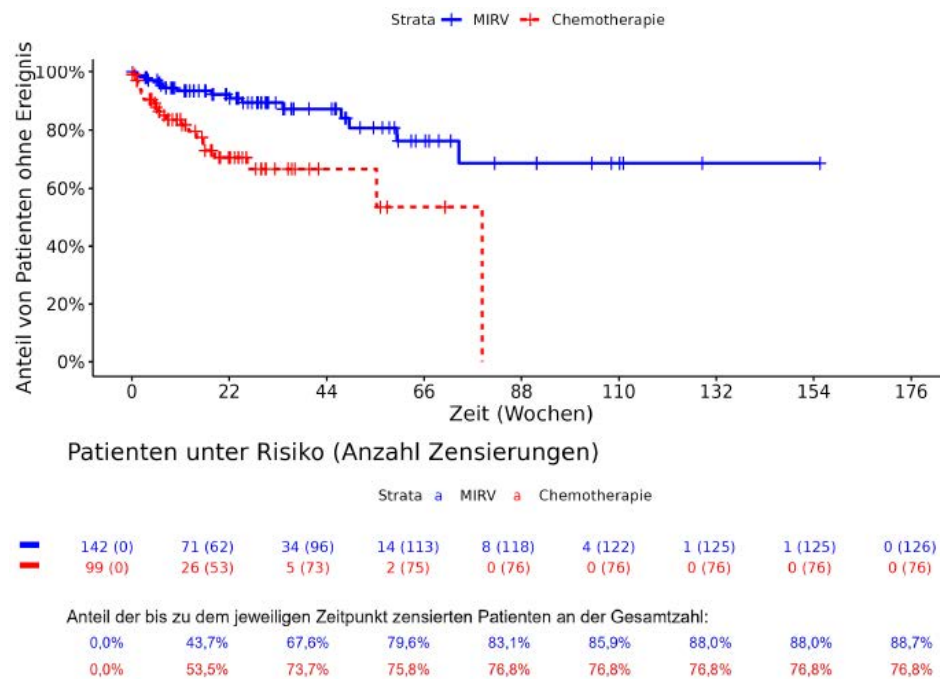
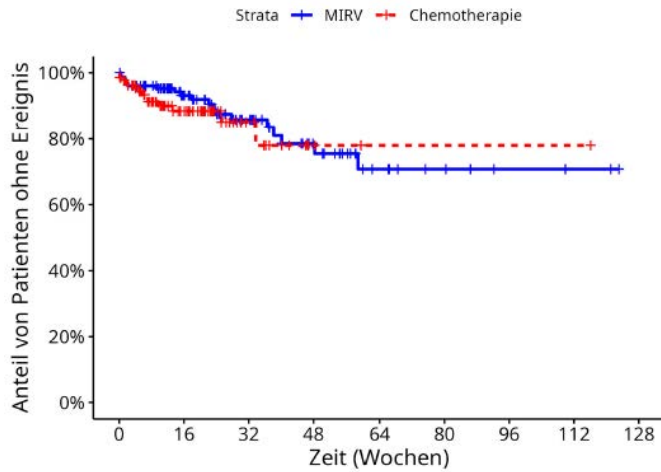


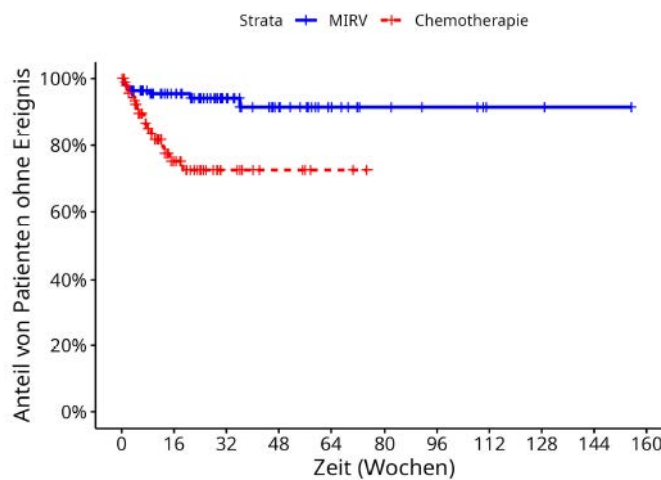
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Metaanalyse; Subgruppe ≥ 65 Jahre



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensierungen)

Strata	MIRV	Chemotherapie
155 (0)	80 (67)	43 (98)
26 (112)	11 (125)	7 (129)
4 (132)	3 (133)	0 (136)
140 (0)	54 (74)	15 (112)
3 (123)	1 (125)	1 (125)
1 (125)	1 (125)	1 (125)
1 (125)	1 (125)	0 (126)

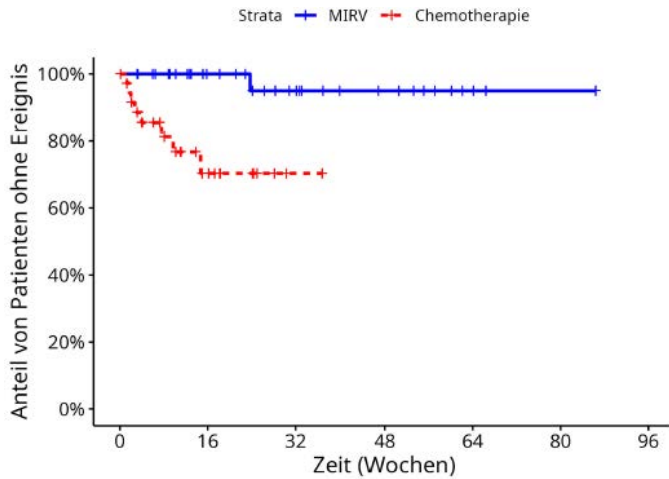
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Metaanalyse; Subgruppe < 65 Jahre



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensierungen)

Strata	MIRV	Chemotherapie
142 (0)	78 (58)	41 (94)
24 (110)	13 (121)	8 (126)
6 (128)	2 (132)	2 (132)
2 (132)	2 (132)	1 (133)
0 (134)	0 (134)	0 (134)
99 (0)	31 (51)	10 (71)
5 (76)	2 (79)	0 (81)
0 (81)	0 (81)	0 (81)
0 (81)	0 (81)	0 (81)
0 (81)	0 (81)	0 (81)
0 (81)	0 (81)	0 (81)

