



Zusammenfassende Dokumentation

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 α -positiv, platinresistent, nach 1 bis
3 Vortherapien)

Vom 5. Juni 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	31
B.	Bewertungsverfahren	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung	41
2.1	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51

5.1	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	51
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	83
5.3	Stellungnahme der Genmab A/S.....	86
5.4	Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	92
5.5	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	98
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	104
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)	108
D.	Anlagen	127
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	127

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mirvetuximab Soravtansin am 15. Dezember 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 4. Dezember 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Mirvetuximab Soravtansin zur Behandlung des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. März 2025 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-36) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mirvetuximab Soravtansin nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mirvetuximab Soravtansin (Elahere) gemäß Fachinformation

ELAHERE als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Juni 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epithelialem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirvetuximab Soravtansin wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mirvetuximab im Anwendungsgebiet high-grade seröses epitheliales Ovarialkarzinom nach ein bis drei Vortherapien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie eine Metaanalyse dieser beiden Studien vorgelegt.

Studie MIRASOL

Bei der Studie MIRASOL handelt es sich um eine zwischen 2020 bis 2024 durchgeführte multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirvetuximab bei erwachsenen Patientinnen mit high-grade serösem epithelialem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom nach ein bis drei vorherigen Behandlung und deren Tumoren ein hohes Folatrezeptor-alpha-(FR α -) Niveau aufweisen. Die Studie wird in 136 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und den USA durchgeführt.

In die Studie wurden insgesamt 453 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm (Mirvetuximab Soravtansin, N = 227) und in den Vergleichsarm (Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan, N = 226) randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 26.09.2024 herangezogen.

Studie FORWARD 1

Bei der Studie FORWARD 1 handelt es sich um eine zwischen 2017 bis 2020 durchgeführte multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirvetuximab bei erwachsenen Patientinnen mit high-grade serösem epithelialem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom nach ein bis drei vorherigen Behandlung und deren Tumoren ein FR α -positiv (mittlere oder hohe Expression) sind. Die Studie wird in 101 Studienzentren insbesondere in Europa und den USA durchgeführt.

In die Studie wurden insgesamt 366 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 in den Interventionsarm (Mirvetuximab Soravtansin, N = 248) und in den Vergleichsarm (Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan, N = 118) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Anzahl der vorherigen Therapien (1 vs. 2. Vs. 3)“, „FR α -Niveau (\geq 75 % Tumorfärbung bei \geq 2+ Intensität [hoch] vs. \geq 50 % bis $<$ 75 % Tumorfärbung bei $>$ 2+ Intensität [mittel]“ und nach „IC-Chemo (Paclitaxel vs. pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) vs. Topotecan)“.

Primärer Endpunkt der Studie war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation von Patientinnen mit Ovarialkarzinom und hoher FR α -Expression, entsprechend dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation, vor. Diese post-hoc definierte modifizierte (mITT) Population umfasst mit 82 Patientinnen im Behandlungs- und 34 Patientinnen im Kontrollarm insgesamt 116 Patientinnen.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 18.03.2020 herangezogen.

Vergleichstherapien in den Studien MIRASOL und FORWARD 1

In beiden Studien wurden im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die Komparatoren Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin und Topotecan eingesetzt. Die EMA beschreibt im EPAR, dass die Wahl der Komparatoren zwar nahezu mit den aktuellen Leitlinien-Empfehlungen übereinstimmt, weist jedoch auch daraufhin, dass für Patientinnen ohne Kontraindikationen und ohne vorherige Exposition gegenüber Bevacizumab, eine Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab empfohlen wird.

Im Interventionsarm haben 39 % (MIRASOL) bzw. 50 % (FORWARD 1) und im Kontrollarm 37 % (MIRASOL) bzw. 47 % (FORWARD 1) der Patientinnen keine vorherige Bevacizumab-haltige Therapie erhalten. Aus den im Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Daten geht nicht hervor, aus welchem Grund Bevacizumab-naïve Patientinnen in der Studie keine Bevacizumab-haltige Chemotherapie erhalten haben, insbesondere da bis zu 18,5 % der Patientinnen Bevacizumab im Rahmen der Folgetherapie erhalten haben. Es verbleibt somit offen, ob ein relevanter Anteil an Patientinnen für eine Bevacizumab-haltige Therapie geeignet gewesen wäre und inwieweit diese Patientinnen dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard entsprechend behandelt worden sind.

Metaanalyse

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zu den Ergebnissen der Einzelstudien eine post-hoc durchgeführte meta-analytische Auswertung der Studien MIRASOL und FORWARD 1 vor.

Vergleich der Studien MIRASOL und FORWARD 1

In der Studie MISASOL haben 46 % bzw. 48 % der Patientinnen und Patienten drei Therapielinien erhalten, in der Studie FORWARD 1 waren es 35 % bzw. 41 %. Die vorherigen Therapien in der Studie MIRASOL umfassten zudem um 10-40 % höhere Anteile die Wirkstoffe Bevacizumab, PARP-Inhibitoren und Doxorubicin/PLD.

Darüber hinaus liegt ein Unterschied in der Definition einer platinresistenten Erkrankung bei Patientinnen mit nur einer Vortherapie zwischen den beiden Studien vor. In der Studie MIRASOL war diese definiert als Progress zwischen 3 oder 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis, in der Studie FORWARD 1 dagegen konnte ein Progress bereits vor Monat 3 erfolgen. In der Studie MIRASOL wurde ein Nichtansprechen oder ein Progress innerhalb von 3 Monaten auf die platinbasierte Erstbehandlung und für die Studie FORWARD 1 innerhalb von 4 Wochen als Platin-Refraktärität gewertet.

Die Zusammenfassung der beiden Studien wird insgesamt als sachgerecht erachtet und die Ergebnisse der Metaanalyse werden der Nutzenbewertung neben den Ergebnissen zu den Einzelstudien zugrunde gelegt.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Subgruppenanalysen der Metaanalyse nach.

In der Meta-Analyse zeigt sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Interaktionsterm (0,0382) für die Subgruppe „BRCA Status“, wobei sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin für beide Subgruppen zeigt. Die Subgruppenanalysen sind rein deskriptiv durchgeführt worden und die Subgruppe mit Patientinnen, die einen positiven BRCA-Status aufweisen, ist klein (N=40 vs. N=39). Die Effekte unterschieden sich zwar im Ausmaß, sind jedoch gleichgerichtet. Auch bei den SUE zeigt sich für den BRCA-Status eine statistisch signifikante Interaktion mit analogen Ergebnissen.

In der Gesamtbetrachtung wird die Effektmodifikation durch das Merkmal „BRCA Status“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Zu den Studienergebnissen:

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in den Studie MIRASOL und FORWARD 1 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie MIRASOL und in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien sowohl durch Prüffärztinnen und Prüffärzte vor Ort als auch mittels BICR und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie MIRASOL als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-VAS, PGIS (nur in der Studie MIRASOL) und FOSI (nur in der Studie FORWARD 1) erhoben.

Die Rücklaufquoten liegen bereits ab Woche 8/9 und somit zur ersten Erhebung nach Baseline für alle Instrumente bei < 70 %.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten für alle eingeschlossenen Patientinnen ab Amendment 2 der Studie MIRASOL nachgereicht. Jedoch belaufen sie sich die Rücklaufquoten auch hier weiterhin auf < 70 % bezogen auf die ITT- bzw. mITT-Population, weshalb die Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 erhoben.

Die Rücklaufquoten liegen bei < 70 % und sind für die Nutzenbewertung somit nicht geeignet (detaillierte Darstellung im Abschnitt zur Symptomatik).

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Mirvetuximab Soravtansin.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den schweren UEs (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) statistisch signifikante Vorteile im Interventionsarm bei „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC“ (Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie Metaanalyse), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC“ (Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie Metaanalyse), „Untersuchungen, SOC“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Anämie, PT“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Neutropenie, PT“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Thrombozytopenie, PT“ (Studie MIRASOL) sowie „Ermüdung, PT“ (Studie MIRASOL und Meta-Analyse).

Bei den SUE (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm bei „Dünndarmobstruktion, PT“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, SOC“ (Metaanalyse).

Bei den UE von besonderem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Nachteile im Interventionsarm bei „Pneumonitis, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL) und „Periphere Neuropathie, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse) sowie bei den folgenden PT für „Augenerkrankung“ „Katarakt, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Trockenes Auge, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie Metaanalyse), „Augenschmerzen, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Keratopathie, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Metaanalyse), „Photophobie, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Sehen verschwommen, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie Metaanalyse) und „Sehschärfe vermindert, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Metaanalyse).

Insgesamt zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein deutlicher Vorteil von Mirvetuximab Soravtansin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus den offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie der Metaanalyse dieser beiden Studien zum Vergleich von Mirvetuximab Soravtansin gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie MIRASOL und in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Vorteile bei den SUE, schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE vor, welche als deutliche Verbesserung bewertet werden. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei spezifischen UE.

In der Gesamtschau stellt der G-BA aufgrund von relevanten Vorteilen im Gesamtüberleben und deutlichen Vorteilen bei den Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mirvetuximab Soravtansin für Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben, fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie der Meta-Analyse dieser beiden Studien.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben und Nebenwirkungen als niedrig eingeschätzt.

Es liegen keine bewertbaren Daten zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Vor dem Hintergrund, dass Aussagen zur Lebensqualität insbesondere in der fortgeschrittenen palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen werden, ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise.

Insgesamt leitet der G-BA hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise einen Hinweis für den festgestellten Zusatznutzen ab.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Elahere mit dem Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin.

Mirvetuximab Soravtansin wurde als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, zugelassen.

Für die Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse aus den offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie einer Meta-Analyse dieser beiden Studien vor. In beiden Studien wurde Mirvetuximab Soravtansin mit einer Therapie

nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Mirvetuximab Soravtansin, dessen Ausmaß als eine relevante Verbesserung bewertet wird.

Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich deutliche Vorteile bei den SUE, schweren UE und bei Therapieabbrüchen wegen UE sowie im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE.

In der Gesamtschau liegen relevante Vorteile im Gesamtüberleben und deutliche Vorteile in den Nebenwirkungen vor. Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor. Insgesamt wird ein beträchtlicher Zusatznutzen von Mirvetuximab Soravtansin festgestellt.

Die Aussagekraft der Nachweise für den festgestellten Zusatznutzen wird insgesamt in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss grundsätzlich die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers hinsichtlich der Gesamtpopulation zugrunde.

Diese sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Der pharmazeutische Unternehmer wählt für seine Herleitung den Inzidenzansatz. Dies ist grundsätzlich plausibel, jedoch ist 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.

Weitere Unsicherheiten liegen insbesondere in der unklaren Übertragbarkeit und in Unschärfen bei einem Großteil der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Anteilswerte.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elahere (Wirkstoff: Mirvetuximab Soravtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/elahere-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mirvetuximab Soravtansin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab Soravtansin sowie bei Auftreten von Augensymptomen ist eine Augenuntersuchung durch eine Fachärztin bzw. einen Facharzt für Augenheilkunde durchzuführen. Die Patientinnen sind zudem vor Beginn jedes Zyklus darauf

hinzuweisem, alle neuen oder sich verschlechternden Augensymptome der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2025).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirvetuximab Soravtansin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße bei Frauen: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht bei Frauen: 69,2 kg).²

Die empfohlene Dosis von Mirvetuximab Soravtansin beträgt gemäß der Fachinformation 6 mg/kg angepasstes Idealkörpergewicht (*adjusted ideal body weight*, AIBW) einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion. Die Verwendung des AIBW reduziert die Variabilität zwischen Patientinnen mit Unter- und Übergewicht.

Das AIBW wird mit Hilfe des Idealkörpergewicht (IBW) wie folgt berechnet:

$$AIBW = \text{Ideales Körpergewicht (IBW [kg])} + 0,4 \times (\text{tatsächliches Körpergewicht [kg]} - IBW)$$

$$IBW = 0,9 \times \text{Körpergröße [cm]} - 92$$

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin für Arzneimittel, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des Körpergewichts erfolgt, werden die durchschnittliche Körpergröße und das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Frau von 166 cm und 69,2 kg aus den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2021 herangezogen.

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirvetuximab Soravtansin	6 mg/kg AIBW = 372,72 mg	372,72 mg	4 x 100 mg	1	69,6 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Zu bewertendes Arzneimittel					
Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken -abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Mirvetuximab Soravtansin 100 mg	1 INF	3 734,76 €	1,77 €	210,00 €	3 522,99 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Prophylaktische Prämedikation

Laut Fachinformation ist die Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z.B. Dexamethason, i.v.), einem Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin, p.o. oder i.v.), einem Antipyretikum (z.B. Paracetamol, p.o. oder i.v.) und einem Antiemetikum (z.B. einem 5HT3-Serotoninrezeptorantagonist, p.o. oder i.v.) vor der Anwendung von Mirvetuximab Soravtansin notwendig.

Es werden daher beispielhaft die Kosten für Dexamethason, Dimetinden und Paracetamol mit der in der Fachinformation angegebenen Dosierung für die Prämedikation dargestellt. Die Kosten können ggf. in Abhängigkeit des verwendeten Wirkstoffs und der verwendeten Darreichungsform abweichen.

In der Fachinformation wird die Prämedikation mit Antiemetika nicht weiter konkretisiert, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Mirvetuximab Soravtansin							
Dexamethason i.v. 10 mg	10 ILO zu 5 mg	17,43 €	0,00 €	1,77 €	15,66 €	17,4	54,50 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 6,96 mg	5 ILO zu 4 mg	26,24 €	1,77 €	7,02 €	17,45 €	17,4	121,45 €
Paracetamol 500 mg – 1 000 mg	20 TAB zu 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	17,4	2,74 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		-
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2025

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die

verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein

anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 4. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mirvetuximab Soravtansin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. März 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2025 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29.04.2025; 13.05.2025	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Mirvetuximab Soravtansin

(Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR α -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien)

Vom 5. Juni 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Mai 2025 (BAnz AT 04.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin wie folgt ergänzt:**

Mirvetuximab Soravtansin

Beschluss vom: 5. Juni 2025

In Kraft getreten am: 5. Juni 2025

BAnz AT 22.07.2025 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2024):

ELAHERE als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Juni 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Mirvetuximab Soravtansin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirvetuximab Soravtansin:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteile bei den SUE, schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE. Die Nachteile bei spezifischen UE zeigen sich insbesondere bei den Augenerkrankungen.

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

Studien

MIRASOL

- Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie
- Mirvetuximab Soravtansin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe⁴
- Finaler Datenschnitt vom 26.09.2024

FORWARD 1

- Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie
- Mirvetuximab Soravtansin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe²
- Relevante Teilpopulation: Post-hoc definierte Studienpopulation (modifizierte ITT, mITT) mit hohem FR α -Status ($\geq 75\%$)
- Finaler Datenschnitt vom 18.03.2020

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. März 2025), sofern nicht anders indiziert.

⁴ Eine Auswahl aus Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan

Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Mortalität

Endpunkt	Mirvetuximab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
MIRASOL	227	16,9 [14,36; 19,8] 162 (71)	226	13,3 [11,4; 15,42] 177 (78)	0,67 [0,54; 0,84] 0,0004 AD = + 3,6 Monate
FORWARD 1 (mITT)	82	16,43 [12,42; 20,50] 51 (62)	34	11,40 [6,11; 18,10] 25 (74)	0,66 [0,40; 1,08] 0,10
Metaanalyse	309	16,5 [14,7; 19,1]	260	13,3 [11,4; 15,1]	0,67 [0,55; 0,82] 0,0001 AD = + 3,2 Monate
Interaktionstest ^b :					0,92

Morbidität

Endpunkt	Mirvetuximab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben nach BICR (primärer Endpunkt – ergänzend dargestellt)					
MIRASOL	227	5,82 [4,93; 6,97] 164 (72)	226	4,34 [3,52; 4,99] 127 (56)	0,70 [0,55; 0,89] 0,0043 AD = + 1,48 Monate
FORWARD 1 (mITT)	82	5,68 [4,04; 8,15] 59 (72)	34	3,22 [1,51; 5,49] 26 (76)	0,62 [0,38; 1,02] 0,069
Metaanalyse	309	5,75 [5,39; 6,87]	260	4,30 [3,22; 4,86]	0,69 [0,56; 0,86] 0,0011 AD = + 1,45 Monate

Endpunkt	Mirvetuximab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
EORTC QLQ-OV28	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
EQ-5D-VAS	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
PGIS^c	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
FOSI^d	Keine geeigneten Daten vorhanden.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Mirvetuximab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten vorhanden.				
EORTC QLQ-OV28	Keine geeigneten Daten vorhanden.				

