

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 23.01.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Gegenüberstellung von signifikanten Effekten von MIRV vs. Chemotherapie in der Zielpopulation basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse aus den Studien MIRASOL (ITT) und FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIBW	Angepasstes Idealkörpergewicht (Adjusted Ideal Body Weight)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
ASK	Arzneistoffkatalog
BICR	Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded Independent Central Review)
CE	Europäische Konformität (Conformité Européenne)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-OV28	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian 28
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol-5-Dimensions-Visual-Analog-Scale)
FAQ	Häufig gestellte Fragen (Frequently Asked Questions)
FR α	Folatrezeptor-alpha
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IHC	Immunhistochemie
ITT	Intention-to-Treat
IVD	<i>In vitro</i> -Diagnostikum
MIRV	Mirvetuximab-Soravtansin
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
ORR	Gesamtansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (Second Progression-Free Survival)
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PROC	Platinresistentes Ovarialkarzinom (Platinum Resistant Ovarian Cancer)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time To Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VerfO	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vorbemerkung

Mit Beschluss vom 17.07.2025 und Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit vom 20.10.2025 wurde die Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einschließlich der Modulvorlagen angepasst. Der Beschluss trat am 18.11.2025 in Kraft. Die Erstellung des hier vorliegenden Dossiers wurde noch in den alten, damals gültigen Modulvorlagen begonnen. Entsprechend der Antwort des G-BA auf häufig gestellte Fragen (Frequently Asked Questions, FAQ) zum Verfahren der Nutzenbewertung wird das Dossier in den alten Modulvorlagen eingereicht. Die auf der Internetseite des G-BA für diesen Fall genannten Ergänzungen in Modul 4 A wurden vorgenommen.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mirvetuximab-Soravtansin
Handelsname:	ELAHERE®
ATC-Code:	L01FX26
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42743
Pharmazentralnummer (PZN)	19448080
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C48, ICD-10 C56, ICD-10 C57
Alpha-ID	I20720, I20717, I20723, I20722, I20716, I20721, I111205, I30227, I30228, I30230, I30114, I30115, I127389, I30116
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ELAHERE als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2).	14.11.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Das vorliegende Dossier dient der Neubewertung aufgrund der Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V sowie Kapitel 5 § 12, Nr. 2 der VerfO des G-BA. Bereits zuvor wurde ein Nutzenbewertungsverfahren zu Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV) durchgeführt (Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1131), in dem der G-BA die Aussagesicherheit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien als „Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen“ bewertet hat.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, <i>high-grade</i> serösem epithelialeem PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen) oder • Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen) oder • Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu MIRV am 12.06.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-096) wurde eine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) erfragt, die für die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V wegen Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze relevant ist. Abseits des gegenständlich zu bewertenden MIRV liegen seit dem Beratungsgespräch weder neue Zulassungen für das platinresistente Ovarialkarzinom (Platinum Resistant Ovarian Cancer,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PROC) noch sonstige Veränderungen oder Unterschiede mit Relevanz für die ZVT-Festlegung nach dem 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfo vor. Es wurde folgende ZVT für MIRV bestimmt:

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

AbbVie folgt der ZVT-Festlegung des G-BA im vorliegenden Dossier. Die ZVT folgt den Empfehlungen der S3-Leitlinie, wonach Patientinnen mit PROC eine nicht platinhaltige Monochemotherapie erhalten sollen. Für alle Patientinnen im Anwendungsgebiet stellt dies die adäquate ZVT dar. Nur für einen sehr kleinen Teil der Patientinnenpopulation kommt darüber hinaus eine Kombination einer nicht platinhaltigen Chemotherapie mit Bevacizumab in Frage. Eine Monochemotherapie mit den von der ZVT umfassten Therapien stellt entsprechend für das gesamte Patientinnenkollektiv des hier vorliegenden Anwendungsgebiets die adäquate ZVT dar (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

MIRV ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. MIRV ist ein zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate; ADC), das mit hoher Affinität an den FR α bindet und somit ein neuartiges Wirkprinzip für das Ovarialkarzinom darstellt.

MIRV repräsentiert den ersten, zugelassenen Biomarker-gestützten Therapieansatz für Patientinnen mit PROC. PROC ist eine tödliche Erkrankung mit besonders schlechter Prognose. Unter den derzeitigen Therapiestandards (nicht platinhaltige Monochemotherapien) beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit etwa 9 bis 13 Monate. Patientinnen mit PROC sind oft stark vortherapiert, durch Komorbiditäten und persistierende Nebenwirkungen aufgrund vorangegangener Chemotherapien zusätzlich belastet und sehen sich mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert.