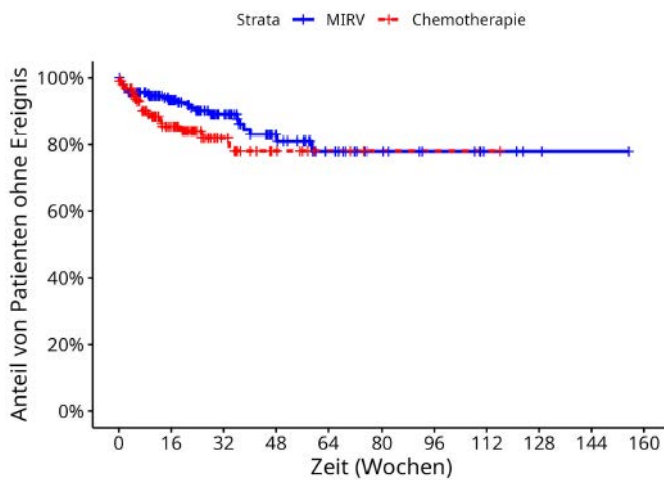
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Metaanalyse; Subgruppe ≥ 65 Jahre



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensierungen)

Strata	0	15	30	45	60	75	90
MIRV	38 (0)	23 (15)	15 (22)	9 (28)	3 (34)	1 (36)	0 (37)
Chemotherapie	37 (0)	10 (19)	1 (28)	0 (29)	0 (29)	0 (29)	0 (29)

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Metaanalyse; Subgruppe BRCA-Status positiv



Patienten unter Risiko (Anzahl Zensierungen)

Strata	0	15	30	45	60	75	90	105	120	135	150
MIRV	259 (0)	135 (110)	69 (170)	41 (194)	21 (212)	14 (219)	10 (223)	5 (228)	2 (231)	1 (232)	0 (233)
Chemotherapie	202 (0)	75 (106)	24 (155)	8 (170)	3 (175)	1 (177)	1 (177)	1 (177)	0 (178)	0 (178)	0 (178)

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (PT, UEs), Metaanalyse; Subgruppe BRCA-Status negativ / unbekannt

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) die Ereignisanteile der SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie MIRASOL) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>
	N = 218	N = 207
<b>Gesamtrate UEs</b>	211 (97)	194 (94)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	69 (32)	57 (28)
COVID-19	15 (7)	11 (5)
Harnwegsinfektion	17 (8)	17 (8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	49 (22)	105 (51)
Anämie	21 (10)	71 (34)
Leukopenie	3 (1)	11 (5)
Neutropenie	25 (11)	60 (29)
Thrombozytopenie	18 (8)	34 (16)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75 (34)	76 (37)
Appetit vermindert	39 (18)	28 (14)
Hypokaliämie	14 (6)	15 (7)
Hypomagnesiämie	10 (5)	18 (9)
Psychiatrische Erkrankungen	26 (12)	13 (6)
Schlaflosigkeit	12 (6)	6 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	117 (54)	70 (34)
Dysgeusie	12 (6)	10 (5)
Kopfschmerzen	31 (14)	20 (10)
Periphere Neuropathie	48 (22)	30 (14)
Parästhesie	11 (5)	1 (0,5)
Periphere sensorische Neuropathie	21 (10)	12 (6)
Augenerkrankungen	125 (57)	18 (9)
Katarakt	37 (17)	1 (0,5)
Trockenes Auge	64 (29)	5 (2)
Augenschmerzen	21 (10)	1 (0,5)
Keratitis	11 (5)	0 (0)
Keratopathie	72 (33)	0 (0)
Photophobie	42 (19)	1 (0,5)
Sehen verschwommen	94 (43)	5 (2)
Sehschärfe vermindert	29 (13)	0 (0)
Mouches volantes	12 (6)	2 (1)
Herzerkrankungen	8 (4)	13 (6)
Gefäßerkrankungen	27 (12)	22 (11)
Hypertonie	12 (6)	8 (4)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie MIRASOL) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>
	N = 218	N = 207
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68 (31)	60 (29)
Husten	23 (11)	14 (7)
Dyspnoe	17 (8)	27 (13)
Epistaxis	4 (2)	19 (9)
Pneumonitis	17 (8)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	156 (72)	139 (67)
Bauch aufgetrieben	14 (6)	11 (5)
Abdominalschmerz	68 (31)	32 (15)
Schmerzen Oberbauch	12 (6)	12 (6)
Aszites	9 (4)	11 (5)
Obstipation	59 (27)	40 (19)
Diarrhö	63 (29)	37 (18)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	12 (6)	6 (3)
Übelkeit	58 (27)	60 (29)
Dünndarmobstruktion	4 (2)	10 (5)
Stomatitis	8 (4)	23 (11)
Erbrechen	39 (18)	37 (18)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (6)	4 (2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	37 (17)	76 (37)
Alopezie	3 (1)	29 (14)
Trockene Haut	2 (1)	16 (8)
Nagelerkrankungen	2 (1)	11 (5)
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	1 (0,5)	11 (5)
Ausschlag	7 (3)	10 (5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	76 (35)	51 (25)
Arthralgie	34 (16)	11 (5)
Rückenschmerzen	21 (10)	17 (8)
Myalgie	21 (10)	7 (3)
Schmerz in einer Extremität	13 (6)	11 (5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (9)	13 (6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	11 (5)	16 (8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	123 (56)	116 (56)
Asthenie	42 (19)	36 (17)
Ermüdung	66 (30)	52 (25)
Ödem peripher	11 (5)	18 (9)
Fieber	14 (6)	13 (6)