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Mirvetuximab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
MIRASOL	218	0,50 [0,29; 0,86] 211 (97)	207	1,00 [0,86; 1,14] 194 (94)	-
FORWARD 1 (mITT)	79	0,43 [0,29; 0,57] 79 (100)	32	0,50 [0,29; 1,00] 32 (100)	-
Meta-Analyse	297	0,43 [0,29; 0,57] 290 (98)	239	0,86 [0,57; 1,14] 226 (95)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
MIRASOL	218	n. a. [59,9; n. a.] 55 (25)	207	33,7 [28,6; n. a.] 69 (33)	0,55 [0,38; 0,80] 0,0012
FORWARD 1 (mITT)	79	97,29 [97,29; n. a.] 22 (28)	32	30,71 [7,57; n. a.] 13 (41)	0,44 [0,21; 0,92] 0,033 AD = + 66,58 Wochen
Meta-Analyse	297	n. a. [97,3; n. a.] 77 (26)	239	33,71 [28,6; 45,7] 82 (34)	0,51 [0,37; 0,71] 0,0001
Interaktionstest ^b :					0,62
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
MIRASOL	218	31,6 [21,1; 47,7] 97 (44)	207	14,1 [9,71; 17,7] 113 (55)	0,54 [0,41; 0,72] < 0,0001 AD = + 17,5 Wochen
FORWARD 1 (mITT)	79	31,86 [19,0; n. a.] 37 (47)	32	9,00 [3,14; 10,43] 20 (62)	0,44 [0,25; 0,79] 0,008 AD = + 22,86 Wochen
Meta-Analyse	297	31,57 [22,0; 44,7] 134 (45)	239	12,0 [9,14; 16,0] 133 (56)	0,51 [0,40; 0,66] < 0,0001 AD = + 19,57 Wochen

Interaktionstest ^b :					0,58
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
MIRASOL	218	n. a. [73,86; n. a.] 25 (11)	207	79,14 [55,29; n. a.] 31 (15)	0,44 [0,25; 0,78] 0,0042
FORWARD 1 (MITT)	79	n. a. [61,14; n. a.] 13 (16)	32	18,71 [8,71; n. a.] 15 (47)	0,27 [0,12; 0,59] 0,001
Meta-Analyse	297	n. a. 38 (13)	239	79,1 [55,3; n. a.] 46 (19)	0,38 [0,24; 0,60] < 0,0001
Interaktionstest ^b :					0,35
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC					
MIRASOL	218	n. a. 6 (3)	207	n. a. 51 (25)	0,07 [0,03; 0,17] < 0,0001
FORWARD 1	79	n. a. 4 (5)	32	34,3 [6,29; n. a.] 9 (28)	0,06 [0,01; 0,28] < 0,0001
Metaanalyse	297	n. a. 10 (3)	239	n. a. [34,3; n. a.] 60 (25)	0,07 [0,03; 0,15] < 0,0001 ^e
Anämie, PT					
MIRASOL	218	n. a. 2 (1)	207	n. a. [48,0; n. a.] 21 (10)	0,04 [0,01; 0,30] < 0,0001
Metaanalyse	297	n. a. 4 (1)	239	n. a. [48,0; n. a.] 23 (10)	0,08 [0,03; 0,29] < 0,0001 ^e
Neutropenie, PT					
MIRASOL	218	n. a. 2 (1)	207	n. a. 36 (17)	0,04 [0,01; 0,16] < 0,0001
Metaanalyse	297	n. a. 2 (1)	239	n. a. 44 (18)	0,02 [0,01; 0,09] < 0,0001 ^e
Thrombozytopenie, PT					
MIRASOL	218	n. a. 2 (1)	207	n. a. 13 (6)	0,10 [0,02; 0,43] 0,0001
Ermüdung, PT					
MIRASOL	218	n. a. 5 (2)	207	n. a. 11 (5)	0,31 [0,11; 0,90] 0,02

Metanalyse	297	n. a. 7 (2)	239	n. a. [74,7; n. a.] 13 (5)	0,30 [0,12; 0,78] 0,01 ^e
Augenerkrankung, SOC					
MIRASOL	218	100,7 [98,4; n. a.] 34 (16)	207	n. a. 0 (0)	n. a. ^f
FORWARD 1	79	106,0 [44,7; n. a.] 11 (14)	32	n. a. 0 (0)	n. a. ^f
Metaanalyse	297	106,0 [98,4; n. a.] 45 (15)	239	n. a. 0 (0)	n. a. ^f
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC					
MIRASOL	218	n. a. 10 (5)	207	n. a. 22 (11)	0,33 [0,15; 0,69] 0,002
FORWARD 1	79	74,1 [n. a.] 4 (5)	32	n. a. 6 (19)	0,20 [0,06; 0,73] 0,014
Metaanalyse	297	n. a. 14 (5)	239	n. a. [74,7; n. a.] 28 (12)	0,29 [0,15; 0,56] 0,0001 ^e
Ermüdung, PT					
MIRASOL	218	n. a. 5 (2)	207	n. a. 11 (5)	0,31 [0,11; 0,90] 0,02
Metanalyse	297	n. a. 7 (2)	239	n. a. [74,7; n. a.] 13 (5)	0,30 [0,12; 0,78] 0,01 ^e
Untersuchungen, SOC					
MIRASOL	218	n. a. 6 (3)	207	n. a. 17 (8)	0,22 [0,08; 0,61] 0,001
Metaanalyse	297	n. a. 8 (3)	239	n. a. 19 (8)	0,24 [0,10; 0,57] 0,0006 ^e
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Dünndarmobstruktion, PT					
MIRASOL	218	n. a. 4 (2)	207	n. a. 10 (5)	0,24 [0,07; 0,76] 0,01
Metanalyse	297	n. a. 4 (1)	239	n. a. 12 (5)	0,18 [0,06; 0,56] 0,001 ^e

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, SOC					
Metanalyse	297	n. a. 32 (11)	239	n. a. [38,3; n. a.] 32 (13)	0,57 [0,34; 0,95] 0,03 ^e
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Pneumonitis, UE unabhängig vom Schweregrad					
MIRASOL	218	n. a. [56,7; n. a.] 26 (12)	207	n. a. 1 (0,5)	12,4 [1,65; 92,9] 0,0004
Periphere Neuropathie, UE unabhängig vom Schweregrad					
MIRASOL	218	n. a. [19,1; n. a.] 82 (38)	207	n. a. [24,3; n. a.] 47 (23)	1,45 [1,01; 2,08] 0,043
Metaanalyse	297	52,1 [19,1; n. a.] 118 (40)	239	n. a. [24,3; n. a.] 56 (23)	1,40 [1,01; 1,94] 0,041 ^e
Katarakt, UE unabhängig vom Schweregrad					
MIRASOL	218	98,43 [52,9; n. a.] 37 (17)	207	n. a. 1 (0,5)	18,1 [2,46; 133,9] < 0,0001
Metaanalyse	297	85,14 [52,14; n. a.] 51 (17)	239	n. a. 2 (1)	10,54 [2,5; 44,0] < 0,0001 ^e
Trockenes Auge, UE unabhängig vom Schweregrad					
MIRASOL	218	98,4 [37,1; n. a.] 64 (29)	207	n. a. 5 (2)	11,1 [4,42; 27,6] < 0,0001
FORWARD 1	79	30,1 [24,1; n. a.] 28 (35)	32	n. a. [23,6; n. a.] 1 (3)	10,5 [1,42; 77,4] 0,001
Metaanalyse	297	68,6 [30,4; n. a.] 92 (31)	239	n. a. 6 (3)	11,0 [4,80; 25,4] < 0,0001 ^e
Augenschmerzen, UE unabhängig vom Schweregrad					
MIRASOL	218	n. a. 21 (10)	207	n. a. 1 (0,5)	15,5 [2,07; 116,0] 0,0001
Metaanalyse	297	n. a. [111,1; n. a.] 32 (11)	239	n. a. 1 (0,4)	19,7 [2,7; 145,4] < 0,0001 ^e
Keratopathie, UE unabhängig vom Schweregrad					
Metaanalyse	297	51,0 [34,43; n. a.] 94 (32)	239	n. a. 1 (0,4)	67,0 [9,32; 482,0] < 0,0001 ^e

Photophobie, UE unabhängig vom Schweregrad					
MIRASOL	218	n. a. [71,3; n. a.] 42 (19)	207	n. a. 1 (0,5)	29,5 [4,05; 215,3] < 0,0001
Metaanalyse	297	102,0 [75,3; n. a.] 56 (19)	239	n. a. 2 (1)	17,0 [4,12; 70,2] < 0,0001 ^e
Sehen verschwommen, UE unabhängig vom Schweregrad					
MIRASOL	218	31,1 [15,1; 39,3] 94 (43)	207	n. a. 5 (2)	16,8 [6,80; 41,4] < 0,0001
FORWARD 1	79	19,0 [11,1; 30,1] 36 (46)	32	n. a. 1 (3)	17,2 [2,34; 125,6] < 0,0001
Metaanalyse	297	23,9 [15,3; 32,3] 130 (44)	239	n. a. 6 (3)	17,0 [7,47; 38,7] < 0,0001 ^e
Sehschärfe vermindert, UE unabhängig vom Schweregrad					
Metaanalyse	297	n. a. [62,1; n. a.] 49 (16)	239	n. a. 1 (0)	24,7 [3,39; 180,7] < 0,0001 ^e
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. Interaktionstest vom Datenschnitt zum 27.10.2023</p> <p>c. Nur in der Studie MIRASOL erhoben</p> <p>d. Nur in der Studie FORWARD 1 erhoben</p> <p>e. Keine Angaben zum Interaktionstest</p> <p>f. HR nicht berechenbar; unter Berücksichtigung der hohen Ereignisrate bereits zu einem frühen Zeitpunkt sowie unter Betrachtung der Anzahl bzw. Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ kann von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

circa 630 – 1 300 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elahere (Wirkstoff: Mirvetuximab Soravtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/elahere-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mirvetuximab Soravtansin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab Soravtansin sowie bei Auftreten von Augensymptomen ist eine Augenuntersuchung durch eine Fachärztin bzw. einen Facharzt für Augenheilkunde durchzuführen. Die Patientinnen sind zudem vor Beginn jedes Zyklus darauf hinzuweisen, alle neuen oder sich verschlechternden Augensymptome der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epithelalem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirvetuximab Soravtansin	245 200,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	178,69 € - 181,19 €
Gesamt	245 378,79 € - 245 381,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirvetuximab Soravtansin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epithelialeem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Juni 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Mirvetuximab Soravtansin
(Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom,
FR α -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien)**

Vom 5. Juni 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Mai 2025 (BAnz AT 04.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin wie folgt ergänzt:

Mirvetuximab Soravtansin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. November 2024):

ELAHERE als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Juni 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Mirvetuximab Soravtansin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben
Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirvetuximab Soravtansin:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. März 2025), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↑ ↑	Vorteile bei den SUE, schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE. Die Nachteile bei spezifischen UE zeigen sich insbesondere bei den Augenerkrankungen.

Erläuterungen:

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

Studien

MIRASOL

- Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie
- Mirvetuximab Soravtansin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe²
- Finaler Datenschnitt vom 26. September 2024

FORWARD 1

- Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie
- Mirvetuximab Soravtansin vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe²
- Relevante Teilpopulation: Post-hoc definierte Studienpopulation (modifizierte ITT, mITT) mit hohem FFR_α-Status (≥ 75 %)
- Finaler Datenschnitt vom 18. März 2020

Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Mortalität

Endpunkt	Mirvetuximab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
MIRASOL	227	16,9 [14,36; 19,8] 162 (71)	226	13,3 [11,4; 15,42] 177 (78)	0,67 [0,54; 0,84] 0,0004 AD = + 3,6 Monate
FORWARD 1 (mITT)	82	16,43 [12,42; 20,50] 51 (62)	34	11,40 [6,11; 18,10] 25 (74)	0,66 [0,40; 1,08] 0,10
Metaanalyse	309	16,5 [14,7; 19,1]	260	13,3 [11,4; 15,1]	0,67 [0,55; 0,82] 0,0001 AD = + 3,2 Monate
Interaktionstest ^b :					0,92

² Eine Auswahl aus Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan



Morbidität

Table with 5 columns: Endpunkt, N, Mirvetuximab (Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)), Therapie nach ärztlicher Maßgabe² (N, Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)), Intervention vs. Kontrolle (HR [95 %-KI], p-Wert, Absolute Differenz (AD)ª)

Progressionsfreies Überleben nach BICR (primärer Endpunkt – ergänzend dargestellt)

Table with 6 rows: MIRASOL, FORWARD 1 (mITT), Metaanalyse. Columns: Endpunkt, N, Mirvetuximab, Therapie nach ärztlicher Maßgabe², Intervention vs. Kontrolle.

Table with 6 rows: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-VAS, PGISᶜ, FOSIᵈ. Columns: Endpunkt, Mirvetuximab, Therapie nach ärztlicher Maßgabe², Intervention vs. Kontrolle.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Table with 3 rows: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28. Columns: Endpunkt, Mirvetuximab, Therapie nach ärztlicher Maßgabe², Intervention vs. Kontrolle.



Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Mirvetuximab		Therapie nach ärztlicher Maßgabe ²		Intervention vs. Kontrolle
	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] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
MIRASOL	218	0,50 [0,29; 0,86] 211 (97)	207	1,00 [0,86; 1,14] 194 (94)	–
FORWARD 1 (mITT)	79	0,43 [0,29; 0,57] 79 (100)	32	0,50 [0,29; 1,00] 32 (100)	–
Meta-Analyse	297	0,43 [0,29; 0,57] 290 (98)	239	0,86 [0,57; 1,14] 226 (95)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
MIRASOL	218	n. a. [59,9; n. a.] 55 (25)	207	33,7 [28,6; n. a.] 69 (33)	0,55 [0,38; 0,80] 0,0012
FORWARD 1 (mITT)	79	97,29 [97,29; n. a.] 22 (28)	32	30,71 [7,57; n. a.] 13 (41)	0,44 [0,21; 0,92] 0,033 AD = + 66,58 Wochen
Meta-Analyse	297	n. a. [97,3; n. a.] 77 (26)	239	33,71 [28,6; 45,7] 82 (34)	0,51 [0,37; 0,71] 0,0001
Interaktionstest ^b :					0,62
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
MIRASOL	218	31,6 [21,1; 47,7] 97 (44)	207	14,1 [9,71; 17,7] 113 (55)	0,54 [0,41; 0,72] < 0,0001 AD = + 17,5 Wochen
FORWARD 1 (mITT)	79	31,86 [19,0; n. a.] 37 (47)	32	9,00 [3,14; 10,43] 20 (62)	0,44 [0,25; 0,79] 0,008 AD = + 22,86 Wochen
Meta-Analyse	297	31,57 [22,0; 44,7] 134 (45)	239	12,0 [9,14; 16,0] 133 (56)	0,51 [0,40; 0,66] < 0,0001 AD = + 19,57 Wochen
Interaktionstest ^b :					0,58
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
MIRASOL	218	n. a. [73,86; n. a.] 25 (11)	207	79,14 [55,29; n. a.] 31 (15)	0,44 [0,25; 0,78] 0,0042
FORWARD 1 (mITT)	79	n. a. [61,14; n. a.] 13 (16)	32	18,71 [8,71; n. a.] 15 (47)	0,27 [0,12; 0,59] 0,001



Meta-Analyse	297	n. a. 38 (13)	239	79,1 [55,3; n. a.] 46 (19)	0,38 [0,24; 0,60] < 0,0001
Interaktionstest ^b :					0,35
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC					
MIRASOL	218	n. a. 6 (3)	207	n. a. 51 (25)	0,07 [0,03; 0,17] < 0,0001
FORWARD 1	79	n. a. 4 (5)	32	34,3 [6,29; n. a.] 9 (28)	0,06 [0,01; 0,28] < 0,0001
Metaanalyse	297	n. a. 10 (3)	239	n. a. [34,3; n. a.] 60 (25)	0,07 [0,03; 0,15] < 0,0001 ^e
Anämie, PT					
MIRASOL	218	n. a. 2 (1)	207	n. a. [48,0; n. a.] 21 (10)	0,04 [0,01; 0,30] < 0,0001
Metaanalyse	297	n. a. 4 (1)	239	n. a. [48,0; n. a.] 23 (10)	0,08 [0,03; 0,29] < 0,0001 ^e
Neutropenie, PT					
MIRASOL	218	n. a. 2 (1)	207	n. a. 36 (17)	0,04 [0,01; 0,16] < 0,0001
Metaanalyse	297	n. a. 2 (1)	239	n. a. 44 (18)	0,02 [0,01; 0,09] < 0,0001 ^e
Thrombozytopenie, PT					
MIRASOL	218	n. a. 2 (1)	207	n. a. 13 (6)	0,10 [0,02; 0,43] 0,0001
Ermüdung, PT					
MIRASOL	218	n. a. 5 (2)	207	n. a. 11 (5)	0,31 [0,11; 0,90] 0,02
Metanalyse	297	n. a. 7 (2)	239	n. a. [74,7; n. a.] 13 (5)	0,30 [0,12; 0,78] 0,01 ^e
Augenerkrankung, SOC					
MIRASOL	218	100,7 [98,4; n. a.] 34 (16)	207	n. a. 0 (0)	n. a. ^f
FORWARD 1	79	106,0 [44,7; n. a.] 11 (14)	32	n. a. 0 (0)	n. a. ^f
Metaanalyse	297	106,0 [98,4; n. a.] 45 (15)	239	n. a. 0 (0)	n. a. ^f



Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC

MIRASOL	218	n. a. 10 (5)	207	n. a. 22 (11)	0,33 [0,15; 0,69] 0,002
FORWARD 1	79	74,1 [n. a.] 4 (5)	32	n. a. 6 (19)	0,20 [0,06; 0,73] 0,014
Metaanalyse	297	n. a. 14 (5)	239	n. a. [74,7; n. a.] 28 (12)	0,29 [0,15; 0,56] 0,0001 ^e

Ermüdung, PT

MIRASOL	218	n. a. 5 (2)	207	n. a. 11 (5)	0,31 [0,11; 0,90] 0,02
Metaanalyse	297	n. a. 7 (2)	239	n. a. [74,7; n. a.] 13 (5)	0,30 [0,12; 0,78] 0,01 ^e

Untersuchungen, SOC

MIRASOL	218	n. a. 6 (3)	207	n. a. 17 (8)	0,22 [0,08; 0,61] 0,001
Metaanalyse	297	n. a. 8 (3)	239	n. a. 19 (8)	0,24 [0,10; 0,57] 0,0006 ^e

SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)

Dünndarmobstruktion, PT

MIRASOL	218	n. a. 4 (2)	207	n. a. 10 (5)	0,24 [0,07; 0,76] 0,01
Metaanalyse	297	n. a. 4 (1)	239	n. a. 12 (5)	0,18 [0,06; 0,56] 0,001 ^e

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, SOC

Metaanalyse	297	n. a. 32 (11)	239	n. a. [38,3; n. a.] 32 (13)	0,57 [0,34; 0,95] 0,03 ^e
-------------	-----	------------------	-----	-----------------------------------	-------------------------------------------

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)

Pneumonitis, UE unabhängig vom Schweregrad

MIRASOL	218	n. a. [56,7; n. a.] 26 (12)	207	n. a. 1 (0,5)	12,4 [1,65; 92,9] 0,0004
---------	-----	-----------------------------------	-----	------------------	--------------------------------

Periphere Neuropathie, UE unabhängig vom Schweregrad

MIRASOL	218	n. a. [19,1; n. a.] 82 (38)	207	n. a. [24,3; n. a.] 47 (23)	1,45 [1,01; 2,08] 0,043
Metaanalyse	297	52,1 [19,1; n. a.] 118 (40)	239	n. a. [24,3; n. a.] 56 (23)	1,40 [1,01; 1,94] 0,041 ^e



Katarakt, UE unabhängig vom Schweregrad

MIRASOL	218	98,43 [52,9; n. a.] 37 (17)	207	n. a. 1 (0,5)	18,1 [2,46; 133,9] < 0,0001
Metaanalyse	297	85,14 [52,14; n. a.] 51 (17)	239	n. a. 2 (1)	10,54 [2,5; 44,0] < 0,0001 ^e

Trockenes Auge, UE unabhängig vom Schweregrad

MIRASOL	218	98,4 [37,1; n. a.] 64 (29)	207	n. a. 5 (2)	11,1 [4,42; 27,6] < 0,0001
FORWARD 1	79	30,1 [24,1; n. a.] 28 (35)	32	n. a. [23,6; n. a.] 1 (3)	10,5 [1,42; 77,4] 0,001
Metaanalyse	297	68,6 [30,4; n. a.] 92 (31)	239	n. a. 6 (3)	11,0 [4,80; 25,4] < 0,0001 ^e

