



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**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 Rücklaufraten 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 $\alpha$ . 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 eindrückliche 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 eindrücklich: 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