Tabelle 22: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie MIRASOL) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 218	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 207
Untersuchungen	65 (30)	48 (23)
Alaninaminotransferase erhöht	20 (9)	9 (4)
Aspartataminotransferase erhöht	25 (11)	9 (4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (5)	4 (2)
Gewicht erniedrigt	21 (10)	7 (3)
Leukozytenzahl erniedrigt	6 (3)	17 (8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (13)	20 (10)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  
 b. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie MIRASOL)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 218	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 207
<b>Gesamtrate SUEs</b>	55 (25)	69 (33)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (5)	14 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (6)	6 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (11)	27 (13)
Dünndarmobstruktion	4 (2)	10 (5)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  
 b. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung  
 c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie MIRASOL)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 218	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 207
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	97 (44)	113 (55)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (6)	13 (6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (3)	51 (25)
Anämie	2 (1)	21 (10)
Neutropenie	2 (1)	36 (17)
Thrombozytopenie	2 (1)	13 (6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (4)	10 (5)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (5)	9 (4)
Augenerkrankungen	34 (16)	0 (0)
Katarakt	11 (5)	0 (0)
Keratopathie	21 (10)	0 (0)
Sehen verschwommen	18 (8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (5)	8 (4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	30 (14)	31 (15)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (5)	22 (11)
Ermüdung	5 (2)	11 (5)
Untersuchungen	6 (3)	17 (8)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	10 (5)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (Studie MIRASOL) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab- Soravtansin N = 218	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 207
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	25 (11)	31 (15)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	3 (1)
Bakterämie	0 (0)	1 (0,5)
Septischer Schock	0 (0)	2 (1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1)	5 (2)
Anämie	0 (0)	1 (0,5)
Febrile Neutropenie	0 (0)	1 (0,5)
Neutropenie	1 (0,5)	2 (1)
Thrombozytopenie	1 (0,5)	4 (2)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (0,5)
Überempfindlichkeit	0 (0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (1)
Hypalbuminämie	0 (0)	1 (0,5)
Hypokaliämie	0 (0)	1 (0,5)
Hypomagnesiämie	0 (0)	1 (0,5)
Hyponatriämie	0 (0)	1 (0,5)
Hypophosphatämie	0 (0)	2 (1)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (2)	6 (3)
Apoplektischer Insult	0 (0)	1 (0,5)
Ischämischer Schlaganfall	1 (0,5)	0 (0)
Periphere Neuropathie	0 (0)	4 (2)
Neurotoxizität	1 (0,5)	1 (0,5)
Periphere sensomotorische Neuropathie	1 (0,5)	0 (0)
Periphere sensorische Neuropathie	0 (0)	1 (0,5)
Polyneuropathie	1 (0,5)	0 (0)
Tremor	1 (0,5)	0 (0)
Augenerkrankungen	5 (2)	0 (0)
Mikrozysten des Kornealepithels	1 (0,5)	0 (0)
Trockenes Auge	1 (0,5)	0 (0)
Keratopathie	2 (1)	0 (0)
Photophobie	1 (0,5)	0 (0)
Sehen verschwommen	4 (2)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,5)	1 (0,5)
Kardiopulmonales Versagen	1 (0,5)	0 (0)
Koronare Herzerkrankung	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (Studie MIRASOL) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab- Soravtansin N = 218	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 207
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (6)	6 (3)
Akutes Atemnotsyndrom	0 (0)	1 (0,5)
Dyspnoe	1 (0,5)	1 (0,5)
Belastungsdyspnö	0 (0)	1 (0,5)
Organisierende Pneumonie	1 (0,5)	0 (0)
Pleuraerguss	2 (1)	1 (0,5)
Pneumonitis	7 (3)	0 (0)
Pulmonale Embolie	0 (0)	1 (0,5)
Lungenödem	0 (0)	1 (0,5)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1)	8 (4)
Abdominalschmerz	0 (0)	2 (1)
Kolitis	1 (0,5)	0 (0)
Diarrhö	1 (0,5)	1 (0,5)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	0 (0)	1 (0,5)
Darmobstruktion	1 (0,5)	2 (1)
Übelkeit	0 (0)	1 (0,5)
Rektalblutung	0 (0)	1 (0,5)
Subileus	1 (0,5)	2 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (1)
Nageldystrophie	0 (0)	1 (0,5)
Nageltoxizität	0 (0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	0 (0)	1 (0,5)
Spondylitis	0 (0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	5 (2)
Ermüdung	0 (0)	3 (1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,5)	1 (0,5)
Fieber	0 (0)	1 (0,5)
Untersuchungen	0 (0)	4 (2)
Bikarbonat im Blut erniedrigt	0 (0)	1 (0,5)
Carbohydrate-Antigen 125 erhöht	0 (0)	1 (0,5)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	0 (0)	1 (0,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	2 (1)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (Studie MIRASOL) (mehrsseitige Tabelle)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 218	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 207
a. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie FORWARD 1) (mehrsseitige Tabelle)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 79	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 32
<b>Gesamtrate UEs</b>	79 (100)	32 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (51)	11 (34)
Harnwegsinfektion	13 (16)	1 (3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (33)	14 (44)
Anämie	13 (16)	7 (22)
Leukopenie	4 (5)	4 (12)
Neutropenie	8 (10)	11 (34)
Thrombozytopenie	11 (14)	2 (6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	38 (48)	13 (41)
Appetit vermindert	20 (25)	7 (22)
Hypomagnesiämie	10 (13)	4 (12)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (20)	15 (47)
Angst	5 (6)	8 (25)
Schlaflosigkeit	9 (11)	8 (25)
Erkrankungen des Nervensystems	55 (70)	15 (47)
Schwindelgefühl	8 (10)	1 (3)
Dysgeusie	8 (10)	1 (3)
Kopfschmerzen	28 (35)	6 (19)
Periphere Neuropathie	20 (25)	3 (9)
Periphere sensorische Neuropathie	10 (13)	5 (16)

Tabelle 26: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie FORWARD 1) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab- Soravtansin	Chemotherapie <sup>a</sup>
	N = 79	N = 32
Augenerkrankungen	51 (65)	6 (19)
Katarakt	14 (18)	1 (3)
Trockenes Auge	28 (35)	1 (3)
Augenschmerzen	11 (14)	0 (0)
Keratopathie	22 (28)	1 (3)
Photophobie	14 (18)	1 (3)
Sehen verschwommen	36 (46)	1 (3)
Sehschärfe vermindert	20 (25)	1 (3)
Gefäßerkrankungen	17 (22)	2 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (42)	11 (34)
Husten	17 (22)	6 (19)
Dyspnoe	10 (13)	5 (16)
Pneumonitis	10 (13)	2 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	72 (91)	27 (84)
Bauch aufgetrieben	5 (6)	5 (16)
Abdominalschmerz	28 (35)	7 (22)
Obstipation	23 (29)	10 (31)
Diarrhö	43 (54)	7 (22)
Dyspepsie	11 (14)	1 (3)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	8 (10)	2 (6)
Übelkeit	45 (57)	16 (50)
Stomatitis	45 (57)	16 (50)
Erbrechen	26 (33)	5 (16)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (20)	18 (56)
Alopezie	4 (5)	4 (12)
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	1 (1)	6 (19)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	40 (51)	13 (41)
Arthralgie	11 (14)	2 (6)
Rückenschmerzen	10 (13)	3 (9)
Myalgie	8 (10)	2 (6)
Schmerz in einer Extremität	8 (10)	2 (6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (13)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55 (70)	23 (72)
Asthenie	18 (23)	7 (22)
Ermüdung	29 (37)	12 (38)
Fieber	13 (16)	2 (6)