Augenschmerzen, UE unabhängig vom Schweregrad

MIRASOL	218	n. a. 21 (10)	207	n. a. 1 (0,5)	15,5 [2,07; 116,0] 0,0001
Metaanalyse	297	n. a. [111,1; n. a.] 32 (11)	239	n. a. 1 (0,4)	19,7 [2,7; 145,4] < 0,0001 ^e

Keratopathie, UE unabhängig vom Schweregrad

Metaanalyse	297	51,0 [34,43; n. a.] 94 (32)	239	n. a. 1 (0,4)	67,0 [9,32; 482,0] < 0,0001 ^e
-------------	-----	-----------------------------------	-----	------------------	------------------------------------------------

Photophobie, UE unabhängig vom Schweregrad

MIRASOL	218	n. a. [71,3; n. a.] 42 (19)	207	n. a. 1 (0,5)	29,5 [4,05; 215,3] < 0,0001
Metaanalyse	297	102,0 [75,3; n. a.] 56 (19)	239	n. a. 2 (1)	17,0 [4,12; 70,2] < 0,0001 ^e

Sehen verschwommen, UE unabhängig vom Schweregrad

MIRASOL	218	31,1 [15,1; 39,3] 94 (43)	207	n. a. 5 (2)	16,8 [6,80; 41,4] < 0,0001
FORWARD 1	79	19,0 [11,1; 30,1] 36 (46)	32	n. a. 1 (3)	17,2 [2,34; 125,6] < 0,0001
Metaanalyse	297	23,9 [15,3; 32,3] 130 (44)	239	n. a. 6 (3)	17,0 [7,47; 38,7] < 0,0001 ^e



Sehschärfe vermindert, UE unabhängig vom Schweregrad

Metaanalyse	297	n. a. [62,1; n. a.] 49 (16)	239	n. a. 1 (0)	24,7 [3,39; 180,7] < 0,0001 ^e
-------------	-----	-----------------------------------	-----	----------------	------------------------------------------------

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Interaktionstest vom Datenschnitt zum 27. Oktober 2023
- c nur in der Studie MIRASOL erhoben
- d nur in der Studie FORWARD 1 erhoben
- e Keine Angaben zum Interaktionstest
- f HR nicht berechenbar; unter Berücksichtigung der hohen Ereignisrate bereits zu einem frühen Zeitpunkt sowie unter Betrachtung der Anzahl beziehungsweise Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ kann von einem signifikanten Unterschied ausgegangen werden

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a. = nicht anwendbar; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben circa 630 bis 1 300 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elahere (Wirkstoff: Mirvetuximab Soravtansin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/elahere-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Mirvetuximab Soravtansin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Ovarialkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Gynäkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab Soravtansin sowie bei Auftreten von Augensymptomen ist eine Augenuntersuchung durch eine Fachärztin beziehungsweise einen Facharzt für Augenheilkunde durchzuführen. Die Patientinnen sind zudem vor Beginn jedes Zyklus darauf hinzuweisen, alle neuen oder sich verschlechternden Augensymptome der behandelnden Ärztin beziehungsweise dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Mirvetuximab Soravtansin	245 200,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	178,69 € – 181,19 €
Gesamt	245 378,79 € – 245 381,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirvetuximab Soravtansin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €



5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Patientinnen mit FR- α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Juni 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Mirvetuximab Soravtansin zur Behandlung des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primäres Peritonealkarzinoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Dezember 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 17. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom T. Monat JJJJ ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR α -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mirvetuximab Soravtansin
- **Handelsname:** Elahere
- **Therapeutisches Gebiet:** Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.03.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1131)

Modul 1

(PDF 419,69 kB)

Modul 2

(PDF 389,57 kB)

Modul 3

(PDF 1,17 MB)

Modul 4

(PDF 13,24 MB)

Anhang G zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1155/>

17.03.2025 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom)
(PDF 9,92 MB)

Anhang H zu Modul 4

(PDF 9,94 MB)

Anhang I zu Modul 4

(PDF 20,52 MB)

Anhang J zu Modul 4

(PDF 22,86 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.03.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 2,30 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 417,14 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 230,84 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2025
 - Mündliche Anhörung: 22.04.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2025 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.04.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mirvetuximab Soravtansin - 2024-12-15-D-1131*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 22.04.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.04.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom)
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. April 2025 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	04.04.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	31.03.2025
Genmab A/S	03.04.2025
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	07.04.2025
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	07.04.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.04.2025
DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie	08.04.2025

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Kirscher	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Steinbach-Buechert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Sternberg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Strangl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Cvejic	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Seiler	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Genmab A/S						
Frau Brückel	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Soltoft	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Frau Dr. Fasan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Michel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Muth	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frau Stadler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie						
Herr Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Frau Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	04.04.2025
Stellungnahme zu	Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®) Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1131
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®) (2024-12-15-D-1131) (1). Mirvetuximab-Soravtansin als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FRα)-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben (2).</p> <p>Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Das epitheliale Ovarialkarzinom ist eine lebensbedrohliche Krebserkrankung, welche Karzinome der Ovarien, Tuben und das primäre Peritonealkarzinom umfasst. Diese komplexe Gruppe von Krebserkrankungen betrifft die Fortpflanzungsorgane und das Bauchfell. In der klinischen Praxis werden sie unter dem Begriff „Ovarialkarzinome“ zusammengefasst, da sie ähnliche klinische Merkmale sowie diagnostische und therapeutische Herausforderungen aufweisen (3–5). Das <i>high-grade</i> seröse Ovarialkarzinom ist mit > 80 % der mit Abstand häufigste Subtyp des epithelialen Ovarialkarzinoms (6,7).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen mit fortgeschrittenem platinresistentem Ovarialkarzinom (Platinum-Resistant Ovarian Cancer; PROC) haben in Anzahl und Effektivität begrenzte Behandlungsoptionen und eine schlechte Prognose (8–10). Nach Versagen platinbasierter Chemotherapien bleiben den Patientinnen wenige Therapieoptionen mit niedrigen Ansprechraten (10-15 %) und belastenden Nebenwirkungen bei einem assoziierten medianen Gesamtüberleben von unter einem Jahr (10–14). Dies geht einher mit entsprechend hohen psychischen und physischen Belastungen für die Patientinnen. Der Bedarf an neuen, wirksamen Therapien ist zudem wegen des in den letzten Jahrzehnten nahezu vollständig ausgebliebenen medikamentös-therapeutischen Fortschritts sehr hoch.</p> <p>Nun steht mit MIRV eine neue und innovative Behandlungsoption für das PROC zur Verfügung. MIRV ist ein zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das mit hoher Affinität an den Folatrezeptor-alpha (FRα) bindet, über Endozytose aufgenommen und in der Folge die zytotoxische konjugierte Komponente DM4 lysosomal abgespalten wird. DM4 inhibiert die Mikrotubulipolymerisation und führt letztendlich zum Zelltod. Dies stellt ein neuartiges Wirkprinzip zur Behandlung des Ovarialkarzinoms dar. Bei FRα handelt es sich um ein Glykoprotein an der Zelloberfläche, das Folat bindet und in die Zelle schleust. Es wird hauptsächlich von malignen Tumorzellen exprimiert. Über 90 % der Ovarialkarzinom-Tumore exprimieren FRα, wobei 36 % der Tumore im Anwendungsgebiet eine hohe FRα-Expression gemäß der in der Fachinformation vorgegebenen Methodik aufweisen (15,16). Dies macht FRα zu einem spezifischen und geeigneten Biomarker für die Behandlung des Ovarialkarzinoms.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MIRV ist der erste Biomarker-gesteuerte Therapieansatz für Patientinnen mit PROC. MIRV adressiert den hohen medizinischen Bedarf effektiv, indem es neue therapeutische Perspektiven für FRα-positive Patientinnen eröffnet. Die Therapie bietet eine innovative Behandlungsoption für eine klar charakterisierte Patientinnengruppe, deren Krankheitsverlauf unter den bisherig empfohlenen Therapien (nicht-platinhaltige Monochemotherapie) äußerst ungünstig ist.</p> <p>Aufgrund der besonderen Therapiesituationen und der kleinen Patientengruppen geht die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drugs) häufig mit besonderen Herausforderungen einher; oftmals beruhen Bewertungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V auf einarmigen Studien und/oder Evidenz aus frühen Studienphasen, auf deren Grundlage der G-BA einen Zusatznutzen zumeist anhand der angewandten Bewertungsmethodik als nicht-quantifizierbar bewertet (17). Ungeachtet dessen wurden zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von MIRV zwei für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevante, internationale, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien identifiziert und vorgelegt: Die Zulassungsstudie MIRASOL (IMGN853-0416) und die die Zulassung unterstützende Studie FORWARD 1 (IMGN853-0403). In beiden Studien wurde die Intervention MIRV als Monotherapie gegenüber einer Standard-Chemotherapie nach Auswahl des Arztes (Investigator's Choice) aus Paclitaxel (Pac), Topotecan (Topo) oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) verglichen. Entsprechend des Anwendungsgebietes wurden Patientinnen mit platinresistentem, FRα-positivem, <i>high-grade</i> serösem epithelialen Ovarialkarzinom mit mindestens einer bis drei vorherigen systemischen</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungslinien eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die beiden Studien auf Basis der patientenindividuellen Daten zu einer Meta-Analyse zusammengefasst, da die beiden Studien bezüglich Studiendesign und Studienpopulation hinreichend ähnlich sind. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor (18). In der Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Einzelstudie MIRASOL sowie der für die Nutzenbewertung relevanten Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigt sich für die Population im Anwendungsgebiet eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Vergleich zur Chemotherapie über alle Endpunktkategorien hinweg.</p> <p>Die Verlängerung des Gesamtüberlebens mit der Reduktion des Sterberisikos um 33 % stellt aufgrund der bereits fortgeschrittenen Erkrankung und hohen Mortalitätsrate der Patientinnen mit PROC einen bisher nicht erreichten Therapiefortschritt für die Behandlung im Indikationsgebiet dar (18,19). Erstmalig konnte seit Einführung der (nicht-platinhaltigen) Chemotherapien als Therapiestandard eine statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit in dem Anwendungsgebiet PROC gezeigt werden. Vor dem Hintergrund einer in historischen Kohorten berichteten medianen Gesamtüberlebensdauer für Patientinnen mit PROC von 9 bis 13 Monaten (10–14) unter den nicht-platinhaltigen Standard-Chemotherapien ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens (Meta-Analyse für die finalen Datenschnitte der Studien MIRASOL und FORWARD 1: medianes OS = 16,46 Monate) aus klinischer Perspektive als erheblicher Fortschritt einzustufen. MIRV zeigt in der Meta-Analyse eine Hazard Ratio (HR) von 0,67 und somit eine Risikoreduktion um 33</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>% zu versterben im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI] p-Wert: 0,67 [0,549; 0,818] 0,0001; mithilfe des R-Pakets "survival" und der Standardfunktion "coxph" (20,21)). Auch nach fast zwei Jahren sind im MIRV-Arm erheblich mehr Patientinnen am Leben als im Chemotherapie-Arm. In der Meta-Analyse betrug der Anteil der überlebenden Patientinnen zum Monat 21 39,1 % im MIRV-Arm gegenüber 25,6 % im Chemotherapie-Arm. Die Effekte beider Studien sind in Effektgröße und -richtung homogen und unterstreichen die Robustheit des Effektschätzers (MIRASOL [Datenschnitt 26.09.2024], HR 0,67; FORWARD 1 [Datenschnitt 18.03.2020], HR 0,66). Unter Berücksichtigung der schlechten Prognose der Patientinnen, beeinträchtigender Symptomatik wie u.a. Fatigue, Verdauungsstörungen oder Darmobstruktionen und der hohen Tumorlast sowie der Abwesenheit innovativer, wirksamer und verträglicher Therapieoptionen stellen die Studienergebnisse zum Gesamtüberleben eine erhebliche und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar (18,19,22) . Aus Sicht von AbbVie ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der Objektivität der Erfassung als niedrig einzuschätzen. Das Gesamtüberleben wird aufgrund seiner klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit als unverzerrt erachtet.</p> <p>Zusätzlich zu der statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens durch MIRV zeigt die Therapie weitere patientenrelevante Vorteile. Das deutlich und statistisch signifikant verbesserte Gesamtansprechen, 41% im MIRV-Arm vs. 15% im Chemotherapie-Arm, führt zu einer signifikanten Verbesserung der Tumor- und Symptomkontrolle (18). Gleichzeitig geht die Verlängerung des Gesamtüberlebens durch MIRV mit einer Verbesserung der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den gesamten Therapieverlauf im Vergleich zur Chemotherapie einher. Die Analysen zu den Endpunkten EQ-5D-VAS, EORTC-QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28, zusammen mit den ergänzend beigefügten Analysen, die gemäß Anmerkung aus der Nutzenbewertung durchgeführt wurden und Patientinnen nach Protokollamendment 2 in der Studie MIRASOL berücksichtigen, zeigen statistisch signifikante, konsistente und klinisch relevante Vorteile für MIRV im Vergleich zur Chemotherapie. Diese betreffen die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere in den Bereichen Alopezie, Fatigue, Verdauungsstörungen und globaler Gesundheitsstatus. Eine Therapie mit MIRV führt demnach nicht nur zu einer 33%-igen Verringerung des Risikos zu versterben, sondern ermöglicht dieser stark vorbehandelten und unter hoher Symptomlast leidenden Patientinnengruppe auch über den Therapieverlauf hinweg eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie.</p> <p>Gleichzeitig weist die Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens ein besseres Nebenwirkungsprofil auf. Bei der Behandlung mit MIRV traten im Vergleich zur Chemotherapie signifikant weniger schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Es wurden zudem weniger gastrointestinale [z.B. schwere unerwünschte Ereignisse (UE) nach Preferred Term (PT) Dünndarmobstruktion] und hämatologische UE [z.B. System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems] beobachtet. Im klinischen Sicherheitsprofil von MIRV traten okuläre UE auf. Diese waren in der Mehrheit von geringem Grad, handhabbar und von transienter Natur im vorderen Augenabschnitt. Die Anzahl der Therapieabbrüche ist im konventionellen</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie-Arm im Vergleich zu MIRV signifikant erhöht, was insgesamt auf eine stärkere Belastung der Patientinnen durch Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm hindeutet.</p> <p>In der am 17. März 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung zieht der G-BA die Meta-Analyse beider Studien heran, da beide Studienpopulationen ausreichend strukturgleich sind. Da beide Studien vorwiegend in Europa und Nordamerika durchgeführt wurden, nimmt der G-BA zudem eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext an. Auch hinsichtlich der verwendeten Dosierungen im Kontrollarm ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.</p> <p>Die Studien MIRASOL und FORWARD 1 untersuchten die praxiskonformen und wissenschaftlich validen Dosierungen für nicht-platinhaltige Standard-Chemotherapien beim platinresistenten Ovarialkarzinom und setzten damit die in der klinischen Praxis etablierten Schemata ein (Paclitaxel: 80 mg/m² i.v. Tag eins, acht, 15 und 22 eines vierwöchigen Zyklus; PLD: 40 mg/m² i.v. Tag eins eines vierwöchigen Zyklus; Topotecan: 4 mg/m² i.v. Tag eins, acht und 15 eines vierwöchigen Zyklus oder 1,25 mg/m² i.v. Tag eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus).</p> <p>Mittels einer systematischen und orientierenden Literaturrecherche wurde umfassende Evidenz aus Leitlinien, Praxisleitfäden und Studien identifiziert, die die Chemotherapiedosierungen und Dosisschemata der Studien MIRASOL und FORWARD 1 bestätigt (23,24). Die nicht-platinhaltigen Monochemotherapien wurden in den 1990er Jahren zugelassen (25–28) und seitdem hat sich in der Versorgung aufgrund neuer Evidenz und Studienerkenntnissen die Verwendung von Dosierungen, die von der Fachinformation abweichen, im Kontext einer</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für die Patientinnen besseren Nutzen- und Risikoabwägung etabliert (23,24). Auswertungen von Registerdaten aus dem SMARAGD-Register belegen ebenfalls, dass Patientinnen mit PROC mit den in den Studien eingesetzten Dosierungen bzw. - Schemata behandelt werden (29) und unterstreichen die Diskrepanz zwischen formaler Zulassung und Versorgungsalltag.</p> <p>Die Ergebnisse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 sind somit in diesen Aspekten sowie insgesamt übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden spezifischen Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Relevanz und Akzeptanz der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) und Einreichung weiterer PRO Analysen (Patientinnen nach Protokollamendment 2 der Studie MIRASOL)2. Subgruppenanalysen zum finalen Datenschnitt der Studie MIRASOL (26.09.2024) sowie der Meta-Analyse (MIRASOL 26.09.2024; FORWARD 1 18.03.2020)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.31ff. (S.28ff. , S.83)	<p>1. <u>Relevanz und Akzeptanz der Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) und Einreichung weiterer PRO Analysen (nach Protokollamendment 2 der Studie MIRASOL)</u></p> <p><u>Zitat G-BA:</u> <i>„Für die Studie MIRASOL wurden kürzere Erhebungszeitpunkte für die PRO-Instrumente erst mit Protokollamendment 2 eingeführt (siehe Abschnitt 2.2. Protokolländerungen). Personen, die unter den vorherigen Versionen des Studienprotokolls in die Studie eingeschlossen wurden, wurden seltener erhoben. Es könnte daher davon ausgegangen werden, dass die Werte dieser Personen rein zufällig fehlen (missing completely at random [MCAR]). Es ist jedoch nicht bekannt, wie viele Studienteilnehmende ab Protokoll-Version 2 in die Studie MIRASOL eingeschlossen wurden und wie hoch die Rücklaufquote bezogen auf diese Population ist. Zudem ist unklar, inwieweit die ab Protokollversion 2 eingeschlossenen Studienteilnehmenden repräsentativ für die gesamte Studienpopulation sind, da keine Baselinecharakteristika der ab</i></p>	<p><u>Morbidität</u> [...] <i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-VAS, PGIS (nur in der Studie MIRASOL) und FOSI (nur in der Studie FORWARD 1) erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen bereits ab Woche 8/9 und somit zur ersten Erhebung nach Baseline für alle Instrumente bei < 70 %.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten für alle eingeschlossenen Patientinnen ab Amendment 2 der Studie MIRASOL nachgereicht. Jedoch belaufen sie sich die Rücklaufquoten auch hier weiterhin auf < 70 % bezogen auf die ITT- bzw. mITT-Population, weshalb die Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind.</p> <p><u>Lebensqualität</u> <i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28</i></p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Protokollversion 2 eingeschlossenen Patientinnengruppe dargelegt wurden.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Wie vom G-BA in der Nutzenbewertung vorgeschlagen, legt AbbVie in dieser Stellungnahme zusätzliche Analysen der PRO-Instrumente vor, die auf den Patientinnen der MIRASOL-Studie basieren, welche ab Protokollamendment 2 eingeschlossen wurden und daher häufigere Erhebungszeitpunkte aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baselinecharakteristika auf Basis der modifizierten ITT nach Protokollamendment 2 in der Studie MIRASOL (30) - Meta-Analyse: Ergebnisse zu den Analysen für den Endpunkt EQ-5D-VAS auf Basis der modifizierten ITT nach Protokollamendment 2 in der Studie MIRASOL (inkl. Rücklaufquote) (30) - Studie MIRASOL: Ergebnisse zu den Analysen für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und PGIS auf Basis der modifizierten ITT nach Protokollamendment 2 in der Studie MIRASOL (inkl. Rücklaufquoten) (30) <p>Die Analysen wurden gemäß des im Dossier beschriebenen Modells auf Basis eines Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) für die Patientinnen unter Behandlung durchgeführt (18,30). Bei der</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen bei < 70 % und sind für die Nutzenbewertung somit nicht geeignet (detaillierte Darstellung im Abschnitt zur Symptomatik).</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zuordnung der Items des EORTC QLQ-OV28 zu einzelnen Skalen wurde jedoch statt der präspezifizierten Variante im Dossier dem Vorschlag des G-BA [siehe Nutzenbewertung des G-BA, S.25f., S.93, (1)] gefolgt und die Zuordnung und Auswertung nach dem Manual der EORTC (31) für die divergierenden Skalen gem. Tabelle 19 (S.93) der Nutzenbewertung (Periphere Neuropathie, Nebenwirkungen der Chemotherapie und Andere Einzelitems) genutzt.</p> <p>Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Werte von Patientinnen, die vor Protokollamendment 2 eingeschlossen wurden, rein zufällig fehlen (missing completely at random) und damit keine Verzerrung der Analysen durch Einschränkung der Population zu erwarten ist. Darüber hinaus zeigen die ebenfalls in der Stellungnahme enthaltenen Baseline-Charakteristika der Patientinnen, die ab Protokollamendment 2 eingeschlossen wurden (modifizierte ITT-Population nach Protokollamendment 2), eine sehr hohe Übereinstimmung mit den Charakteristika der Gesamtpopulation der Studie MIRASOL und sind daher repräsentativ für die gesamte Studienpopulation. Basierend auf dieser neuen Population (modifizierte ITT-Population nach Protokollamendment 2) ergeben sich für behandelte Patientinnen höhere Rücklaufquoten, die nahezu über alle Skalen hinweg konsistent und anhaltend einschließlich zu Woche 15/16 und teils darüber hinaus über 70% bleiben.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>Die Rücklaufquoten müssen unter Berücksichtigung der Schwere der Therapiesituation sowie der in Modul 3 des Nutzenbewertungs dossiers [Modul 3, Abschnitt 3.2, (32)] beschriebenen schlechten Prognose der Patientinnen im Anwendungsgebiet interpretiert werden und sind vor diesem Hintergrund als adäquat anzusehen. In dieser spezifischen Situation würde zudem eine Nicht-Berücksichtigung sämtlicher Studienendpunkte basierend auf eingesetzten validierten patientenberichteten Fragebögen zu einem weitreichenden Informationsverlust für die Bewertung der therapeutischen Intervention MIRV führen.</p> <p>Mit den nachgereichten Analysen zeigen sich deutliche und statistisch signifikante Vorteile zugunsten von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie in den folgenden Endpunkten und Skalen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Nachteile.</p> <table border="1" data-bbox="293 1158 1171 1385"> <tr> <td data-bbox="293 1158 1171 1342"> <p>Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie Hedges' g des statistisch signifikanten LS MD (MIRASOL: mITT nach Protokollamendment 2)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1342 1171 1385"> <p>Morbidität</p> </td> </tr> </table>	<p>Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie Hedges' g des statistisch signifikanten LS MD (MIRASOL: mITT nach Protokollamendment 2)</p>	<p>Morbidität</p>	
<p>Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie Hedges' g des statistisch signifikanten LS MD (MIRASOL: mITT nach Protokollamendment 2)</p>				
<p>Morbidität</p>				