Die therapeutischen Möglichkeiten für PROC sind sehr begrenzt, was den erheblichen ungedeckten Bedarf an neuen Behandlungsoptionen in diesem Anwendungsgebiet verdeutlicht. Indem MIRV eine neue therapeutische Perspektive für FR α -positive Patientinnen eröffnet, trägt es in relevantem Maße dazu bei, den ungedeckten medizinischen Bedarf zu decken. MIRV bietet eine innovative Behandlungsoption für eine Patientengruppe, deren Krankheitsverlauf unter den bisherigen Therapiestandards äußerst ungünstig ist.

Um das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von MIRV zu beurteilen, liegen zwei für die Nutzenbewertung relevante, internationale, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien vor: 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, Topotecan oder PLD verglichen, was der im vorliegenden AWG festgelegten ZVT entspricht. Entsprechend des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebietes wurden Patientinnen mit platinresistentem, FR α -positivem, *high-grade* serösem epithelialen Ovarialkarzinom mit mindestens einer bis drei vorherigen systemischen Behandlungslinien eingeschlossen. Aus beiden Studien liegen Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor. Dazu werden die jeweils präspezifizierten, finalen Datenschnitte der Studie MIRASOL vom 26.09.2024 sowie der Studie FORWARD 1 vom 18.03.2020, die auch im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurden, zugrunde gelegt. 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, welche bereits im vorherigen Verfahren zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurden.

Für die Studie MIRASOL wurde die Gesamtpopulation (Intention-to-Treat [ITT] bzw. Sicherheitspopulation, siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5) herangezogen. Aus der Studie FORWARD 1 wurde die Teilpopulation herangezogen, die alle Patientinnen der ITT- bzw. Sicherheitspopulation einschließt, für die die FR α -Expression nach der in Abschnitt 4.2 der Fachinformation geforderten Methodik bestimmt wurde (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5 sowie 4.3.1.2.1).

Insgesamt wird auf Basis der Meta-Analyse aus den Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Tabelle 1-7: Gegenüberstellung von signifikanten Effekten von MIRV vs. Chemotherapie in der Zielpopulation basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse aus den Studien MIRASOL (ITT) und FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
OS HR: 0,67 [0,549; 0,818]; 0,0001	-
Morbidität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
PFS (gemäß Prüfarzt) HR: 0,65 [0,533; 0,783]; < 0,0001	-
PFS (gemäß BICR) HR: 0,69 [0,559; 0,862]; 0,0011	
PFS2 (gemäß Prüfarzt) HR: 0,58 [0,484; 0,707]; < 0,0001	
Gesamtansprechrage (ORR) (gemäß Prüfarzt) RR: 2,80 [2,017; 3,897]; < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) HR: 2,99 [2,067; 4,313]; < 0,0001	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Hedges' g: 0,45 [0,255; 0,645]	
<i>EORTC QLQ-C30^a</i> Appetitverlust Hedges' g: -0,27 [-0,488; -0,056] Dyspnoe Hedges' g: -0,58 [-0,798; -0,359] Fatigue Hedges' g: -0,54 [-0,754; -0,317] Übelkeit und Erbrechen Hedges' g: -0,47 [-0,692; -0,256]	
<i>EORTC QLQ-OV28^a</i> Abdominale/gastrointestinale Symptome Hedges' g: -0,36 [-0,576; -0,139] Körperbild Hedges' g: -0,35 [-0,574; -0,135]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>EORTC QLQ-C30^a</i> Globaler Gesundheitsstatus Hedges' g: 0,48 [0,267; 0,701] Physische Funktion Hedges' g: 0,53 [0,310; 0,745] Rollenfunktion Hedges' g: 0,43 [0,211; 0,646] Emotionale Funktion Hedges' g: 0,27 [0,056; 0,489] Soziale Funktion Hedges' g: 0,35 [0,133; 0,565]	-
<i>EORTC QLQ-OV28^a</i> Einstellung bez. Krankheit/Behandlung Hedges' g: 0,49 [0,269; 0,711]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
Sicherheit: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
<i>Gesamtraten^b</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) HR: 0,51 [0,398; 0,663]; < 0,0001 Schwerwiegende UE HR: 0,51 [0,369; 0,713]; 0,0001 Therapieabbruch aufgrund von UE ^c HR: 0,44 [0,269; 0,726]; 0,0012	
<i>UE (alle Grade) nach SOC/PT</i> <i>Siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.4</i>	
<i>Schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR: 0,07 [0,033; 0,150]; < 0,0001 PT Anämie HR: 0,08 [0,025; 0,292]; < 0,0001 PT Neutropenie HR: 0,02 [0,005; 0,094]; < 0,0001 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort HR: 0,29 [0,151; 0,562]; 0,0001 PT Ermüdung HR: 0,30 [0,117; 0,777]; 0,0104 SOC Untersuchungen HR: 0,24 [0,098; 0,572]; 0,0006 SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Dünndarmobstruktion HR: 0,21 [0,065; 0,688]; 0,0059	<i>Schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> SOC Augenerkrankungen ^d RR: 6,24 [2,821; 13,795]; < 0,0001 PT Katarakt ^d RR: 2,72 [1,163; 6,367]; 0,0210 PT Keratopathie ^d RR: 3,74 [1,659; 8,429]; 0,0015 PT Sehen verschwommen ^d RR: 3,40 [1,491; 7,743]; 0,0036
<i>Schwerwiegende UE nach SOC/PT</i> SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR: 0,15 [0,034; 0,707]; 0,0046 SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts HR: 0,57 [0,339; 0,946]; 0,0302 PT Dünndarmobstruktion HR: 0,18 [0,056; 0,559]; 0,0012	-
<i>UESI (alle Grade, schwere (CTCAE-Grad ≥ 3)^e, schwerwiegende^e UESI)</i> <i>Siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.4</i>	
Gesamtschau: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
<p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen werden für die Ableitung des Zusatznutzens – soweit relevant – die Ereigniszeitanalysen basierend auf dem Hazard Ratio (HR) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO) werden aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte Mittelwertänderungen in Form des Hedges' g auf Basis eines MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) herangezogen.</p> <p>a: Dargestellt ist der Effekt über den gesamten Studienzeitverlauf nur für die Studie MIRASOL. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wurden für die Ableitung des Zusatznutzens für dieses Instrument die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und dargestellt.</p> <p>b: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für UE alle Grade und UE, die zum Tod führten (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.4).</p> <p>c: Abbruch von MIRV vs. Abbruch von Topotecan oder Paclitaxel oder PLD</p> <p>d: Hazard Ratio nicht berechenbar (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.4)</p> <p>e: UESI „Augenerkrankungen“ ist identisch mit SOC „Augenerkrankungen“, daher unter schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT dargestellt. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwerwiegende UESI „Augenerkrankungen“. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwere und schwerwiegende UESI „Pneumonitis“ und UESI „Periphere Neuropathie“ (Siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.4)</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 26.09.2024, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis</p>	