Tabelle 26: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie FORWARD 1) (mehrseitige Tabelle)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 79	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 32
Untersuchungen	31 (39)	4 (12)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (16)	1 (3)
Aspartataminotransferase erhöht	14 (18)	1 (3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (20)	3 (9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind b. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie FORWARD 1)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 79	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 32
<b>Gesamtrate SUEs</b>	22 (28)	13 (41)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (8)	1 (3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (9)	4 (12)
Pneumonitis	3 (4)	2 (6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (9)	5 (16)
Darmobstruktion	4 (5)	1 (3)
Dünndarmobstruktion	0 (0)	2 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind b. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>b</sup> (Studie FORWARD 1)

SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab-Soravtansin N = 79	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 32
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	37 (47)	20 (62)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5)	1 (3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (5)	9 (28)
Anämie	2 (3)	2 (6)
Leukopenie	1 (1)	3 (9)
Neutropenie	0 (0)	8 (25)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (9)	2 (6)
Appetit vermindert	1 (1)	2 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5)	1 (3)
Augenerkrankungen	11 (14)	0 (0)
Katarakt	6 (8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (6)	3 (9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (16)	5 (16)
Abdominalschmerz	1 (1)	2 (6)
Diarrhö	4 (5)	0 (0)
Darmobstruktion	4 (5)	1 (3)
Dünndarmobstruktion	0 (0)	2 (6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (1)	2 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (5)	6 (19)
Asthenie	1 (1)	2 (6)
Ermüdung	2 (3)	2 (6)
Untersuchungen	2 (3)	2 (6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5$ % der Patientinnen aufgetreten sind b. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung c. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Abbrüche wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Mirvetuximab-Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe<sup>a</sup> (Studie FORWARD 1)

SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Mirvetuximab- Soravtansin N = 79	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 32
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	11 (14)	7 (22)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3)	0 (0)
Neutropenie (PT)	1 (1)	0 (0)
Thrombozytopenie	2 (3)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1)	0 (0)
Arzneimittelüberempfindlichkeit	1 (1)	0 (0)
Augenerkrankungen	1 (1)	0 (0)
Sehen verschwommen	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (5)	4 (12)
Dyspnoe (PT)	1 (1)	2 (6)
Pleuraerguss	0 (0)	2 (6)
Pneumonitis	3 (4)	1 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1)	4 (12)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (3)
Aszites (PT)	0 (0)	1 (3)
Rektalblutung (PT)	0 (0)	1 (3)
Darmobstruktion (PT)	1 (1)	0 (0)
Dünndarmobstruktion	0 (0)	1 (3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3)	3 (9)
Ermüdung (PT)	0 (0)	2 (6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1)	1 (3)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	1 (1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1)	0 (0)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1)	0 (0)
a. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe: unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan vor der Randomisierung b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„ELAHERE muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen eingeleitet und überwacht werden.*

*Bei infrage kommenden Patientinnen muss der FR $\alpha$ -Status des Tumors vorliegen, definiert als Nachweis von  $\geq 75$  % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch IHC, bewertet durch ein CE-gekennzeichnetes In-vitro-Diagnostikum (IVD), das für den entsprechenden Verwendungszweck validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.“*

*Die empfohlene Dosis von ELAHERE beträgt 6 mg/kg angepasstes Idealkörpergewicht (Adjusted Ideal Body Weight, AIBW) einmal alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion bis zur Progression der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Eine auf dem AIBW basierende Dosierung reduziert die Expositionsvariabilität bei Patientinnen, die entweder unter- oder übergewichtig sind.*

*Vor jeder ELAHERE-Infusion ist die geeignete Prämedikation zu verabreichen, um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRRs, Übelkeit und Erbrechen zu reduzieren.*

*Mirvetuximab-Soravtansin kann schwere Nebenwirkungen am Auge hervorrufen, darunter Sehverschlechterung (vorwiegend verschwommenes Sehen), Keratopathie (Hornhauterkrankungen), trockenes Auge, Photophobie und Augenschmerzen. Patientinnen sind vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin zur Augenuntersuchung an einen Augenarzt zu überweisen. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin benetzende Augentropfen anzuwenden.*

*Vor Einleitung der Behandlung mit ELAHERE und wenn bei einer Patientin vor der nächsten Dosis neue oder sich verschlechternde Augensymptome auftreten, ist eine augenärztliche Untersuchung einschließlich der Bestimmung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung durchzuführen. Bei Patientinnen mit Nebenwirkungen am Auge  $\geq$  Grad 2 sind mindestens in jedem zweiten Zyklus und wie klinisch angezeigt zusätzliche Augenuntersuchungen durchzuführen, bis sie abgeklungen oder zum Ausgangswert zurückgekehrt sind.*

*Eine Dosisanpassung kann ggf. bei Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Schweregrad notwendig sein. Bei Patientinnen  $\geq 65$  Jahren, Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz sowie Patientinnen mit leichter Leberinsuffizienz wird keine*

*Dosisanpassung empfohlen. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patientinnen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.*

*Eine Behandlung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.*

*Bei Patientinnen, die mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelt werden, kann eine schwere, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende interstitielle Lungenerkrankung, einschließlich Pneumonitis, auftreten. Die Patientinnen sind auf pulmonale Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen.*

*Unter Mirvetuximab-Soravtansin trat eine periphere Neuropathie auf, einschließlich Reaktionen vom Grad  $\geq 3$ . Die Patientinnen sind auf Anzeichen und Symptome einer Neuropathie zu überwachen.*

*Die Anwendung von ELAHERE bei Schwangeren wird nicht empfohlen und die Patientinnen sind über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren, wenn sie schwanger werden oder schwanger werden möchten. Patientinnen, die unter Therapie schwanger werden, müssen unverzüglich ihren Arzt kontaktieren. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit ELAHERE oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung schwanger wird, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.21</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr .....	II.17

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIBW	Adjusted ideal Body Weight (angepasstes Idealkörpergewicht)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FR $\alpha$	Folatrezeptor alpha
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
i. v	intravenös
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
PLD	pegyliertes liposomales Doxorubicin
p. o	per oral
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung des Ovarial-, Tuben- und primären Peritonealkarzinoms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Mirvetuximab-Soravtansin [1] als erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha(FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) 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.

Im Folgenden werden – übereinstimmend mit dem Vorgehen des pU – alle 3 Entitäten (Ovarial-, Tuben- und primäres Peritonealkarzinom) unter dem Begriff Ovarialkarzinom subsumiert.