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)¹</i> Hedges g': 0,43 [0,197; 0,661]</p> <p><i>EORTC QLQ-C30²</i> Appetitverlust Hedges g': -0,27 [-0,536; -0,003] Dyspnoe Hedges g': -0,59 [-0,862; -0,320] Fatigue Hedges g': -0,57 [-0,846; -0,304] Übelkeit und Erbrechen Hedges g': -0,54 [-0,815; -0,273]</p> <p><i>EORTC QLQ-OV28³</i> Körperbild Hedges g': -0,44 [-0,713; -0,161]</p> <p><i>PGIS⁴</i> Hedges g': -0,33 [-0,616; -0,048]</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p><i>EORTC QLQ-C30²</i></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Globaler Gesundheitsstatus Hedges g': 0,52 [0,247; 0,785]</p> <p>Physische Funktion Hedges g': 0,65 [0,379; 0,923]</p> <p>Rollenfunktion Hedges g': 0,52 [0,250; 0,789]</p> <p>Emotionale Funktion Hedges g': 0,35 [0,079; 0,618]</p> <p>Soziale Funktion Hedges g': 0,37 [0,103; 0,637]</p> <p>Kognitive Funktion Hedges g': 0,30 [0,027; 0,566]</p> <hr/> <p><i>EORTC QLQ-OV28³</i></p> <p>Einstellung bez. Krankheit/Behandlung Hedges g': 0,50 [0,226; 0,778]</p> <p>Verdauungsstörungen Hedges g': 0,28 [0,004; 0,551]</p> <p>Haarausfall</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hedges g': 1,19 [0,895; 1,487] Essen/Getränke schmecken anders Hedges g': 0,51 [0,229; 0,784]</p> <p>Quelle: (30)</p> <p>Für die Studie FORWARD 1 sind bei den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und -OV28 gemeinsame Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen durch eine Erhebung alle 8 Wochen bei 4-wöchigem Zyklus und alle 9 Wochen bei 3-wöchigem Zyklus nur begrenzt gegeben, weshalb die Ergebnisse für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und -OV28 der Studie MIRASOL berichtet werden.</p> <p>1: Meta-Analyse, nachgereichte Analyse nach Protokollamendment 2 (MIRASOL) 2: Studie MIRASOL, nachgereichte Analyse nach Protokollamendment 2 3: Studie MIRASOL, nachgereichte Analyse nach Protokollamendment 2 inkl. Neuordnung der Skalen gem. Information aus Nutzenbewertung des G-BA [siehe S.25f. S.93 (1)] 4: Studie MIRASOL, nachgereichte Analyse nach Protokollamendment 2. Der PGIS wurde im Nutzenbewertungsdossier ergänzend dargestellt.</p> <p>Morbidität: <u>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS):</u> Für die Meta-Analyse zeigt sich für die EQ-5D-VAS ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MD: 5,83 [2,654; 8,996] 0,0004; Hedges' g: 0,43 [0,197; 0,661]). Eine positive Veränderung des Gesundheitszustands, wahrgenommen und berichtet durch die Patientinnen unter MIRV vs. Chemotherapie, stellt vor allem in der prognostisch sehr schlechten und mit häufig starker Symptomatik assoziierten Krankheitssituation des PROC einen wichtigen Therapievorteil durch MIRV dar.</p> <p><u>Appetitverlust:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: -4,90 [-9,791; -0,008] 0,0496; Hedges' g: -0,27 [-0,536; -0,003]). Der Appetitverlust kann zusätzlich zu reduzierter Nahrungsaufnahme führen, was den Gesundheitszustand zusätzlich verschlechtern kann (9,33).</p> <p><u>Dyspnoe:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: -10,80 [-15,671; -5,920] < 0,0001; Hedges' g: -0,59 [-0,862; -0,320]). Die in der Studie MIRASOL beobachteten statistisch signifikanten Verbesserungen in der Skala Dyspnoe der von Patientinnen berichteten Therapieerfolge unter MIRV könnten auf eine erhöhte Unabhängigkeit von Patientinnen hinweisen, indem sich die</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Leistungsfähigkeit aufgrund von Luftnot reduzieren. Vorteile liegen auch in der Sicherheit für die Zeit bis zum ersten UE (PT Dyspnoe) vor (1,18,19).</p> <p><u>Fatigue:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Fatigue) ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: -9,87 [-14,462; -5,283] < 0,0001; Hedges' g: -0,57 [-0,846; -0,304]). Die Vermeidung von Fatigue in der Indikation Ovarialkarzinom ist aus Patientinnensicht sehr relevant, da die starke Ermüdung nicht nur die Mobilität, sondern den gesamten Alltag häufig negativ beeinflussen kann (34,35). Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (PT) (1,18,19) als auch in der Wahrnehmung der Patientinnen wie hier im EORTC QLQ-C30 berichtet.</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: -7,36 [-10,974; -3,739] 0,0001; Hedges' g: -0,54 [-0,815; -0,273]). Übelkeit und Erbrechen stellen häufige Chemotherapie-bedingte und stark belastende Nebenwirkungen dar (22,35). Es ist nachvollziehbar, dass ein Vorteil in den von Patientinnen berichteten</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieerfolgen hinsichtlich Übelkeit und Erbrechen auf das allgemeine Wohlbefinden der Patientinnen einzahlt.</p> <p><u>Körperbild:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (Körperbild) ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: -9,01 [-14,690; -3,328] 0,0020; Hedges' g: -0,44 [-0,713; -0,161]). Die statistisch signifikante verbesserte Wahrnehmung des Körperbilds unter MIRV gegenüber der Chemotherapie ist von großer Bedeutung für das psychische Wohlbefinden im vorliegenden Anwendungsgebiet (22,35).</p> <p><u>PGIS:</u> In der Studie MIRASOL zeigt sich für den PGIS ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: -0,32 [-0,598; -0,047] 0,0220; Hedges' g: -0,33 [-0,616; -0,048]). Die Symptomschwere der letzten 7 Tage wird unter Chemotherapie statistisch signifikant stärker wahrgenommen als unter der Intervention mit MIRV.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <p><u>Globaler Gesundheitsstatus:</u></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus) ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 7,31 [3,524; 11,094] 0,0002; Hedges' g: 0,52 [0,247; 0,785]). Eine statistisch signifikante Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus stellt besonders bei dieser stark vorbehandelten Patientinnengruppe einen außergewöhnlichen Therapieerfolg dar.</p> <p><u>Physische Funktion:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (physische Funktion) ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 8,67 [5,124; 12,216] < 0,0001; Hedges' g: 0,65 [0,379; 0,923]). Patientinnen unter MIRV berichteten im Vergleich zu Patientinnen unter Chemotherapie geringere physische Einschränkungen im Alltag.</p> <p><u>Rollenfunktion:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 9,14 [4,443; 13,842] 0,0002; Hedges' g: 0,52 [0,250; 0,789]). Eine weltweite Befragung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigte, dass die Möglichkeit Hobbies auszuüben und arbeiten zu können einen starken positiven Einfluss auf die Lebensqualität hat (35) .</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Emotionale Funktion:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 4,84 [1,139; 8,541] 0,0104; Hedges' g: 0,35 [0,079; 0,618]). Eine statistisch signifikante Verbesserung und damit einhergehende emotionale Stabilität stellt in der Rezidivsituation einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil dar (35).</p> <p><u>Soziale Funktion:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 soziale Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 6,50 [1,822; 11,174] 0,0067; Hedges' g: 0,37 [0,103; 0,637]). Die Fähigkeit zur sozialen Interaktion stellt für Patientinnen mit Ovarialkarzinom einen wichtigen Faktor für die Lebensqualität dar (35).</p> <p><u>Kognitive Funktion:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 3,77 [0,349; 7,195] 0,0310; Hedges' g: 0,30 [0,027; 0,566]). Eine häufig beschriebene Nebenwirkung der vorhandenen Therapieoptionen im Ovarialkarzinom ist die</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kognitive Störung, sodass hier im vorliegenden Anwendungsgebiet von einem für die Patientinnen wichtigen patientenrelevanten Vorteil der Intervention MIRV ausgegangen werden kann (9).</p> <p><u>Einstellung bez. Krankheit/Behandlung:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 8,96 [4,053; 13,874] 0,0004; Hedges' g: 0,50 [0,226; 0,778]). Durch die Therapie mit MIRV zeigt sich eine schnelle und nachhaltige Verbesserung in der Einstellung bezüglich Krankheit/Behandlung. Dies ist im Kontext des fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs und der starken Symptombelastung der Patientinnen als bedeutsamer Vorteil zu werten.</p> <p><u>Verdauungsstörungen:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 Verdauungsstörungen ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 4,61 [0,050; 9,163] 0,0476; Hedges' g: 0,28 [0,004; 0,551]). Die Erkennung und Behandlung von funktionellen Darmbeschwerden ist als zentrale Aufgabe der Nachsorgesprechstunde im Ovarialkarzinom gemäß der S3-Leitlinie definiert (9).</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Haarausfall:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 Haarausfall ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 32,28 [24,843; 39,723] < 0,0001; Hedges' g: 1,19 [0,895; 1,487]). Der therapiebedingte Haarausfall kann sehr belastend sein und die Selbstwahrnehmung der Patientinnen sowie die Lebensqualität beeinträchtigen (36). Über die Hälfte der Frauen mit Ovarialkarzinom haben berichtet, dass Haarausfall der am meisten befürchtete Aspekt der Chemotherapie ist und 8 % der Patientinnen würden aufgrund der negativen Auswirkungen des Haarausfalls auf die Behandlung verzichten (36,37). Ein Vorteil für MIRV zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen [PT Alopezie, (1,18,19)] als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Vor diesem Kontext sind die deutlichen und positiven Ergebnisse in Bezug auf die Alopezie als sehr relevant einzustufen.</p> <p><u>Essen/Getränke schmecken anders:</u> Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (Essen/Getränke schmecken anders) ein statistisch signifikanter Vorteil im Behandlungsverlauf zugunsten von MIRV (LS MD: 11,10 [5,074; 17,124] 0,0004; Hedges' g: 0,51 [0,229; 0,784]).</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau zeigen sich deutliche, statistisch signifikante und endpunkt-, instrumenten- sowie skalenübergreifende Vorteile bei den Mittelwertänderungen zugunsten von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie. Aufgrund der Konsistenz und Effektstärken können die Ergebnisse aus Sicht von AbbVie nicht lediglich durch eine mögliche Verzerrung erklärt werden. Vielmehr verdeutlichen sie die wesentlich effektivere Tumorkontrolle und wirksamere Symptomreduktion unter MIRV im Vergleich zur Chemotherapie, welche sich ebenfalls in den höheren Ansprechraten im MIRV-Arm zeigt. Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV zeigen häufiger eine Reduktion der Symptomatik und in vielen Funktionskalen verbesserte Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie, während im Kontrollarm aufgrund der geringeren Effektivität eine wirksame Tumor- und Symptomreduktion deutlich seltener erreicht werden kann bei gleichzeitig belastenden Nebenwirkungen. Deutliche und statistisch signifikante Vorteile für MIRV zeigen sich in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie somit unabhängig von der Betrachtung von Patientinnen in der gesamten Studie MIRASOL oder basierend auf Patientinnen mit Einschluss zu Protokollamendment 2.</p> <p><u>Fazit:</u></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MIRV erfüllt die in der S3-Leitlinie genannten Therapieziele (9), indem es eine im Vergleich zur Chemotherapie spürbar geringere Symptomlast bewirkt und zu einer signifikant höheren Lebensqualität beiträgt, etwa durch eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus, der physischen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion, sozialen Funktion und kognitiven Funktion (EORTC QLQ-C30). Darüber hinaus verbessert sich für die Patientinnen unter MIRV im Vergleich zur Chemotherapie die Einstellung bezüglich ihrer Erkrankung/Behandlung und es liegen statistisch signifikante Vorteile für „Verdauungsstörungen“, „Haarausfall“ und „Essen/Getränke schmecken anders“ vor (EORTC QLQ-OV28).</p> <p>Die Reduktion von Tumor- und Symptomlast zeigt sich daneben durch statistisch signifikante Vorteile bei dem Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Dyspnoe, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen (jeweils EORTC QLQ-C30), Körperbild (EORTC QLQ-OV28) und eine Verbesserung des PGIS.</p> <p>Auf Basis der mit dieser Stellungnahme eingereichten Analysen für Patientinnen unter Behandlung mit Einschluss zu Protokollamendment 2 liegen deutlich höhere Rücklaufquoten (über 70 %) vor. Die Rücklaufquoten sind unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankungs- und Therapiesituation sowie der in</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modul 3, Abschnitt 3.2 (32) beschriebenen schlechten Prognose der Patientinnen im Anwendungsgebiet zu interpretieren. Angesichts der herausfordernden Therapiesituation und sehr schlechten Prognose der Patientinnen würde eine kategorische Nicht-Berücksichtigung aller angewendeten patientenberichteten Endpunkte zu einem erheblichen Verlust entscheidender Informationen bei der Bewertung der therapeutischen Intervention MIRV führen. Es zeigen sich in den Ergebnissen deutliche, statistisch signifikante und endpunkt-, instrumenten- sowie skalenübergreifende Vorteile bei den Mittelwertänderungen zugunsten von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie, die nicht allein durch mögliche Verzerrungen erklärt werden können.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 und PGIS sind aufgrund der Eindeutigkeit der Ergebnisse fazitrelevant und sollten in die Nutzenbewertung von Mirvetuximab-Soravtansin für die Ableitung des Zusatznutzens einbezogen werden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.45	<p>2. <u>Subgruppenanalysen der Meta-Analyse mit den finalen Datenschnitten der Studien (MIRASOL 26.09.2024 und FORWARD 1 18.03.2020)</u></p> <p><u>Zitat G-BA:</u> <i>„Subgruppenanalysen mit dazugehörigen Interaktionstermen wurden nicht für den in der Nutzenbewertung dargestellten finalen Datenschnitt der Studie MIRASOL und die metaanalytische Auswertung berichtet. Für die Studie FORWARD 1 zeigten sich keine signifikanten Interaktionsterme in den analysierten Subgruppen.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> Subgruppenanalysen sowie die dazugehörigen Interaktionsterme des finalen Datenschnitts der Studie MIRASOL und die metaanalytische Auswertung werden mit dieser Stellungnahme nachgereicht (38). Die Analysen basieren auf der mit dem Nutzenbewertungsdossier eingereichten Operationalisierung der Endpunkte und Skalendefinitionen, der Analysepopulation und der statistischen Methodik [siehe Modul 4, Abschnitte 4.2.5.5 sowie 4.3.1.3.5, (18)]. Aufgrund der Kurzfristigkeit des Datenschnitts können diese Subgruppenanalysen erst mit dieser Stellungnahme eingereicht werden.</p>	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reicht der pharmazeutische Unternehmer Subgruppenanalysen der Metaanalyse nach.</p> <p>In der Meta-Analyse zeigt sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Interaktionsterm (0,0382) für die Subgruppe „BRCA Status“, wobei sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin für beide Subgruppen zeigt. Die Subgruppenanalysen sind rein deskriptiv durchgeführt worden und die Subgruppe mit Patientinnen, die einen positiven BRCA-Status aufweisen, ist klein (N=40 vs. N=39). Die Effekte unterschieden sich zwar im Ausmaß, sind jedoch gleichgerichtet. Auch bei den SUE zeigt sich für den BRCA-Status eine statistisch signifikante Interaktion mit analogen Ergebnissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung wird die Effektmodifikation durch das Merkmal „BRCA Status“ als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Meta-Analyse zeigt sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Interaktionsterm (0,0382) für die Subgruppe „BRCA Status“, wobei sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV für beide Subgruppen zeigt. Die Subgruppenanalysen sind rein deskriptiv durchgeführt worden und die Subgruppe mit Patientinnen, die einen positiven BRCA-Status aufweisen, ist sehr klein (N=40 vs. N=39). Aufgrund der gleichgerichteten Effekte wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft. Durch MIRV konnte beim rezidierten und platinresistenten Ovarialkarzinom erstmalig ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter und subgruppenübergreifender Überlebensvorteil mit einem neuartigen Therapieansatz gegenüber Chemotherapie gezeigt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Keine</i></p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin. 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1155/>. [Zugriffsdatum: 17. März 2025].
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation, ELAHERE® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: November 2024.
3. Cobb LP, Gaillard S, Wang Y, Shih I-M, Secord AA. Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms 2015. *Gynecol Oncol Res Pr.* 2015;2(1):1.
4. Grant DJ, Moorman PG, Akushevich L, Palmieri RT, Bentley RC, Schildkraut JM. Primary peritoneal and ovarian cancers: an epidemiological comparative analysis 2010. *Cancer Causes Control.* 2010;21(7):991–8.
5. O’Shannessy DJ, Jackson SM, Twine NC, Hoffman BE, Dezso Z, AgoulNIK SI, u. a. Gene expression analyses support fallopian tube epithelium as the cell of origin of epithelial ovarian cancer 2013. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):13687–703.
6. Friedrich M, Friedrich D, Kraft C, Rogmans C. Multimodal Treatment of Primary Advanced Ovarian Cancer 2021. *Anticancer research.* 2021;41(7):3253–60.
7. Zwimpfer TA, Tal O, Geissler F, Coelho R, Rimmer N, Jacob F, u. a. Low grade serous ovarian cancer - A rare disease with increasing therapeutic options 2023. *Cancer Treat Rev.* 2023;112:102497.
8. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine 2019. *CA: A Cancer J Clin.* 2019;69(4):280–304.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 6.0, AWMF-Registernummer: 032-035OL 2024. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/>. [Zugriffsdatum: 27. März 2025].

10. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. “Platinum resistant” ovarian cancer: What is it, who to treat and how to measure benefit? 2014. *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):624–31.
11. Luvero D, Milani A, Ledermann JA. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential 2014. *Ther Adv Méd Oncol.* 2014;6(5):229–39.
12. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, u. a. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial 2014. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1302–8.
13. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard I-L, u. a. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study 2021. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):1034–46.
14. Gaillard S, Oaknin A, Ray-Coquard I, Vergote I, Scambia G, Colombo N, u. a. Lurbinectedin versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A multicenter, randomized, controlled, open-label phase 3 study (CORAIL) 2021. *Gynecol Oncol.* 2021;163(2):237–45.
15. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, u. a. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study 2023. *J Clin Oncol.* 2023;41(13):2436–45.
16. James RL, Sisserson T, Cai Z, Dumas ME, Inge LJ, Ranger-Moore J, u. a. Development of an FR α Companion Diagnostic Immunohistochemical Assay for Mirvetuximab Soravtansine 2024. *Arch Pathol Lab Med.* 2024;
17. Müller G, Fanter L, Knierim J. Analyse von Orphan-Drug-Verfahren in der frühen Nutzenbewertung: RCTs und bestverfügbare vergleichende Evidenz, in: *Monitor Versorgungsforschung* (02/23), S. 39–44. 2023. Verfügbar unter: https://www.monitor-versorgungsforschung.de/wp-content/uploads/2023/03/MOVS-0223-G-F-K-Onlinefirst_140323.pdf. [Zugriffsdatum: 19. März 2025].
18. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 4A. Stand 05.12.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8209/2024_12_05_Modul4A_Mirvetuximab_Soravtansin.pdf. [Zugriffsdatum: 31. März 2025].

19. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 4A (Anhang 4-J). Stand 05.12.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8213/2024_12_05_Modul_4A_Anhang_4_J_Mirvetuximab_Soravtansin.pdf. [Zugriffsdatum: 31. März 2025].
20. Andersen PK, Gill RD. Cox's Regression Model for Counting Processes: A Large Sample Study 1982. Ann Stat. 1982;10(4).
21. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model, Statistics for Biology and Health. 1. Aufl. New York: Springer-Verlag; 350 S.
22. „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Stiftung Deutsche Krebshilfe. Eierstockkrebs, Ein Ratgeber für Patientinnen (April 2018), Patientinnenleitlinie. 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Eierstockkrebs-1920010.pdf. [Zugriffsdatum: 28. März 2025].
23. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Orientierende Recherche nach Dosierungsempfehlungen für Topotecan, Paclitaxel und pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) in der Behandlung des platin-resistenten Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms, 2025.
24. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Systematische Literaturrecherche zur Vergleichbarkeit alternativer Topotecan-Dosierungen in der Behandlung des platin-resistenten Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms, 2025.
25. European Medicines Agency (EMA). EPAR Product Information (Annex I), Caelyx, Last updated: 05/09/2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_en.pdf. [Zugriffsdatum: 29. März 2025].
26. European Medicines Agency (EMA) 2023. EPAR Product Information (Annex I), Hycamtin, Last updated: 27/09/2024 Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hycamtin-epar-product-information_en.pdf. .
27. European Medicines Agency (EMA). EPAR Product Information (Annex 1), Paxene, Last updated: 22/03/2010. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxene-epar-product-information_en.pdf. [Zugriffsdatum: 29. März 2025].
28. European Medicines Agency (EMA). EPAR Product Information (Annex I), Abraxane, Last updated: 30/01/2025. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abraxane>. [Zugriffsdatum: 29. März 2025].

29. SMARAGD. Sonderauswertung Datenstand 31.12.2024. iOMEDICO AG.
30. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen PRO zur schriftlichen Stellungnahme, Mirvetuximab-Soravtansin, Stand: 04.04.2025
31. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual, third edition [online]. Brüssel (BEL): European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriffsdatum: 25. März 2025].
32. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Modul 3A, Stand: 05.12.2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8208/2024_12_05_Modul3A_Mirvetuximab_Soravtansin.pdf. [Zugriffsdatum: 31. März 2025].
33. National Health Service (NHS). Symptoms, Ovarian Cancer. 2022. Verfügbar unter: <https://www.nhs.uk/conditions/ovarian-cancer/symptoms/>. [Zugriffsdatum: 25. März 2025].
34. Oskay-Özcelik G, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Cecere SC, u. a. Expression III: patients' expectations and preferences regarding physician-patient relationship and clinical management-results of the international NOGGO/ENGOT-ov4-GCIG study in 1830 ovarian cancer patients from European countries 2018. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(4):910–6.
35. World Ovarian Cancer Coalition. Every Woman Study. 2018. Verfügbar unter: <https://worldovariancancercoalition.org/wp-content/uploads/2018/10/THE-EVERY-WOMAN-STUDY-WOMENS-SURVEY-2018-FULL-RESULTS.pdf>. [Zugriffsdatum: 31. März 2025].
36. McGarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC, Rogers LM. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. 2001. *Cancer Pract*. 2001;9:283–9.
37. Münstedt K, Manthey N, Sachsse S, Vahrson H. Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. 1997. *Support Care Cancer*. 1997;5:139–43.
38. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Subgruppenanhang zur schriftlichen Stellungnahme, Datenschnitt 2024, Mirvetuximab-Soravtansin, Stand: 04.04.2025

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	31.03.2025
Stellungnahme zu	Mirvetuximab Soravtansin/Elahere®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU weist aufgrund der rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit regelhaft schlechter Prognose sowie zunehmender Symptomlast auf den großen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinom hin. Zudem stehen zum jetzigen Zeitpunkt nur sehr limitierte Therapieoptionen zur Behandlung des rezidivierenden Platinresistenten Ovarialkarzinoms zur Verfügung.</p> <p>MSD stimmt zu, dass für Patientinnen mit einem platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, ein hoher medizinisch ungedeckter Bedarf besteht und effektivere Behandlungsmethoden benötigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Genmab A/S

Datum	07.04.2025
Stellungnahme zu	Mirvetuximab Soravtansin/Elahere
Stellungnahme von	Genmab A/S

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Genmab A/S

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genmab nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-α-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben [1].</p> <p>Genmab ist Entwickler von Rinatabart Sesutecan (Rina-S[®]), einem investigativen Folat-Rezeptor-alpha (FRα)-gerichteten, TOPO1-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das derzeit zur potenziellen Behandlung von platinresistentem Ovarialkarzinom und anderen FRα-exprimierenden Krebsarten untersucht wird. Als Unternehmen mit einem Wirkstoff in Entwicklung, der im gleichen Anwendungsgebiet wie Mirvetuximab Soravtansin eingesetzt werden soll, ist Genmab daher berechtigt, eine Stellungnahme einzureichen.</p> <p>Zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Mirvetuximab Soravtansin [1] wird im nächsten Abschnitt Stellung genommen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Genmab A/S

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Der G-BA bewertet den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (PFS) in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant. Die Feststellung einer Krankheitsprogression nach RECIST 1.1 erfolgte anhand bildgebender und laborparametrischer Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin spürbaren Symptomatik [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das progressionsfreie Überleben sollte als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Begründung: Das PFS stellt laut Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) einen klinisch bedeutsamen und</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien sowohl durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort als auch mittels BICR und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie MIRASOL als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p>

Stellungnehmer: Genmab A/S

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanten Endpunkt dar, insbesondere im Kontext des platinresistenten Ovarialkarzinoms [3, 4].</p> <p>Sowohl die European Medicines Agency (EMA) als auch die Food and Drug Administration (FDA) erkennen das PFS neben dem Gesamtüberleben als wichtigen Endpunkt bei onkologischen Indikationen an [5, 6].</p> <p>Für die betroffenen Patientinnen bedeutet eine erneute Progression ihrer Krebserkrankung eine erhebliche psychische wie auch körperliche Belastung. Eine Krankheitsprogression im fortgeschrittenen Stadium hat nachweislich direkte Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen [7–9].</p> <p>Die Verzögerung der Progression ist für Patientinnen von unmittelbarer Relevanz, da sie:</p> <ul style="list-style-type: none">• eine längere Zeit ohne weitere Verschlechterung der Symptomatik ermöglicht [10],• die Zeit bis zur nächsten Therapielinie verlängert [10],• eine bessere Lebensqualität ermöglicht [9]. <p>Der Endpunkt PFS sollte daher als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und in der Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt werden.</p>	<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Mirvetuximab Soravtansin: Datum der Veröffentlichung: 17. März 2025 Version 1.0; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8214/2024-12-15_Nutzenbewertung-G-BA_Mirvetuximab-Soravtansin_D-1131.pdf, aufgerufen am 02.04.2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status): Vom 6. Dezember 2018; 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf, aufgerufen am 02.04.2025.
3. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, duBois A, Friedlander M, Ledermann J et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21(4):750–5. doi: 10.1097/IGC.0b013e31821b2568.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie: Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses; 2010. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>, aufgerufen am 02.04.2025.
5. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry; 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>, aufgerufen am 02.04.2025.
6. European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products; 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, aufgerufen am 02.04.2025.
7. Lakhiani A, Cummins C, Kumar S, Long J, Arora V, Balega J et al. Analysis of Anxiety, Depression and Fear of Progression at 12 Months Post-Cytoreductive Surgery in the SOCCER-2 (Surgery in Ovarian Cancer-Quality of Life Evaluation Research) Prospective, International, Multicentre Study. *Cancers (Basel)* 2023; 16(1). doi: 10.3390/cancers16010075.
8. Weis J. Psychische Langzeitfolgen von Krebserkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2022; 65(4):431–8. doi: 10.1007/s00103-022-03506-1.

9. Lux MP, Schneeweiss A, Hartkopf AD, Müller V, Janni W, Belleville E et al. Update Breast Cancer 2020 Part 5 - Moving Therapies From Advanced to Early Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81(4):469–80. doi: 10.1055/a-1397-7170.
10. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline; 2012. Verfügbar unter: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-05/Answers%20from%20the%20CHMP%20SAG%20for%20Oncology%20for%20Revision%20of%20the%20anticancer%20guidelineCurrent.PDF>, aufgerufen am 02.04.2025.

5.4 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	07. April 2025
Stellungnahme zu	Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (nachfolgend Daiichi Sankyo) nimmt als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Elahere® (Mirvetuximab-Soravtansin) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1131) in der folgenden Indikation: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FRα)-positivem, platinresistentem high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung zur Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Daiichi Sankyo teilt das Verständnis der AbbVie Deutschland GmbH, dass der Endpunkt progressionsfreien Überlebens (<i>progression-free survival</i>, PFS) als patientenrelevant einzustufen ist.</p> <p>Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinom (<i>platinum-resistant ovarian cancer</i>, PROC) sehen sich mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit regelhaft schlechter Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. Die Patientinnen in diesem Krankheitsstadium sind bereits mit platinbasierter Chemotherapie therapiert und befinden sich in Rezidivsituation. Eine Krankheitsprogression geht mit einer Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einher und hat eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien sowohl durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort als auch mittels BICR und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie MIRASOL als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>related quality of life, HRQoL) und die Notwendigkeit weiterer Behandlungen, welche im Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und einer erhöhten Toxizität verbunden sind, zur Folge. Eine Verlängerung des PFS ist damit unmittelbar für die Patientinnen relevant. Die Verlängerung des PFS trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen einen direkten Zusammenhang des PFS mit der HRQoL in onkologischen Indikationen (Thong et al., 2009).</p> <p>Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (European Medicines Agency (EMA), 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern des BfArM geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann & Broich, 2013). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group for Oncology (SAG-O) zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Dies beruht aus Sicht der SAG-O auf der Bedeutung, die eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik sowie der Notwendigkeit von Folgetherapien besitzt, die</p>	<p>Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>häufig mit einer Krankheitsprogression korrelieren (European Medicines Agency (EMA), 2012).</p> <p>Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt, was den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL unterstreicht. Ein längeres PFS ist für Patientinnen mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße bewertet (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2025; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).</p> <p>PFS kann somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden. Eine signifikante Verlängerung des PFS ist für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom und primärem Peritonealkarzinom von unmittelbarer Relevanz und sollte daher zur Ableitung des Zusatznutzens von Mirvetuximab-Soravtansin herangezogen werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2025. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>
2. European Medicines Agency (EMA). 2017. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
3. European Medicines Agency (EMA). 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf
4. Enzmann, H. & Broich, K. 2013. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 107(2), 120-8.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2025. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 in Kraft getreten am 20. März 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf
7. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 3(3), 164-73.

5.5 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	07. April 2025
Stellungnahme zu	Elahere (Mirvetuximab Soravtansin) Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben.
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.03.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die nach § 35a Absatz 2 SGB V selbst durchgeführte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin (MIRV; Handelsname: Elahere), indiziert als Monotherapie von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FRα)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, ist der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung belegt, weshalb ausschließlich das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet wird.</p> <p>GSK vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen u.a. den PARP-Inhibitor Zejula (Niraparib) in Deutschland.</p> <p>Zejula wird angewendet als:</p> <ul style="list-style-type: none">• Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem epitheliale (FIGO-Stadien III und IV) high-grade Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die nach einer Platin- basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (komplett oder partiell) haben.• Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade serösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenem Arzneimittel im Markt (Wirkstoff Niraparib) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerFO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p>Erforderliche Anpassungen des EBM</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer umreißt zwei Komplexe, in denen er auf Basis der Fachinformation von Mirvetuximab Soravtansin zwingend erforderliche ärztliche Leistungen sieht, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) erforderlich machen. Neben dem Nachweis oder Ausschluss des FRα-Status bzw. FRα-positiver Expression gem. Fachinformation sieht der pharmazeutische Unternehmer Bedarf im Rahmen augenärztlicher Untersuchungen.</p> <p>Gemäß der Fachinformation von MIRV ist vor Einleitung der Behandlung und wenn bei einer Patientin vor der nächsten Dosis neue oder sich verschlechternde Augensymptome auftreten 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.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer listet die aktuell bestehenden Gebührenordnungspositionen (GOP) auf, die für die genannten augenärztlichen Untersuchungen in Betracht kommen. Augenärztliche Untersuchungen einschließlich der Bestimmung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung sind gegenwärtig Teil der augenärztlichen Grundpauschale, die gegebenenfalls durch definierte Zuschlagspositionen ergänzt werden kann. Um auf festgestellte Veränderungen des Auges im weiteren Verlauf der Therapie zeitnah reagieren zu können, ist eine therapiebegleitende kontinuierliche augenärztliche Überwachung im Bedarfsfall mehrmals im Kalendervierteljahr erforderlich. Der pharmazeutische Unternehmer kommt daher zu dem Schluss, dass für eine relevante Anzahl an Patientinnen die notwendigen ophthalmologischen Kontroll- und Begleituntersuchungen nicht durch den Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) als vierteljährlich definierten Behandlungsfall abgedeckt sind, insbesondere für das erste Quartal nach Beginn der Therapieeinleitung mit MIRV.</p> <p>Dieser Position folgt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Damit die in der Fachinformation vorgegebenen therapiebegleitenden augenärztlichen Kontrolluntersuchungen leistungsbezogen und nicht nur einmal im Quartal abgerechnet werden können, sollten diese im EBM separat ausgewiesen werden.</p> <p>Die Leitlinie 4 „Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr“ sieht eine augenärztliche Grunduntersuchung je nach Alter des Patienten maximal einmal pro Jahr vor [1]. In dieser Konstellation ist diese Leistung adäquat im EBM-Katalog abgedeckt. Einzelne Präparate unterschiedlicher Indikationsgebiete erfordern jedoch eine</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>engmaschige ophthalmologische Kontrolle aufgrund unterschiedlich ausgeprägter okulärer Nebenwirkungen. Bei betroffenen Patienten kann eine augenärztliche Untersuchung, einschließlich der Bestimmung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung weit häufiger notwendig sein, gegebenenfalls auch mehrmals pro Quartal. Für diese Fälle ist die augenärztliche Untersuchung noch nicht adäquat im EBM abgebildet.</p> <p>Nur durch eine Anpassung des EBM kann eine optimale Behandlung der betroffenen Patienten sichergestellt werden. Hier sieht GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, ähnlich wie der betroffene pharmazeutische Unternehmer, Handlungsbedarf seitens des Bewertungsausschusses.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

1. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG). *Leitlinie Nr. 4: Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr*. Available from: <https://augeninfo.de/leit/leit04.htm> [last accessed 07.04.2025].

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.04.2025
Stellungnahme zu	Mirvetuximab Soravtansin (Elahere)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. März 2025 eine Nutzenbewertung zu Mirvetuximab Soravtansin (Elahere) von AbbVie Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Mirvetuximab Soravtansin ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Folatrezeptor-alpha (FRα)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epithelialem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben. Der Hersteller legt zwei randomisierte, multizentrische Phase-III-Studien vor und leitet Vorteile in den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Sicherheit und Gesundheitsbezogene Lebensqualität ab. Folglich beansprucht der Hersteller einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie und Tumoransprechen nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzenträgend einstuft.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien sowohl durch Prüferinnen und Prüfer vor Ort als auch mittels BICR und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie MIRASOL als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Datum	7. April 2025
Stellungnahme zu	Mirvetuximab Soravtansin
Stellungnahme von	DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Mirvetuximab Soravtansin (Elahere®) ist ein weiteres Verfahren beim high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom (Tubenkarzinom) oder primären Peritonealkarzinom. Mirvetuximab Soravtansin ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen mit hoher Expression von Folatrezeptor-alpha (FRα), die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. Mirvetuximab Soravtansin hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>erheblich</td> <td>Beleg</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der von uns im Folgenden verwendete Terminus „Ovarialkarzinom“ umfasst die gesamte Zulassungsindikation „high-grade epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom (Tubenkarzinom) oder primäres Peritonealkarzinom“. 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	erheblich	Beleg	-	-	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	erheblich	Beleg	-	-																		

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die in den Zulassungsstudien eingesetzten Zytostatika sind auch in den in Deutschland gültigen Empfehlungen enthalten. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Mirvetuximab Soravtansin sind zwei internationale, randomisierte, offene Studie: MIRASOL und FORWARD I. Ausgewertet wurde die Wirksamkeit von Mirvetuximab Soravtansin bei Patientinnen mit hoher Expression von FRα. • Mirvetuximab Soravtansin führte zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate sowie zur signifikanten Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag unterhalb der Rate im Kontrollarm. Die Gabe von Mirvetuximab Soravtansin erfordert ein prophylaktisches Nebenwirkungsmanagement und augenärztliche Kontrollen. • Die publizierte Auswertung der Erhebungen zur Lebensqualität zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Mirvetuximab Soravtansin den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Mirvetuximab Soravtansin ist eine neue Substanz in der Therapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms mit höherer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit als Chemotherapie.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber unter 50%. In den Stadium I und II ist die Therapie kurativ, auch in den Stadien III und IV ist eine Kuration und Langzeitkontrolle erreichbar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Rezidiv- und Progressionsgefahr sind in den fortgeschrittenen Stadien sehr hoch, so dass für diese Patientinnen ein hoher Bedarf an neuen Therapieformen besteht. Als platinresistent wird ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer platinhaltigen Therapie definiert [2, 3].</p> <p>Standard der Behandlung von Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von [2-15]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapiefreies Intervall <6 Monate: Monochemotherapie mit Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Topotecan oder Gemcitabin (Off-Label-Use), ggf. in Kombination mit Bevacizumab (bei Bevacizumab-naiven Patientinnen) - Therapiefreies Intervall >6 Monate: Kombinationschemotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin + Trabectedin oder Monochemotherapie (s. o.), ggf. in Kombination mit Bevacizumab. <p>Endokrine Therapien sind einer Monochemotherapie unterlegen und werden nicht empfohlen [16 - 18]. Ab der vierten Therapielinie gibt es keinen evidenzbasierten Standard.</p> <p>Eine neue Therapieoption ist das Antikörperkonjugat Mirvetuximab Soravtansin. Es besteht aus einem IgG1-Antikörper, der gegen FRα gerichtet ist, und dem zytotoxischen Maytansinoid DM4. Maytansinoide basieren aus dem hochtoxischen Naturstoff Maytansin. Erstzugelassenes Maytansin-Konjugat war Trastuzumab Emtansin (DM1) beim fortgeschrittenen Mammakarzinom. Manytansinoide sind antimittotisch wirksam, sie hemmen die Tubulinpolymerisation.</p> <p>Daten zur Wirksamkeit von Mirvetuximab Soravtansin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Mirvetuximab Soravtansin beim rezidierten Ovarialkarzinom nach 1-3 Therapielinien</i></p>	

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ³)	PFÜ ² (HR ³)	ÜL ⁴ (HR ³)	
MIRASOL [19]	(FRα)-positives, platinresistentes Ovarialkarzinom nach 1-3 systemischen Therapielinien	Chemo-therapie	Mirvetuximab Soravtansin	453	16 vs 43 ⁵ 3,93 ⁶ p < 0,0001	4,0 vs 5,6 0,64 p = 0,0001	13,3 vs 16,5 0,68 p = 0,0013	
FORWARD I [20]				116 (2:1)	9 vs 39 ⁵ 5,79 p = 0,0055	3,7 vs 5,6 0,65 p = 0,0747	11,4 vs 16,4 0,66 p = 0,1043	
Metaanalyse, Dossier				569	15 vs 42 ⁵ 4,08 p < 0,0001	4,0 vs 5,6 0,65 p < 0,0001	13,1 vs 16,5 0,67 p = 0,003	

¹ N – Anzahl Pat.; ² PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ³ HR – Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Mirvetuximab Soravtansin wurde im März 2024 von der FDA und im November 2024 in der EU in dieser Indikation zugelassen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Mirvetuximab Soravtansin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der aktuelle Standard in der Therapie dieser Patientinnen ist eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe. Eingesetzt werden Monochemotherapie mit Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Topotecan oder Gemcitabin (Off-Label-Use), ggf. in Kombination mit Bevacizumab, sowie die Kombinationschemotherapie mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin + Trabectedin.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind zwei internationale, multizentrische, randomisierte Zulassungsstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MIRASOL: 2307 Patientinnen wurden gescreent, 453 Patientinnen wurden aufgenommen - FORWARD I: 366 Patientinnen wurden aufgenommen; ausgewertet für das Dossier wurden nur 116 Patientinnen mit hoher Expression von FRα. <p>Eine hohe FRα – Expression ist jetzt definiert als Nachweis von ≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung in der Immunhistochemie (IHC).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Chemotherapie in den jeweiligen Kontrollarmen von MIRASOL und FORWARD 1 verteilte sich folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel, n=105 - Pegyliertes liposomales Doxorubicin, n=96 - Topotecan, n=59 <p>Mirvetuximab Soravtansin wird intravenös appliziert. Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg/kg angepasstes Idealkörpergewicht (adjusted ideal body weight, AIBW) alle 3 Wochen bis zum Progress oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [19-21].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und Verbesserung/Erhalt der Lebensqualität sind die entscheidenden, patientenrelevanten Endpunkte bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Ovarialkarzinom. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudien. Bei Patientinnen mit hoher FRα-Expression führte Mirvetuximab Soravtansin zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, der Median der</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in den Studie MIRASOL und FORWARD 1 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie MIRASOL und in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin. Das Ausmaß der erzielten</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebenszeitverlängerung liegt bei 3,4 Monaten. Die Überlebensrate nach 24 Monaten ist nicht unterschiedlich.	Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Sie wurde signifikant verlängert, der Median der PFÜ-Verlängerung lag bei 1,6 Monaten.</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in beiden Studien sowohl durch Prüfärztinnen und Prüfärzte vor Ort als auch mittels BICR und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich sowohl in der Studie MIRASOL als auch in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Der Effekt von Mirvetuximab Soravtansin ist im wesentlich durch das rasche, gute Ansprechen auf die Therapie bedingt. Die Remissionsraten lagen etwa um den Faktor 3 oberhalb des Chemotherapie-Arms.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28, Patient Global Impression of Severity (PGIS) und dem 8-Item-FACT-Ovarialsymptomindex-Fragebogen (FOSI) erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert im Dossier Daten zur signifikanten Verbesserung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aufgrund von Mittelwertdifferenzen zugunsten von MIRV beim globalen Gesundheitsstatus, bei physischer Funktion, Rollenfunktion, emotionaler Funktion und sozialer Funktion. Darüber hinaus zeigte sich in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-OV28 ein signifikanter Vorteil in der Mittelwertdifferenz bei „Einstellung bez. Krankheit/Behandlung“</p> <p>In der aktuellen Publikation der Daten zur Lebensqualität in MIRASOL werden keine signifikanten Unterschiede errechnet [21].</p>	<p><u>Symptomatik</u></p> <p>Die Symptomatik wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-VAS, PGIS (nur in der Studie MIRASOL) und FOSI (nur in der Studie FORWARD 1) erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen bereits ab Woche 8/9 und somit zur ersten Erhebung nach Baseline für alle Instrumente bei < 70 %.</p> <p>Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten für alle eingeschlossenen Patientinnen ab Amendment 2 der Studie MIRASOL nachgereicht. Jedoch belaufen sie sich die Rücklaufquoten auch hier weiterhin auf < 70 % bezogen auf die ITT- bzw. mITT-Population, weshalb die Ergebnisse für die patientenberichteten Endpunkte für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28</i></p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 erhoben.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen bei < 70 % und sind für die Nutzenbewertung somit nicht geeignet (detaillierte Darstellung im Abschnitt zur Symptomatik).</p>
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>In MIRASOL lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im Grad ≥ 3 im Miretuximab Soravtansin-Arm signifikant niedriger als im Chemotherapie-Arm.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse aus der Zulassungsstudie [19]</i></p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i></p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Mirvetuximab Soravtansin.</p>

Table 3. Adverse Events That Occurred during the Treatment Period in the Safety Population.*

Adverse Event	MIRV (N=218)		Chemotherapy (N=207)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of participants (percent)</i>			
Any adverse event	210 (96.3)	91 (41.7)	194 (93.7)	112 (54.1)
Any treatment-related adverse event	188 (86.2)	53 (24.3)	167 (80.7)	77 (37.2)
Serious adverse event	52 (23.9)	44 (20.2)	68 (32.9)	59 (28.5)
Serious treatment-related adverse event	20 (9.2)	16 (7.3)	16 (7.7)	16 (7.7)
Adverse event leading to dose reduction	74 (33.9)	—	50 (24.2)	—
Adverse event leading to dose delay or hold	117 (53.7)	—	111 (53.6)	—
Adverse event leading to dose discontinuation	20 (9.2)	—	33 (15.9)	—
Adverse event leading to death	5 (2.3)	—	5 (2.4)	—
Treatment-related adverse event leading to death	1 (0.5)	—	1 (0.5)	—
Adverse events occurring in ≥20% of participants in a trial group				
Blurred vision	89 (40.8)	17 (7.8)	5 (2.4)	0
Keratopathy	70 (32.1)	20 (9.2)	0	0
Abdominal pain	66 (30.3)	6 (2.8)	31 (15.0)	3 (1.4)
Fatigue	66 (30.3)	5 (2.3)	52 (25.1)	11 (5.3)
Diarrhea	64 (29.4)	3 (1.4)	36 (17.4)	1 (0.5)
Dry eye	61 (28.0)	7 (3.2)	5 (2.4)	0
Constipation	59 (27.1)	0	40 (19.3)	2 (1.0)
Nausea	58 (26.6)	4 (1.8)	60 (29.0)	4 (1.9)
Peripheral neuropathy	47 (21.6)	3 (1.4)	30 (14.5)	4 (1.9)
Neutropenia	24 (11.0)	2 (0.9)	59 (28.5)	36 (17.4)
Anemia	21 (9.6)	2 (0.9)	71 (34.3)	21 (10.1)

* Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0. The relatedness of adverse events to treatment was determined by the investigator.

Eine Besonderheit von Mirvetuximab Soravtansin sind ophthalmologische Komplikationen. Sie traten in MIRASOL bei 56% der Patientinnen auf. Im Vordergrund stehen verschwommenes Sehen und Keratopathie.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Mirvetuximab Soravtansin-Arm bei 9,2%, im Chemotherapie-Arm bei 15,9%.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den schweren UEs (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) statistisch signifikante Vorteile im Interventionsarm bei „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, SOC“ (Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie Metaanalyse), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, SOC“ (Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie Metaanalyse), „Untersuchungen, SOC“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Anämie, PT“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Neutropenie, PT“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Thrombozytopenie, PT“ (Studie MIRASOL) sowie „Ermüdung, PT“ (Studie MIRASOL und Meta-Analyse).

Bei den SUE (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mind. einem Studienarm) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Interventionsarm bei „Dünndarmobstruktion, PT“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, SOC“ (Metaanalyse).

Bei den UE von besonderem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Nachteile im Interventionsarm bei „Pneumonitis, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL) und „Periphere Neuropathie, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse) sowie bei den folgenden PT für „Augenerkrankung“ „Katarakt, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Trockenes Auge, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie Metaanalyse), „Augenschmerzen, UE unabhängig

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Keratopathie, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Metaanalyse), „Photophobie, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studie MIRASOL und Metaanalyse), „Sehen verschwommen, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie Metaanalyse) und „Sehschärfe vermindert, UE unabhängig vom Schweregrad“ (Metaanalyse).</p> <p>Insgesamt zeigt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein deutlicher Vorteil von Mirvetuximab Soravtansin im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Positive Ergebnisse zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin werden bei der Gesamtüberlebenszeit und bei der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse gesehen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Erhebungsraten zur Lebensqualität werden als zu niedrig eingestuft. Der G-BA bewertet diese Daten deshalb in seinem Bericht nicht.	
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Mirvetuximab Soravtansin wird nicht regelhaft in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Mirvetuximab Soravtansin anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [22].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 Mirvetuximab Soravtansin (MIRASOL): 3	
	<p>7. Diskussion</p> <p>In der Therapie von Patientinnen mit platinrefraktärem Ovarialkarzinom besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Die in Leitlinien empfohlene Chemotherapie führt nur zu relativ niedrigen Ansprechraten <20% mit kurzer Wirksamkeitsdauer.</p> <p>Die hohe antineoplastische Wirksamkeit von Maytansin ist seit den 70er Jahren bekannt. Begrenzend für den klinischen Einsatz war die hohe Toxizität, vor allem gastrointestinal, neurologisch und hämatologisch.</p> <p>Antikörperkonjugate bieten die Chance, diese gleichzeitig hochwirksamen und hochtoxischen Substanzen im ‚geschützten‘ Raum einer durch den Antikörper zielgerichteten Therapie spezifischer in der Tumorzellen wirksam werden zu lassen. Erstzugelassenes Maytansinoid war Trastuzumab Emtansin (DM1) beim metastasierten, HER2+ Mammakarzinom.</p> <p>Folatrezeptoren spielen eine zentrale Rolle in der Entwicklung von normalem Gewebe und in der Entstehung sowie Expansion maligner Zellen. Hohe FRα Expression ist bei vielen Malignomen</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen aus den offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie der Metaanalyse dieser beiden Studien zum Vergleich von Mirvetuximab Soravtansin gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin und Topotecan vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie MIRASOL und in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachweisbar, u. a. beim Ovarial-, Endometrium- und Lungenkarzinom, bei Hirntumoren und bei gastrointestinalen Malignomen.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Mirvetuximab Soravtansin ist ein hochwirksames Antikörperkonjugat beim platinresistenten Ovarialkarzinom. Die Wirksamkeit wurde in den 4 klinischen Studien FORWARD I, FORWARD II, MIRASOL und SORAYA untersucht. Relevant für die Zulassung sind Daten aus FORWARD I und MIRASOL. Hier führte Mirvetuximab Soravtansin zur signifikanten Steigerung der Ansprechrate, zur signifikanten Verlängerung von progressionsfreier und Gesamtüberlebenszeit, ohne signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität.</p> <p><u>Selektion der Patientinnen</u></p> <p>In die Studie FORWARD I waren Patientinnen mit Nachweis einer Expression von FRα aufgenommen worden – und ergab kein positives Ergebnis für Mirvetuximab Soravtansin. Die post-Hoc-Analyse der Ausprägung der Expression von FRα zeigte ein positives Ergebnis nur für Patientinnen mit sehr hoher FRα Expression. Das wurde die Grundlage von MIRASOL und der EMA-Zulassung.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>	<p>Hinsichtlich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante Vorteile bei den SUE, schweren UE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE vor, welche als deutliche Verbesserung bewertet werden. Im Detail zeigen sich Vor- und Nachteile bei spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtschau stellt der G-BA aufgrund von relevanten Vorteilen im Gesamtüberleben und deutlichen Vorteilen bei den Nebenwirkungen einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mirvetuximab Soravtansin für Patientinnen mit FR-α positivem Platin-resistentem high-grade serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die bereits 1 bis 3 vorherige Therapien erhalten haben, fest.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Zulassungsstudien lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unterhalb der Rate im Chemotherapie-Arm. Allerdings erfordert das Nebenwirkungsspektrum von Mirvetuximab Soravtansin ein gezieltes Management. Hierzu gehören obligatorisch und prophylaktisch eine effektive Antiemese und die Prophylaxe von infusionsassoziierten Reaktionen. Dazu gehört auch eine prätherapeutische, augenärztliche Untersuchung – die beim Neuauftreten oder bei Verschlechterung von Symptomen wiederholt werden muss.</p> <p>Mirvetuximab Soravtansin ist eine neue, wirksame Substanz in der Therapie des platinresistenten Ovarialkarzinoms mit höherer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit als Chemotherapie.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2021. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
3. Busse A et al.: Ovarialkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2023. [Ovarialkarzinom — Onkopedia](#)
4. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G et al.: Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 26:3176-3182, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.15.1258](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.1258)
5. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, et al. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol*. Jun 2021;32(6):710-725. DOI:[10.1016/j.annonc.2021.02.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.015)
6. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J et al.: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 15:2183-2193, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.6.2183](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2183)
7. ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA, International Topotecan Group: Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 15:100-103. DOI: [10.1093/annonc/mdh025](https://doi.org/10.1093/annonc/mdh025)
8. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al.: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 19:3312-3322, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.14.3312](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3312)
9. Motohashi T, Yabuno A, Michimae H et al.: Randomized phase III trial comparing pegylated liposomal doxorubicin (PLD) at 50 mg/m² versus 40 mg/m² in patients with platinum-refractory and -resistant ovarian carcinoma: the JGOG 3018 Trial. *J Gynecol Oncol* 32:e9, 2021. DOI: [10.3802/jgo.2021.32.e9](https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e9)
10. Vergote I, Finkler NJ, Hall JB et al.: Randomized phase III study of canfosfamide in combination with pegylated liposomal doxorubicin compared with pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer* 45: 2324-2332, 2010. DOI: [10.1111/igc.0b013e3181daaf59](https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181daaf59)
11. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al.: Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 26:890-896, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.13.6606](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6606)
12. Mutch DG, Orlando M, Goss T et al.: Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 25:2811-2818, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.09.6735](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6735)

13. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al.: Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32: 1302-1308, 2014. DOI: [10.1200/JCO.2013.51.4489](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4489)
14. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. Jan 2011;22(1):39-48. DOI: [10.1093/annonc/mdq352](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq352)
15. Monk BJ, Herzog TJ, Wang G et al.: A phase 3 randomized, open-label, multicenter trial for safety and efficacy of combined trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin therapy for recurrent ovarian cancer. *Clinical Trial Gynecol Oncol* 156:535-544, 2020. DOI: [10.1016/j.ygyno.2019.12.043](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.043)
16. du Bois A, Meier W, Lück HJ et al.: Chemotherapy versus hormonal treatment in platinum-and paclitaxel-refractory ovarian cancer: a randomised trial of the German Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) Study Group Ovarian Cancer. *Ann Oncol* 13:251-257, 2002. DOI: [10.1093/annonc/mdf038](https://doi.org/10.1093/annonc/mdf038)
17. Kristensen G, Kaern J, Baekelandt M et al.: Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer.: A NSGO study. *J Clin Oncol* 26(15S): Abstract, 2008. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5508
18. Lindemann K, Gibbs E, Avall-Lundqvist E et al.: Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). *Br J Cancer* 116:455-463, 2017. DOI: [10.1038/bjc.2016.435](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.435)
19. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE et al.: Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 389:2162-2174, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2309169](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309169)
20. 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* 32:757-765, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.02.017](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.017)
21. Van Gorp T, Moore KN, Konecny GE et al.: Patient-reported outcomes from the MIRASOL trial evaluating mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with folate receptor α -positive, platinum-resistant ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 26:503-515, 2025. DOI: [10.1016/S1470-2045\(25\)00021-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00021-X)
22. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Mirvetuximab Soravtansin (D-1131)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. April 2025

von 10:00 Uhr bis 10:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Dr. Kirscher

Frau Dr. Sternberg

Herr Strangl

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Angemeldeter Teilnehmender der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO)**:

Herr Dr. Grabowski

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

Frau Seiler

Frau Cvejic

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Genmab A/S**:

Herr Søltoft

Frau Brückel

Frau von Arps-Aubert (Dolmetscherin)

Frau Netzeband (Dolmetscherin)

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Michel

Frau Dr. Fasan

Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Stadler

Frau Muth

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beginnen unseren heutigen Anhörungstag mit Mirvetuximab Soravtansin zur Behandlung des Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, fortgeschritten platinresistent. Wir haben es hier mit der Markteinführung eines Orpans zu tun.

Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Bewertung der Fachberatung Medizin vom 11. März dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen von AbbVie als pharmazeutischem Unternehmer, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Genmab, GlaxoSmithKline und MSD Sharp & Dohme, von Fachgesellschaften, hier namentlich der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie Deutschland müssten anwesend sein: Frau Dr. Steinbach-Büchert, Herr Dr. Kirscher, Frau Dr. Sternberg und Herr Strangl, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner, für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr Dr. Grabowski, für MSD Sharp & Dohme Frau Seiler und Frau Cvejic, für Genmab A/S Herr Søltoft und Frau Brückel, für Genmab als Dolmetscherinnen Frau von Arps-Aubert und Frau Netzeband, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Dr. Michel und Frau Dr. Fasan, für GlaxoSmithKline Frau Stadler und Frau Muth sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Frau Steinbach-Büchert, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, hier auf die wichtigsten Aspekte zu Mirvetuximab Soravtansin beim platinresistenten Ovarialkarzinom einzugehen. Mein Name ist Alma Steinbach-Büchert, ich leite den Health Technology Assessment Bereich bei AbbVie in der Onkologie in Deutschland. Mit mir zusammen sind meine Kollegin und meine Kollegen da, die sich gerne vorstellen würden, wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Schönen guten Morgen! Mein Name ist Kati Sternberg. Ich bin Statistikerin bei AbbVie. Ich leite das Team Statistik im AMNOG und EU-HTA und bin heute für alle statistisch-methodischen Fragen zuständig.

Herr Dr. Kirscher (AbbVie): Schönen guten Morgen zusammen! Lorenz Kirscher mein Name. Ich vertrete die Medizin bei AbbVie.

Herr Strangl (AbbVie): Guten Morgen! Marius Strangl. Ich bin HTA-Manager und habe das Dossierprojekt betreut.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Vielen Dank für die Vorstellung. – Heute geht es um Mirvetuximab Soravtansin, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das in der Indikation des Folatrezeptor-alpha-positiven, platinresistenten, high-grade serösen epithelialen Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms bei erwachsenen Patientinnen zugelassen ist, die

zuvor eine bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. Zu Beginn möchte ich auf die erkrankten Frauen eingehen, um die es in unserem heutigen Anwendungsgebiet geht.

Das platinresistente Ovarialkarzinom ist eine seltene sowie tödlich verlaufende Krebserkrankung. Die Patientinnen im Anwendungsgebiet haben bereits eine bis drei extrem belastende, platinhaltige Chemotherapien hinter sich, und diese Therapien waren mit gravierenden und teils nur sehr schwer erträglichen Nebenwirkungen verbunden. Jetzt ist der Tumor platinresistent, und er breitet sich auch weiter aus: im Bauchraum, ins Becken, in die Harnblase und den Darm. Zu den belastenden Symptomen wie Übelkeit, massiven Beeinträchtigungen bei der Verdauung, großen Wasseransammlungen im Bauchraum und Atemnot kommt für die Patientinnen zusätzlich die psychische Belastung durch das Wissen um die wieder auftretende Erkrankung und den Mangel an Therapieoptionen hinzu.

Aus medizinischer Sicht ist die Platinresistenz die größte Herausforderung überhaupt; denn es bleiben jetzt nur noch wenige kaum wirksame, nicht platinhaltige Monochemotherapien übrig. Die sind wiederum mit vielen weiteren Nebenwirkungen assoziiert und werden häufig auch nur noch als sogenannte Behelfstherapien bezeichnet. Das ist insgesamt eine sehr große Herausforderung, therapeutisch für den Arzt und die Ärztin, aber auch eine sehr verzweifelte Situation für die Patientin.

Genau in dieser Situation bringt jetzt Mirvetuximab Soravtansin den ersten fundamentalen Therapiefortschritt seit mehr als zehn Jahren. Wir sehen unter Mirvetuximab Soravtansin, dass substanziell mehr Patientinnen auf die Therapie ansprechen, eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens haben, eine Verbesserung ihrer Symptome und ihrer Lebensqualität und das auch bei einem spürbar besseren Sicherheitsprofil. Darauf möchte ich nachfolgend eingehen.

Wir haben basierend aus zwei randomisiert kontrollierten Phase-III-Studien und deren meta-analytischen Zusammenfassungen gesehen, dass durch Mirvetuximab Soravtansin die Frauen erheblich länger leben. Wir sprechen hier von einer Hazard-Ratio von 0,67, und das ist bislang in diesem Ausmaß, in dieser Therapiesituation noch nicht erreicht worden. Zusätzlich profitieren die Patientinnen unter Mirvetuximab Soravtansin von einer gesteigerten Tumor- und Symptomkontrolle. Das Ansprechen unter Mirvetuximab Soravtansin ist fast dreifach so hoch wie unter der herkömmlichen Chemotherapie. In Zahlen: Wir haben 15 Prozent Ansprechen unter der Chemotherapie versus 41 Prozent Ansprechen im Mirvetuximab Soravtansin-Arm.

Auch die Ergebnisse aus den patientenberichteten Fragebögen spiegeln diesen großen Therapiefortschritt wider. In vielen Punkten berichten die Frauen im Vergleich zur Chemotherapie Verbesserungen in der Symptomatik. Zu den wichtigsten gehören verbesserter Appetit, weniger Kurzatmigkeit und Müdigkeit und auch weniger Übelkeit und Erbrechen. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt in vielen Skalen signifikante und klinisch relevante Verbesserungen unter der Therapie mit Mirvetuximab Soravtansin. Die neuen Analysen dazu haben wir Ihnen mit der Stellungnahme eingereicht.

Ebenso sehen wir in der Gesamtschau eine spürbar bessere Verträglichkeit von Mirvetuximab Soravtansin gegenüber den ansonsten eingesetzten Chemotherapien. Damit erfüllt Mirvetuximab Soravtansin nicht nur alle in der S3-Leitlinie geforderten Therapieziele wie Symptomkontrolle und Erhalt der Lebensqualität, sondern es übertrifft diese sogar und liefert zusätzlich einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben in dieser sehr schweren Therapiesituation.

Ich fasse zusammen: Wir befinden uns hier im Anwendungsgebiet in einer seltenen Indikation mit einem nachweislich hohen medizinischen Bedarf, ohne Innovation seit über einem Jahrzehnt. Uns ist es nun gelungen, vor dem Hintergrund der Orphan Drug-Konstellation eine sehr breite Evidenz zu Mirvetuximab Soravtansin vorlegen zu können, mit zwei Phase-III-Studien und einer Metaanalyse, die vom G-BA als sachgerecht bewertet wurde. Die Daten

zeigen konsistente, bedeutende und für die Patientinnen sehr wichtig relevante Vorteile gegenüber der Chemotherapie im Gesamtüberleben, der Morbidität, der Lebensqualität und der Sicherheit, also in allen vier Endpunktkategorien. Es zeigt sich eine nachhaltige und im Vergleich zur Chemotherapie in der Indikation bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies ist von erheblicher Bedeutung für die Patientinnen. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich nun auf den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Steinbach-Büchert, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker, also an Frau Professor Lüftner und Herrn Dr. Grabowski. Sie schreiben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, dass die im Vergleichsarm eingesetzten Therapieoptionen einen Teil des Therapiestandards darstellen. Das war immer ein wenig infrage gestellt worden. Die in den Studien eingesetzten Dosierungsschemata entsprechen jedoch teilweise nicht den Vorgaben der entsprechenden Fachinformationen. Deshalb wäre es spannend, wenn Sie uns Ihre Einschätzung dazu geben könnten, inwieweit das, was tatsächlich in der Studie geschehen ist, also die eingesetzten Dosierungsschemata, der Versorgungsrealität entsprechen. Das ist, sage ich einmal, eine ganz entscheidende Frage. – Frau Lüftner, ich sehe, Sie haben sich als erste gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich muss sagen, Frau Steinbach-Büchert hat mir gerade aus der Seele gesprochen, weil sie die schwierige Situation dieser Patientinnen genau beschreibt. Weil sie so schwer krank sind und ständig irgendwelche drohenden Infektionen haben, kann man die genannten Substanzen Topotecan oder auch Caelyx einfach nicht in der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung geben, weil man dann die Patientinnen in das Unheil hineintreibt. Im Übrigen muss man sagen: Wer Topotecan 1,5 Milligramm pro Quadratmeter bei so schwer kranken Leuten gibt, dem sollte man vielleicht noch mal eine Fortbildung zukommen lassen. Das geht einfach nicht. Die kommen in die Zytopenie, die kommen in schwere Infektionen, und man bekommt keine Dosisdichte hin. Deshalb sind die Dosierungen, die in den Phase-III-Studien genutzt wurden, wirklich total realitätsnah, und ich würde es genau so machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Lüftner. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Guten Morgen! Ich kann das nur bestätigen, vor allem in diesem Patientenkollektiv, das massiv vorbehandelt ist. Häufig sind die Chemotherapeutika, also die vorgegebenen Dosen, einfach nicht möglich. Zu anderem gibt es unterschiedliche Daten, die zeigen, dass die unterschiedlichen Dosierungsschemata von Topotecan gleichwertig und gleich effektiv sind. Von daher würde ich sagen, die Schemata in der Studie entsprechen der Realität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich schaue in die Runde. Bänke, PatV – wer hat Fragen? – Herr Jantschak von der KBV.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar, ob Sie bitte zu den frühen Zensierungen beim Gesamtüberleben ausführen könnten. Was waren konkret die Gründe dafür? Das wurde von der FB Med in der Dossierbewertung kritisiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Die Gründe dafür liegen tatsächlich größtenteils am offenen Studiendesign, das – an der Stelle müssen wir es noch einmal sagen – ganz unvermeidbar war. Ein Großteil der Patienten hat sich gerade im Vergleichsarm für eine andere Therapie außerhalb der Studie entschieden, hatte Reisebedenken oder Ähnliches. Da sind die Unterschiede verhaftet. Die Größenordnung entspricht allerdings dem, was man im offenen Studiendesign erwarten würde, gerade in dieser, wie wir schon gehört haben, sehr verzweifelten Therapiesituation der Patientinnen. Wir haben das aber für das Overall Survival genau untersucht. Wir haben Sensitivitätsanalysen gemacht, die wir auch der EMA vorgelegt haben – drei verschiedene mit sehr unterschiedlichen Szenarien, sehr unrealistischen und sehr

extremen Szenarien. Selbst in diesen unrealistischen Szenarien, wo diese Patienten anders zensiert wurden, sieht man immer noch einen Vorteil für Overall Survival für alle berechneten unrealistischen Szenarien, sodass wir daraus gerade für OS unabhängig von der frühen Zensierung und wie diese Patienten zensiert wurden, schließen können, dass immer noch ein Vorteil für Overall Survival besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sternberg. – Herr Jantschak, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Herr Schmidt vom GKV-SV.

Herr Schmidt: Schönen guten Morgen zusammen! Ich hätte eine Frage zur Studienvergleichstherapie: Nach Leitlinie ist es möglich, die Chemotherapien, die hier eingesetzt worden sind, mit Bevacizumab zu kombinieren. Es gab einige Patienten in den beiden Studien, die in der Vortherapie schon Bevacizumab erhalten haben. Wenn ich die Unterlagen richtig gelesen habe, ist aber immer noch circa ein Viertel der Patientinnen in der Studie für eine Therapie mit Bevacizumab geeignet. Könnten Sie bitte einmal ausführen, warum diese Patienten Bevacizumab in der Kombination mit Chemotherapie nicht erhalten haben? Das geht an den pU.

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

Herr Dr. Kirscher (AbbVie): Wie Sie sicherlich wissen, ist das Label von Bevacizumab entsprechend eingeschränkt, dass nur Patientinnen, die Bevacizumab-naiv sind, in der platinresistenten Situation Bevacizumab bekommen können. Weiterhin ist im Bevacizumab-Label eine Einschränkung auf maximal zwei Vortherapien gegeben. Dann haben wir noch einige Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten oder anderer vorliegender Begleiterkrankungen nicht mehr in der Lage sind, Bevacizumab zu erhalten. Damit sind wir in einem Bereich, in dem die Bevacizumab-vortherapierten Patientinnen bzw. die Patientinnen, die Bev-naiv sind, keine Möglichkeit haben, in MIRASOL Bevacizumab-Kombination zu erhalten. Somit ist das rekrutierte Kollektiv entsprechend repräsentativ für den Behandlungsalltag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirscher. Jetzt hat sich Frau Professor Lüftner gemeldet. Bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich bin jetzt nicht der pharmazeutische Hersteller, ich wollte es nur in den deutschen Versorgungsalltag hineinbringen. Das ist genauso, wie wir es eigentlich in Deutschland behandeln würden. Normalerweise bekommen unsere Patientinnen, wenn nicht relevante Kontraindikationen bestehen, eigentlich schon up front Bevacizumab und dann nicht in den späteren Therapielinien. Insofern bildet das Studienkollektiv den deutschen Versorgungsalltag total ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Schmidt, Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

Herr Schmidt: Ich habe mich jetzt erst mal an den Unternehmer gerichtet. Ich habe mich jetzt eigentlich nur auf die Population bezogen, kein Bevacizumab erhalten hat und die aufgrund der schon gegebenen Vortherapien potenziell für Bevacizumab geeignet gewesen wäre. Ich höre jetzt heraus, Sie haben hier nicht konkret Gründe erhoben, sondern es ist analog des Dossiers. Sie gehen davon aus, dass es die Patienten, die das hätten erhalten können, auch erhalten haben. Das ist Ihre Annahme, mit der Sie jetzt hereingehen. Das habe ich verstanden. Vielleicht nur zu Frau Lüftner: Wenn man sich die Folgetherapien anschaut, sind immer noch 10 Prozent der Patientinnen mit Bevacizumab behandelt worden. – Nur so viel dazu, dass bereits alle das Bevacizumab erhalten haben, die es auch hätten erhalten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte das jemand kommentieren? – Frau Lüftner? Sie haben die Hand oben.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Nein, sie ist unten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke schön. Dann habe ich noch einmal Herrn Schmidt, danach Frau Hartwig, Herrn Jantschak und Frau Teupen. Herr Schmidt noch einmal.

Herr Schmidt: Ich hätte noch eine Frage zur Platinresistenz. Das betrifft die Einschlusskriterien der Studie. Ich habe mit Interesse die Leitlinie gelesen, dass sich in den letzten Jahren die Definition der Platinresistenz von diesen strikten kalendarischen Grenzen etwas wegbewegt hat. Könnten Sie, Frau Lüftner und Herr Grabowski, vielleicht etwas dazu sagen, wie die Platinresistenz in der Praxis aktuell definiert ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da hat Herr Schmidt durchaus den Finger in die Wunde gelegt. Von der Klinik her ist die Definition der Platinresistenz nicht totzukriegen, weil sie so pragmatisch ist, wenn das Rezidiv innerhalb oder außerhalb des Zeitraums von sechs Monaten nach der letzten Platinexposition stattfindet. Aber Sie haben völlig Recht, natürlich kommt es darauf an, wann eine Patientin symptomatisch wird, wann sie zum Doktor geht oder wann ein Restaging stattfindet. Das heißt, das ist immer eine Definition, die man wie einen Kaugummi ein klein wenig ziehen kann. Das stimmt schon, aber es ist die beste biologische Einschätzung, die wir derzeit haben. Deshalb arbeiten wir nachhaltig und immer noch sehr gerne mit dieser klinischen, etwas ziehbaren Definition. Aber das stimmt, Sie haben Recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich habe meine Hand zurückgenommen. Frau Professor Lüftner hat das gesagt, was ich auch sagen wollte. Von daher keine weitere Anmerkung meinerseits.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schmidt, Nachfrage oder okay?