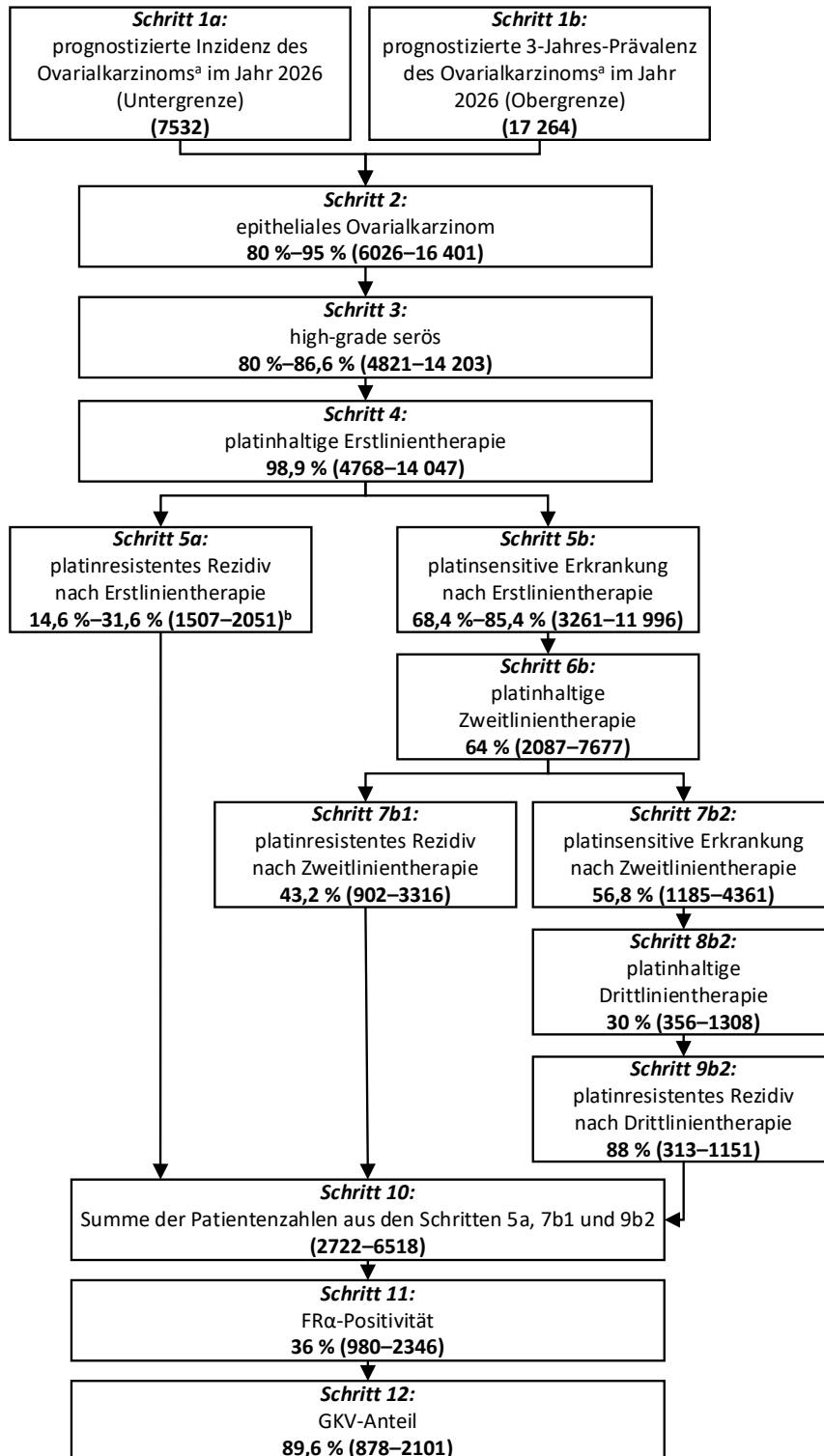
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht für Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom ein bislang ungedeckter Bedarf an weiteren Therapieoptionen, da die Patientinnen trotz bestehender Therapien weiterhin mit niedrigen Ansprechraten, Toxizitäten und einer rasch progredienten Erkrankung sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert seien.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Tuben- und das primäre Peritonealkarzinom.

b. Damit die Summen der Anteilswerte der Unter- und Obergrenzen der Schritte 5a und 5b 100 % ergeben,

berechnet der pU die Patientenzahlen in Schritt 5a wie folgt:  $1507 = 4768 \times 31,6 \%$ ;  $2051 = 14\,047 \times 14,6 \%$ .

FRα: Folatrezeptor alpha; GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Die Berechnung der GKV-Zielpopulation des pU entspricht weitestgehend der Vorgehensweise aus dem Dossier zu Mirvetuximab-Soravtansin aus dem Jahr 2024 [2]. Eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens kann der zugehörigen Dossierbewertung entnommen werden [3]. Die nachfolgende Beschreibung fokussiert daher diejenigen Schritte, in denen der pU sein Vorgehen angepasst hat (Schritte 1a und 1b, Schritt 5a sowie Schritt 12).

### **Schritt 1a: prognostizierte Inzidenz des Ovarialkarzinoms im Jahr 2026 (Untergrenze)**

Als Untergrenze seiner Ausgangsbasis wählt der pU die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2026. Hierfür greift er – wie bereits bei seinem früheren Vorgehen zu Mirvetuximab-Soravtansin im Jahr 2024 [3] – auf die Inzidenzprognose aus dem Dossier zum Verfahren von Rucaparib aus dem Jahr 2023 [4] zurück. Dort wurde die Inzidenz regressionsanalytisch für das Jahr 2024 prognostiziert.

Auf Basis der im Rucaparib-Dossier [4] verwendeten Daten (Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten [ZfKD] des Robert Koch-Instituts [RKI] für die Jahre 2010 bis 2019 sowie ergänzend Daten der Krebsregister von Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein) und der darin angewendeten Vorgehensweise prognostiziert der pU für das Jahr 2026 die Patientenzahlen der Inzidenz des Ovarialkarzinoms (6631 bis 6647 Patientinnen), des Tubenkarzinoms (658 bis 660 Patientinnen) und des primären Peritonealkarzinoms (243 bis 246 Patientinnen) und weist in Summe eine Anzahl von 7532 bis 7553 Patientinnen aus.

Der pU wählt die Untergrenze in Höhe von 7532 neuerkrankten Patientinnen im Jahr 2026 für seine weitere Schätzung.

### **Schritt 1b: prognostizierte 3-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms im Jahr 2026 (Obergrenze)**

Als Obergrenze seiner Ausgangsbasis zieht der pU zusätzlich die prognostizierte 3-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2026 heran um auch diejenigen Patientinnen zu erfassen, die eine Krankheitsprogression während oder ein Rezidiv nach einer systemischen Zweit- oder Drittlinientherapie nicht im gleichen Jahr erleiden, sondern später. Die Grundlage bildet eine Datenbankabfrage beim ZfKD des RKI (Datenstand: 05.09.2024) zu Fallzahlen der 3-Jahres-Prävalenz des Diagnosecodes C56 (Bösartige Neubildung des Ovars) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Jahre 2010 bis 2019 [5]. Anschließend extrapoliert der pU mittels linearer Regression eine geschätzte 3-Jahres-Prävalenz von 15 365 Patientinnen für den ICD-10-Code C56 für das Jahr 2026.

Mit Verweis auf das Rucaparib-Dossier [4] gibt der pU an, dass der Anteil im Bereich der Inzidenz (Fallzahlen) des Ovarialkarzinom (C56) an allen 3 Tumorentitäten im Jahr 2024 einen Anteil von 89 % ausmacht. Der pU trifft die Annahme, dass sich diese Verteilung der

Anteilswerte auch auf die Prävalenz übertragen lässt und berechnet basierend auf der geschätzten 3-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2026 (siehe vorherigen Absatz) eine Anzahl von 17 264 ( $15\,365 \div 89\%$ ) Patientinnen als Obergrenze seiner Ausgangsbasis. Diese Anzahl verwendet er als Obergrenze für seine weitere Schätzung.

### **Schritt 5a: platinresistentes Rezidiv nach Erstlinientherapie (5a)**

Ausgehend von Schritt 4 (4768 bis 14 047 Patientinnen, die eine platinhaltige Erstlinientherapie erhalten; siehe Abbildung 1) unterteilt der pU die Patientinnen in diejenigen mit anschließendem platinresistentem Rezidiv (Schritt 5a) und in diejenigen mit platinempfindlicher Erkrankung (Schritt 5b). Dazu setzt der pU die identischen Anteilswerte wie im Dossier zu Mirvetuximab-Soravtansin aus dem Jahr 2024 [2] an und verwendet dabei für Schritt 5b eine Anteilsspanne von 68,4 % bis 85,4 % und für Schritt 5a den entsprechenden Umkehrschluss.

Abweichend zum früheren Vorgehen berechnet der pU im vorliegenden Verfahren – vor dem Hintergrund, dass die Summen der Anteilswerte der Unter- und Obergrenzen der Schritte 5a und 5b 100 % ergeben – die Anzahlen für Schritt 5a folgendermaßen:  $1507 = 4768 \times 31,6\%$  und  $2051 = 14\,047 \times 14,6\%$ .

### **Schritt 12: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Unter Zugrundelegung eines aktualisierten GKV-Anteils von 89,6 % [6,7] für die weibliche Bevölkerung in Deutschland ermittelt der pU eine Anzahl von 878 bis 2101 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Schätzung der GKV-Zielpopulation des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation basiert größtenteils auf dem Vorgehen im Dossier zum Verfahren zu Mirvetuximab-Soravtansin aus dem Jahr 2024 [2]. Daher gelten die wesentlichen Gründe aus der damaligen Dossierbewertung [3] weiterhin.

Der pU ergänzt seine Schätzung im vorliegenden Verfahren im Wesentlichen um die Obergrenze in der Ausgangsbasis basierend auf einer 3-Jahres-Prävalenz (Schritt 1b). Diese Ergänzung zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation im Sinne einer oberen Grenze ist grundsätzlich nachvollziehbar. Insgesamt ist die GKV-Zielpopulation im vorliegenden Verfahren jedoch weiterhin mit Unsicherheit behaftet. Maßgeblich hierfür sind unklare Übertragbarkeiten und Unschärfen bei einem Großteil der vom pU herangezogenen Anteilswerte (basierend auf dem damaligen Verfahren [3]).

## **Zusammenfassung fortgeltender Bewertungsaspekte aus dem Verfahren Mirvetuximab-Soravtansin aus dem Jahr 2024**

- Zu den Schritten 2, 3, 5a und 5b, 8b2, 9b2 und 11: Unsicherheiten, die sich überwiegend aus einer fraglichen Übertragbarkeit der Anteilswerte aus der zugrunde liegenden Literatur auf den jeweiligen Rechenschritt ergeben. Dies ist beispielsweise auf Einschränkungen der unterschiedlichen Studienpopulationen, Unklarheiten in Bezug auf die Ermittlung der Anteilswerte oder veränderte Versorgungssituationen zurückzuführen [3].
- Zum Anteilswert für eine platinhaltige Zweitlinientherapie (Schritt 6b): Unsicherheit durch voneinander abweichende Anteilswerte in früheren Verfahren [3].

### **Zu den Schritten 1a und 1b des vorliegenden Verfahrens**

Es ist darauf hinzuweisen, dass neue Daten des ZfKD in der Datenbank bis zum Jahr 2023 sowohl für die Inzidenz (Schritt 1a) als auch die 3-Jahres-Prävalenz (Schritt 1b) vorliegen, die nicht in die Prognose des pU eingegangen sind. Für das Datenjahr 2023 ist darauf hinzuweisen, dass die Angaben als vorläufig anzusehen sind, da noch mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich gerechnet wird [8]. Für die Inzidenz (Schritt 1a) liegen zudem aktualisierte Daten (Stand: 19.11.2025) vor für die vom pU betrachteten Beobachtungsjahre (2010 bis 2019). Sie liegen in Summe etwas höher.

Für die vom pU angesetzte 3-Jahres-Prävalenz (Schritt 1b) ist außerdem darauf hinzuweisen, dass diese vermutlich nicht ausreichend ist um diejenigen Patientinnen vollumfänglich zu erfassen, die eine Krankheitsprogression während oder ein Rezidiv nach einer systemischen Zweit- oder Drittlinientherapie in einem späteren Jahr erleiden. So lässt sich für beide Zulassungsstudien MIRASOL und FORWARD 1 entnehmen, dass die Zeit zwischen Erstdiagnose bis zur Randomisierung im Median rund 23,9 bis 30,6 Monate [3] und demnach in der Hälfte der Fälle einen längeren Zeitraum umfasste.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Dem Beschluss zu Mirvetuximab-Soravtansin aus dem Jahr 2024 [9] ist eine Anzahl von ca. 630 bis 1300 Patientinnen zu entnehmen. Der Spanne liegt die Schätzung des pU [2] aus dem entsprechenden Verfahren zugrunde. Die nun vorgelegte Schätzung des pU (878 bis 2101 Patientinnen) liegt – insbesondere in der Obergrenze – höher. Dies liegt im Wesentlichen an der Hinzunahme der 3-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms zur Ausgangsbasis seiner Schätzung. Hiermit geht der pU auf einen Bewertungsaspekt seiner früheren Schätzung ein, die ausschließlich auf der Inzidenz beruhte. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen eine Krankheitsprogression während oder ein Rezidiv nach einer systemischen Zweit- oder Drittlinientherapie nicht im gleichen Jahr erleidet, sondern später. Zudem berücksichtigt der pU nun bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen mit