Herr Schmidt: Das ist okay. Ich nehme wahr, es gibt verschiedene Kriterien. Vielleicht noch zu den beiden Studien: Ist es aus Ihrer Sicht ein Problem, dass die beiden Studien hier unterschiedliche platinfreie Intervalle als Einschlusskriterium verwenden? Das ist in MIRASOL und FORWARD 1 unterschiedlich definiert gewesen, ich glaube, einmal zwischen drei und sechs Monaten und einmal bereits unter drei Monaten, wodurch man schon relativ nah an eine Platinrefraktärität herankäme. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen. Das wäre nett.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Sie wollen jetzt, dass ich präziser bin als die Studie, was ich nicht kann. Ich glaube, Sie haben sehr gut dargestellt, dass wir da in einer Grenzsituation zwischen Refraktärität und Resistenz sind. Am Ende des Tages ist es von der Klinik dann so, dass wir die Wahl zwischen schlecht und schlechten Therapieoptionen haben. Da kommt es dann auf zwei, drei Monate eigentlich nicht an. Das muss man ganz klar sagen. All das, was wir tun, ist einfach schon schlecht. Das hat Frau Steinbach-Büchert vorhin gesagt, mit einer Remissionsrate von 15 Prozent bekomme ich keine Patientin aus ihrer Symptomatik heraus. Ob es zwei, drei oder vier Monate her ist, seitdem die letzte Exposition stattgefunden hat, ist dann auch irgendwie nicht im Vordergrund stehend. Ich bleibe da schwammig, weil ich es Ihnen nicht besser darstellen kann. Aber deshalb wollen wir es loswerden. Ich hätte auch gerne lieber eine molekulare Definition einer Platinresistenz, habe ich aber nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Grabowski, Ergänzungen?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Leider Gottes müssen wir momentan mit den Intervallen oder diesen Definitionen leben. Wir haben einen Schritt weiter gemacht, um diese Definition zu lockern. Nichtsdestotrotz hängt alles von der Klinik ab und eine Platinresistenz und Platinrefraktärität. Hoffen wir, dass wir damit weiterkommen. Aber es hängt alles von dem klinischen Zustand der Patienten, der Symptomatik, des Ansprechens ab, von der vorherigen

Therapie, wann welche Substanz eingesetzt wird. Nichtsdestotrotz kann ich Ihnen momentan leider keine bessere Antwort angeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Strangl vom pU dazu.

Herr Strangl (AbbVie): Ich wollte noch einmal auf die Einschlusskriterien eingehen: Platinrefraktäre Patientinnen konnten nach zwei oder drei Vortherapien eingeschlossen werden. Das war auch der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen, die schon mehr Vortherapien hatten. Es waren nur die primär platinrefraktären Patientinnen, die ausgeschlossen wurden, und die Definition unterscheidet sich hier marginal. Wir haben noch einmal nachgesehen, es waren nur sieben Patientinnen in der Studie FORWARD, die sich sozusagen zwischen diesen Definitionen bewegten, also nur eine sehr kleine Minderheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Strangl. – Herr Schmidt, ist die Frage beantwortet?

Herr Schmidt: Jawohl, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Frau Hartwig, bitte schön.

Frau Dr. Hartwig: Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zu den nachgereichten PRO-Auswertungen der Studie MIRASOL. Wir hatten für die Berechnung der Rückläufe der PRO-Erhebung angenommen, dass diese insbesondere so gering ausgefallen sind, weil die Einführung weiterer Erhebungszeitpunkte erst mit dem Protokoll-Amendment 2 erfolgte. Hier würden wir grundsätzlich von einem Missing Completely at Random ausgehen. Wir haben jetzt in den nachgereichten Analysen mit den Personen ab Amendment 2 jedoch keine Verbesserung dieser Rückläufe gesehen. Auch hier belaufen sie sich weit auf weit unter 70 Prozent, bezogen auf die ITT bzw. nunmehr auf die nachgereichte mITT-Population.

Sie selbst berechnen Ihre Rückläufe in den Analysen auf einer Personengruppe, die nach Ihren Angaben im Modul 4 zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie war. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven würden wir von einer Todesrate von circa 10 Prozent zum Monat 3, also Woche 12, ausgehen. Die von Ihnen berücksichtigten Personen liegen jedoch weit darüber. Im Mirvetuximab-Arm sind es über 30 Prozent und im Chemotherapie-Arm über 50 Prozent. Können Sie uns erklären, weshalb hier so viele Personen fehlen, von denen eine Fragebogenerhebung grundsätzlich möglich gewesen wäre?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sternberg, bitte.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Zu Anfang möchte ich klarstellen: Wir haben die Rücklaufquoten nachberechnet, auf Wunsch des G-BA nur für die Patienten ab Amendment 2, die eine erhöhte Frequenz für die Patient-Reported-Outcome hatten. In diesen Rücklaufquoten sehen wir tatsächlich deutlich über 70, teilweise über 80 Prozent an Rückläufen. Das ist in dieser Indikation, bei dieser Schwere der Patientengruppe tatsächlich enorm viel. Wir müssen uns daran erinnern, dass diese Patienten stark vorbehandelt sind, durch die entsprechenden theoretischen Nebenwirkungen in den jeweiligen Armen oder durch die Vorbehandlung ihren Alltag kaum bewältigen können. Insofern haben diese Patienten eine andere Priorität, als diese Fragebögen auszufüllen. Das erklärt letztendlich auch, warum wir an der Stelle fehlende Patienten haben. Aber wir sehen in den Rücklaufquoten, speziell in den nachgereichten Rücklaufquoten, wo wir die lebenden Patienten unter Behandlung betrachten, dass die Rücklaufquoten zwischen 70 und teilweise über 80 Prozent sind. Das heißt, wir sehen einerseits die Analysen, die wir nachgeliefert haben, aber andererseits die im Dossier übereinstimmenden Vorteile in den Patient-Reported-Outcomes, und das gilt sowohl für die Symptomlast als auch für die Lebensqualität, unabhängig davon, welche Population wir hier nehmen, ob wir auf die Patienten nach Protokoll 2 einschränken oder entsprechend nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hartwig, ich glaube, der zweite Teil der Frage mit den Toten ist nicht beantwortet. Oder?

Frau Dr. Hartwig: Ja, genau. Sie haben gesagt, dass Ihr berechneter Anteil über 80 Prozent ist. Aber trotzdem fehlen Personen, die theoretisch hätten erhoben werden können. Das passt nicht mit unseren oder Ihren Angaben in den Kaplan-Meier-Kurven. Deshalb wäre jetzt noch einmal die Frage: Wenn Sie es auf Ihre berücksichtigten Personen beziehen, dann sehe ich diese knapp über 70 Prozent, teilweise knapp darunter, jedoch nicht, wenn ich – – Da fehlt die Angabe, was mit den Personen ist. Meine Vermutung an der Stelle wäre, dass Personen nach einem Progress nicht weiter erhoben wurden. Aber genau dazu hätte ich gerne noch eine weitere Auskunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sternberg noch einmal.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): In der Tat, bei Patienten nach Progress wurden die Patient Report entsprechend nicht weiter erhoben. Der Großteil der Patienten, der zwischen den Auswertungen im Dossier und dem, was wir nachgeliefert haben, fehlt, beruht tatsächlich auf Patienten nach Protokoll 2. Diesen wurde der Fragebogen in deutlich größeren Abständen ausgehändigt und daher diese große Diskrepanz zwischen dem, was wir im Dossier haben, und dem, was wir auf Nachfrage des G-BA nachgereicht haben. Selbst im Dossier sehen wir tatsächlich teilweise Rücklaufzeiten von 70 Prozent, auf der gesamten Population gerechnet, und entsprechend für die nach Amendment 2 zwischen 70 und 80 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, Sie haben sich auch gemeldet, oder ist das noch die alte Hand?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe mich gemeldet, auch wenn ich nicht der pharmazeutische Hersteller bin und diese methodischen Dinge nicht bewerten möchte. Aber aus der Klinik heraus gesehen finde ich alles, was hier über 70 Prozent ist, eher hoch. Das sind so schwerkranke Frauen, die ständig hospitalisiert sind. Wenn ich mich recht erinnere, ist die Studie anteilig in der Pandemie gelaufen. Für mich ist das hoch. Ich kann auch keine Study-Nurse dazu bewegen, so schwerkranken Frauen wegen des Quality-of-Life-Bogens hinterherzulaufen, weil die mir dann sagt, das macht sie nicht, um nicht jemanden, der so krank ist, mit diesen Dingen zu belasten. Also meine Perspektive aus der Klinik: Ich finde es eher hoch, aber das ist meine subjektive Meinung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Hartwig, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Hartwig: Nein, ich denke, ich nehme das jetzt erst mal so zur Kenntnis. Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass das mit den 70 Prozent tatsächlich die Berechnung einfach auf die Personengruppe eine andere ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ein Teil der Fragen zu den Patient-Reported-Outcomes in den Rücklaufgruppen wurde schon geklärt. Ich habe noch eine Rückfrage, und zwar zu dieser Amendment-2-Subgruppe. Die ist ansonsten repräsentativ, auch für die Gesamtpopulation der Studie. Die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das? – Frau Sternberg.

Frau Dr. Sternberg (AbbVie): Ja, ein ganz klares kurzes Ja, ist repräsentativ. Es sind etwa zwei Drittel der gesamten Studienpopulation unabhängig von der Randomisierung, ist damit repräsentativ. Aber wie gesagt, wir zeigen unabhängig von der Nutzenpopulation, egal, ob wir die Population nach Amendment 2 oder die gesamte Population der Studie nehmen, tatsächlich endpunktübergreifend für viele Patient-Reported-Outcomes einen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sternberg. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Danke. Das war nur noch eine Ergänzung zu dem Komplex.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir hatten auch Fragen zu den PROs, mal sehen, ob die Rücklaufquoten von 70 Prozent erreicht sind oder nicht. Wir haben noch eine Frage an die Kliniker. Es geht auch um den Biomarkertest des FR α . Ist das eigentlich ein Problem in der Versorgung? Der muss gemacht werden. Wird er schon regelmäßig gemacht? Vielleicht kann man dazu noch einen kurzen Hinweis bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Nicht mehr. Wenn ich in der Pathologie einen Folatrezeptor-alpha bestimme, bekomme ich den innerhalb von fünf Arbeitstagen. Das ist ganz gut eingeführt, würde ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Frau Lüftner. – Herr Grabowski?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Aktuell gar kein Problem, was die Bestimmung des Folatrezeptors angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte weitere Fragen. – Herr Schmidt vom GKV-Spitzenverband noch einmal.

Herr Schmidt: Vielen Dank, dass ich noch etwas fragen darf. Uns sind die ophthalmologischen Nebenwirkungen aufgefallen, die hier, glaube ich, besonders sind. Könnten die Kliniker, also Frau Lüftner und Herr Grabowski, noch etwas dazu sagen, was das für die Lebensqualität der Patientinnen bedeutet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein guter Punkt. Das ist etwas, bei dem wir die Wege zum Augenarzt neu etablieren mussten. Ich meine, wir haben in der Onkologie mit ARAC schon immer Augennebenwirkungen managen müssen. Jeder hat auch einmal die Strafe gesehen, wenn er vergessen hat, das den Patienten zu sagen. Aber hier ist es tatsächlich so: Wir brauchen im Vorfeld eine Spaltlampenuntersuchung. Das ist gewünscht, dass das gut läuft. Die Nebenwirkungen sind gut beherrschbar, wenn die Compliance der Patientinnen prima ist. Das müssen wir schulen, wir müssen die Schwestern einbinden, und dann geht das auch. Sie haben natürlich völlig Recht, wenn einem das Auge wehtut oder wenn man nicht gut sehen kann, ist das wirklich eine Einschränkung der Lebensqualität. Das darf man nicht wegdiskutieren, aber es ist mit einer entsprechenden Lernkurve des gesamten medizinischen Teams beherrschbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Dr. Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank für diese Frage. Es ist tatsächlich ein Punkt. Diese Augenproblematik ist eine ziemlich nervige Nebenwirkung. Sie wird bei den Patientinnen fast unabhängig von Compliance sehr schnell entdeckt und ist bei entsprechendem Management, engmaschiger Kontrolle und proaktiver Nachfrage, was wir dann bei den ADCs tun, gut beherrschbar. Zudem ergab sich der Kontakt mit den Ophthalmologen als unproblematisch, muss ich ehrlich sagen, jetzt im Nachhinein gesehen. Von daher denke ich, an den onkologischen Zentren und bei der kommenden Zentralisierung dürfte das zukünftig ein geringes Problem sein und wird zudem sehr schnell entdeckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Herr Schmidt?

Herr Schmidt: Danke schön für die Ausführungen. Ja, es ist einfach aufgefallen. Ich meine, das sind hier fast zwei Drittel der Patientinnen, die betroffen sind. Teilweise sind das sehr schwere Nebenwirkungen. Ich würde an der Stelle gerne noch eine Anschlussfrage an den pharmazeutischen Unternehmer adressieren, und zwar gibt es hier eine relativ große Anzahl an Protokollverletzungen, auch an großen Protokollverletzungen. Uns war nicht klar, warum

gerade bei einem Wirkstoff, der offensichtlich diese auffälligen ophthalmologischen Nebenwirkungen produziert, die man theoretisch nicht so recht erklären kann, die Augenuntersuchung und die Untersuchung der Symptomatik so häufig unterblieben sind und gerade deshalb so eine große Zahl an großen Protokollverletzungen produziert worden ist. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen, warum die Patientinnen gerade in dieser auffälligen Situation so oft nicht untersucht worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Steinbach-Büchert.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Noch einmal zu den ophthalmologischen unerwünschten Ereignissen: Wir sehen, dass grundsätzlich die meisten Patientinnen das mild erlebt haben und dass es reversibel ist. Wir haben dazu in den Fachinformationen Managementvorgaben gegeben. Zu Ihren Protokollverletzungen: Insgesamt hat die EMA überhaupt keine Einflüsse auf die Effekte gesehen und gesagt, das ist im Rahmen dessen, was wir erwartet haben und was zu sehen ist. Deshalb sind die Ergebnisse im OS von der Hazard Ratio von 0,67 kombiniert mit dem guten Sicherheitsprofil. Wir haben hier eine signifikante Reduktion von schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Chemotherapie. Da haben sie gesagt, das passt alles und ist sozusagen nicht von den Protokollverletzungen beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Steinbach-Büchert. – Herr Schmidt, Frage beantwortet oder weitere Fragen?

Herr Schmidt: Nein, die Frage ist nicht beantwortet. Ich nehme das aber so zur Kenntnis, dass Sie das nicht beantworten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Meine Rückfrage an die Kliniker: Sind diese Augennebenwirkungen nicht ein grundsätzliches Problem dieser Antikörper-Wirkstoff-Konjugate? Ich erinnere mich dunkel, dass das bei Trastuzumab Emtansin auch so war. Ich glaube, das waren nach meiner Erinnerung auch gut 25 Prozent der Patienten, die Augennebenwirkungen hatten. Das scheint nicht ein spezifisches Problem des Wirkstoffs zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Meine Antwort wäre Jein. Unter Trastuzumab Emtansin haben wir keine nachhaltigen Augenprobleme. Es ist auch kein Klassenphänomen von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, sondern ich sage einmal von einzelnen, wie zum Beispiel MIRV oder auch Tisotumab-Vedotin, die offensichtlich irgendwie das Payload im Auge abgeben. Die Augenärzte sind mittlerweile besser darin, die Genese zu beschreiben, indem da offensichtlich Mini-Mikrozysten entstehen, wo sich das Payload anreichert. Aber es sind nicht alle ADCs, sondern es sind definierte ADCs, besonders MIRV und Tisotumab Vedotin.

Ein kleiner Kommentar noch: Die Kooperation, das hat Herr Grabowski gerade angedeutet, mit den Ophthalmologen ist sogar, wenn man sie einmal etabliert hat, ganz gut, weil sich die Kollegen freuen, dass sie hier so eine große Bedeutung in der Therapieführung haben. Sie sind sehr engagiert. Die Augenärzte, die das verstanden haben, sehen viele Patienten und kümmern sich ganz großartig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Grabowski, haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich kann das nur bestätigen. Das Management bzw. die Behandlung der geringgradigen Nebenwirkungen ist eine Pause, Dosisreduktion bzw. Augentropfen. Das erfolgt häufig schon fast automatisch, wenn eine etablierte Kooperation mit Augenärzten vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, Frage beantwortet. Ich habe auf die Schnelle noch ein Paper dazu gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Frau Steinbach-Büchert, ich vermute, Sie machen das, die Möglichkeit, die letzten 40 Minuten zusammenzufassen.

Frau Dr. Steinbach-Büchert (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den regen Austausch. Ich möchte zum Schluss die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte noch einmal zusammenfassen: Wir haben gehört, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet des platinresistenten Ovarialkarzinoms die bisherigen Behandlungsoptionen für die Patientinnen limitiert sind, mit geringer Wirksamkeit und dafür aber verbunden mit vielen Nebenwirkungen, und dass die Platinresistenz bislang eine sehr hoffnungslose Situation für die Patientinnen war.

Dann haben wir uns über die Vorteile von Mirvetuximab Soravtansin im Anwendungsgebiet, die eindruckliche Verlängerung des Gesamtüberlebens, aber auch die deutlich verbesserte Sicherheit und die Vorteile in der Symptomreduktion, der Tumorkontrolle und der Lebensqualität ausgetauscht. Rundherum haben wir hier also eine sehr großartige neue Therapieoption, und die Evidenzlage ist sehr eindrucklich: zwei Phase-III-Studien und eine Metaanalyse und das in einer Orphan-Indikation. Sie sehen, wir sind von dem Evidenzpaket und den Ergebnissen überzeugt. In der Gesamtschau kann aus unserer Sicht der erhebliche Zusatznutzen von Mirvetuximab Soravtansin bei allen Patientinnen im platinresistenten Ovarialkarzinom im Anwendungsgebiet gezeigt werden. – Wir bedanken uns noch einmal bei Ihnen für den Austausch und wünschen dem Unterausschuss noch einen guten Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Steinbach-Büchert. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Frau Lüftner und Herrn Grabowski als Experten. Wir sehen uns gleich noch, Frau Lüftner, in einer Viertelstunde geht es weiter. Herzlichen Dank an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das diskutieren und das, was heute diskutiert worden ist, in unsere Entscheidung einbeziehen. Ich bedanke mich und unterbreche die Sitzung bis 11 Uhr. Schönen Tag noch an diejenigen, die uns verlassen. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:43 Uhr