platinresistentem Rezidiv nach Erstlinientherapie (Schritt 5a) und mit platinsensitiver Erkrankung nach Erstlinientherapie (Schritt 5b), dass die zugrunde liegenden Anteilswerte insofern voneinander abhängig sind, als dass sie in Summe 100 % ergeben müssen. Darüber hinaus extrapoliert der pU die Inzidenzschätzung mittels linearer Regression auf das Jahr 2026, während seine frühere Schätzung auf das Jahr 2024 bezogen war und verwendet einen zwar aktualisierten, jedoch gleichbleibenden GKV-Anteil. Vor diesem Hintergrund ist die nun vorgelegte Schätzung zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation – trotz fortbestehender Unsicherheiten – gegenüber der Schätzung aus dem Jahr 2024 vorzuziehen.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen der Zielpopulation in die folgenden Patientengruppen unterteilt:

- Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) oder Topotecan eine geeignete Therapie darstellt und
- Patientinnen, für die eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab eine geeignete Therapie darstellt.

Zu Anteilen dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen in Modul 3A des Dossiers keine Angaben vor.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Der pU nimmt für die Jahre 2027 bis 2031 einen gleichbleibenden Anteil der Patientinnen in der Zielpopulation von Mirvetuximab-Soravtansin an der weiblichen Bevölkerung in Deutschland (0,0023 % bis 0,0054 %) an. Die Anteilsspanne ermittelt der pU auf Basis seiner geschätzten Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation (siehe Abschnitt II 1.3.1) und der weiblichen Bevölkerung zum Stichtag des 31.12.2026 gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [7]. Der pU überträgt die Anteilsspanne analog auf die vorausberechnete weibliche Bevölkerung der Jahre 2027 bis 2031 [7]. Hierbei ergibt sich keine wesentliche Änderung der Patientenzahlen.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Mirvetuximab-Soravtansin	erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem <sup>b</sup> , high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom <sup>c</sup> , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	878–2101	Der pU stützt sich bei der Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im Wesentlichen auf das Dossier von Mirvetuximab-Soravtansin aus dem Jahr 2024 [2], weshalb die im vorherigen Verfahren adressierten Unsicherheitsaspekte weiterhin gelten [3]. Der pU ergänzt diese Herleitung insbesondere um die 3-Jahres-Prävalenz. Diese Ergänzung ist grundsätzlich nachvollziehbar.  Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Verfahren mit Unsicherheit behaftet.
	Patientinnen, für die eine Monotherapie mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan eine geeignete Therapie darstellt	keine Angabe	–
	Patientinnen, für die eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab eine geeignete Therapie darstellt	keine Angabe	–
<p>a. Angabe des pU</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 Tuben- und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; FR<math>\alpha</math>: Folatrezeptor alpha; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Mirvetuximab-Soravtansin benannt:

- Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen) oder
- PLD (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen) oder
- Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen)

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen (einschließlich Abschnitt 5.1) [1,10-13].

Die Angaben des pU zur Bestimmung des Behandlungsmodus der Kombinationstherapien (jeweils mit Bevacizumab, siehe Abschnitt II 2) basieren auf der Fachinformation von Bevacizumab (inkl. Abschnitt 5.1) [11] und den dortigen Angaben zur Studie MO22224. Dessen zufolge wird Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und PLD 1-mal alle 2 Wochen und in Kombination mit Topotecan in Abhängigkeit der Dosierung (siehe Abschnitt II 2.2) 1-mal alle 2 Wochen oder 1-mal alle 3 Wochen verabreicht. Dazu wird in der Kombinationstherapie Paclitaxel 4-mal alle 4 Wochen, PLD 1-mal alle 4 Wochen und Topotecan 5-mal alle 3 Wochen oder 3-mal alle 4 Wochen verabreicht.

Da in den Fachinformationen [1,10-13] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen (einschließlich Abschnitt 5.1) [1,10-13].

Demnach richtet sich der Verbrauch von Mirvetuximab-Soravtansin nach dem angepassten Idealkörpergewicht (AIBW; Dosierung: 6 mg/kg AIBW) [1]. Der pU legt für seine Berechnungen die in der Fachinformation [1] angegebene Formel für das AIBW und die durchschnittlichen Körpermaße für Frauen gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [14] zugrunde (69,2 kg Körpergewicht [KG]).

Der Verbrauch von Paclitaxel, PLD, Topotecan und Bevacizumab richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem KG. Die KOF für Frauen von 1,77 m<sup>2</sup> berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen KG von 69,2 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 165,9 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten aus dem Jahr 2021 [14]. Analog dazu setzt er für das durchschnittliche KG von Frauen 69,2 kg an [14].

Die Angaben des pU zur Bestimmung der Dosierung je Behandlungstag der Kombinationstherapie basieren – wie in Abschnitt II 2.1 beschrieben – auf der Fachinformation von Bevacizumab (inkl. Abschnitt 5.1) [11] sowie den dortigen Angaben aus der Studie MO22224. Demnach wird Bevacizumab 1-mal alle 2 Wochen mit 10 mg/kg oder 1-mal alle 3 Wochen mit 15 mg/kg (wenn in Kombination mit Topotecan 1,25 mg/m<sup>2</sup> KOF) verabreicht. Die Kombinationspartner werden demzufolge folgendermaßen verabreicht: Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> KOF, PLD 40 mg/m<sup>2</sup> KOF und Topotecan 4 mg/m<sup>2</sup> KOF oder 1,25 mg/m<sup>2</sup> KOF.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Mirvetuximab-Soravtansin und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Tabelle vom 01.11.2025 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Mirvetuximab-Soravtansin veranschlagt der pU gemäß der Fachinformation [1] Kosten für die Prämedikation mit einem Corticosteroid (Dexamethason, 10 mg intravenös [i. v.]), Antihistaminikum (Dimetinden, 1 mg/10 kg KG i. v.) und Antipyretikum (Paracetamol, 500 mg bis 1000 mg per oral [p. o.]), die jeweils vor jeder Infusion mit Mirvetuximab-Soravtansin zu verabreichen ist. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation [1] grundsätzlich nachvollziehbar. Lediglich ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation [1] auch abweichende Präparate bzw. Darreichungsformen je Prämedikation verabreicht werden können, da teilweise keine konkreten Wirkstoffangaben oder alternative Darreichungsformen für die Prämedikation zu entnehmen sind. Zusätzlich gibt der pU eine gemäß der Fachinformation [1] erforderliche Gabe eines Antiemetikums an, wozu er keine Kosten beziffert.

Des Weiteren setzt der pU für Mirvetuximab-Soravtansin Kosten für augenärztliche Grundpauschalen an (Ziffern 06211 und 06212 gemäß dem einheitlichen Bewertungsmaßstab [EBM]). Für die Bestimmung des FR $\alpha$ -Status setzt der pU die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) an. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation grundsätzlich nachvollziehbar.

Lediglich ist darauf hinzuweisen, dass unklar ist, inwieweit bei den EBM-Ziffern 06211 bzw. 06212 alle erforderlichen augenärztlichen Leistungen umfasst sind. Zudem ist unklar, ob die EBM-Ziffer 19321 als Ziffer zur Testung des FR $\alpha$ -Status herangezogen werden kann, da – wie der pU selbst anmerkt – im EBM noch keine explizite Ziffer für die Testung des FR $\alpha$ -Status vorhanden ist (EBM-Katalog Q1/2026). Ferner ist darauf hinzuweisen, dass beide Leistungen 1-malig im 1. Behandlungsjahr anfallen.

Für Paclitaxel berücksichtigt der pU Kosten im Rahmen der Prämedikation (Dexamethason 20 mg p. o., Dimetinden 1 mg/10 kg KG i. v., Cimetiden 300 mg i. v.) gemäß Fachinformation [13]. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation grundsätzlich nachvollziehbar. Lediglich ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation [13] auch abweichende Präparate bzw. Darreichungsformen je Prämedikation verabreicht werden können, da teilweise keine konkreten Wirkstoffangaben oder alternative Darreichungsformen für die Prämedikation zu entnehmen sind.

Für alle Wirkstoffe können gemäß den Fachinformationen [1,10-13] (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise für die Infusionstherapie, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für alle Wirkstoffe die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [15].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Der pU ermittelt für Mirvetuximab-Soravtansin Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 247 132,12 € bis 247 134,62 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können insgesamt von den Angaben des pU abweichen. Außerdem differenziert der pU bei den Kosten der Prämedikation von Mirvetuximab-Soravtansin nicht zwischen Kosten, die ausschließlich im 1. Behandlungsjahr und Kosten die je Behandlungsjahr anfallen; folglich entsteht ein Teil der Kosten nur im 1. Behandlungsjahr (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (bei der Mono- als auch der Kombinationstherapie mit Paclitaxel) und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können für die Wirkstoffe PLD, Topotecan und Bevacizumab höher liegen als vom pU angegeben. Für Paclitaxel können die Kosten abweichen.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Mirvetuximab-Soravtansin	erwachsene Patientinnen mit FRα-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	245 200,10	192,02 <sup>c</sup> – 194,52 <sup>c</sup>	1740,00	247 132,12– 247 134,62	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Ein Teil der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fällt nur im 1. Behandlungsjahr an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Paclitaxel	erwachsene Patientinnen mit FRα-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom <sup>b</sup> , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	15 545,68	280,60	1740,00	17 566,28	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel.
Paclitaxel + Bevacizumab <sup>d</sup>		50 655,97 <sup>c</sup>	838,55	7810,00	59 304,52	Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Wirkstoffe PLD, Topotecan und Bevacizumab liegen höher als vom pU angegeben.
PLD		40 363,44	0	1300,00	41 663,44	Die Kosten für Paclitaxel können abweichen.
PLD + Bevacizumab <sup>d</sup>		62 245,73 <sup>c</sup>	0	3910,00	66 155,73	Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel.
Topotecan		19 333,14	0	8700,00	28 033,14	
Topotecan + Bevacizumab <sup>d</sup>		50 017,69 <sup>c, e</sup> – 51 413,09 <sup>c, f</sup>	0 <sup>e, f</sup>	6510,00 <sup>f</sup> – 10 440,00 <sup>e</sup>	57 923,09 <sup>f</sup> – 60 457,69 <sup>e</sup>	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.</p> <p>c. eigene Berechnung der Summe auf Basis der Angaben des pU</p> <p>d. Für Bevacizumab-naive Patientinnen. Gemäß den Therapieempfehlungen in Leitlinien kann für Patientinnen, die noch keine Bevacizumab-haltige 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. basierend auf dem Behandlungsmodus: Topotecan 5-mal alle 3 Wochen und Bevacizumab 1-mal alle 3 Wochen</p> <p>f. basierend auf dem Behandlungsmodus: Topotecan 3-mal alle 4 Wochen und Bevacizumab 1-mal alle 2 Wochen</p> <p>FR<math>\alpha</math>: Folatrezeptor alpha; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU diskutiert unter anderem die FR $\alpha$ -Testung als Voraussetzung zur Anwendung von Mirvetuximab-Soravtansin sowie Kontraindikationen, die den Versorgungsanteil beeinflussen können. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Da für die Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin laut pU keine stationäre Aufnahme der Patientinnen erforderlich ist, geht er davon aus, dass die Versorgung überwiegend im ambulanten Sektor stattfinden wird.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AbbVie. ELAHERE 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 08.2025 [Zugriff: 28.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. AbbVie Deutschland. Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 20.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1155/#dossier>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-36>.
4. Pharmaand. Rucaparib (Rubraca); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1038/#dossier>.
5. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI: Datenbankabfrage: Prävalenz (Intervall-Länge 3 Jahre), Fallzahlen in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019. Letzte Aktualisierung: 5. September [online]. 2024 [Zugriff: 28.11.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26. März. 2025. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
7. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2) [online]. 2025 [Zugriff: 08.12.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#233980>.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 30.03.2026]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss 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); Mirvetuximab Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR $\alpha$ -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien) vom 5. Juni 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 25.02.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7241/2025-06-05\\_AM-RL-XII\\_Mirvetuximab-Soravtansin\\_D-1131\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7241/2025-06-05_AM-RL-XII_Mirvetuximab-Soravtansin_D-1131_BAnz.pdf).
10. Accord Healthcare. Fachinformation Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2023.
11. Amgen Technology Ireland. Fachinformation Mvasi 25 mg/ml (Bevacizumab) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember. 2022.
12. Baxter Holding. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml (Doxorubicin-Hydrochlorid) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2023.
13. Bendalis. Fachinformation Paclitaxel Bendalis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2021.
14. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
15. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).