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,549; 0,818]; $p = 0,0001$). Die mediane Überlebenszeit lag im Interventionsarm bei 16,5 Monaten und im Kontrollarm bei 13,3 Monaten. Die Behandlung mit MIRV führte zu einer Reduktion des Sterberisikos um 33 %. Zudem konnte durch die Therapie mit MIRV der Anteil an Langzeitüberlebenden gegenüber Chemotherapie (mit einem Anteil von 26 %) auf 39 % unter Behandlung mit MIRV (Monat 21) erhöht werden (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1). Dies verdeutlicht zusammengenommen den therapeutisch höchst bedeutsamen Fortschritt von MIRV für die Behandlung des PROC.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von MIRV.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt PFS gemäß Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,533; 0,783]; $p < 0,0001$) zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag unter MIRV bei 5,6 Monaten und im Kontrollarm bei 4,0 Monaten. Analog zeigte sich in der Meta-Analyse für die Auswertung gemäß verblindetem unabhängigen Bewertungsgremium (Blinded Independent Central Review, BICR) ebenfalls ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,559; 0,862]; $p = 0,0011$).

Für den Endpunkt PFS2 gemäß Prüfarzt zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR: 0,58 [0,484; 0,707]; $p < 0,0001$).

Ansprechen

Für den Endpunkt ORR gemäß Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie (RR: 2,80 [2,017; 3,897]; $p < 0,0001$). Unter der Behandlung mit MIRV erreichten 41 % der Patientinnen ein Ansprechen im Gegensatz zu 15 % der Patientinnen im Chemotherapie-Arm.

Für den Endpunkt TTR gemäß Prüfarzt zeigt sich ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil (HR: 2,99 [2,067; 4,313]; $p < 0,0001$) zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag unter MIRV bei 4,4 Monaten. Unter Chemotherapie ist diese nicht erreicht.

Das nahezu verdreifachte Ansprechen ist in der Indikation PROC bisher unerreicht und zeigt eine für die Patientinnen relevante Erreichung des Therapieziels der Erleichterung der Symptomatik durch Tumorreduktion.

Allgemeiner Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich im EQ-5D-VAS ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für MIRV in der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g : 0,45 [0,255; 0,645]) (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3). Damit ergibt sich für die Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV insgesamt ein relevant besserer allgemeiner Gesundheitszustand im Vergleich zur Chemotherapie.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von MIRV in der Mittelwertdifferenz für „Appetitverlust“ (Hedges' g : -0,27 [-0,488; -0,056]), „Dyspnoe“ (Hedges' g : -0,58 [-0,798; -0,359]), „Fatigue“ (Hedges' g : -0,54 [-0,754; -0,317]) und „Übelkeit und Erbrechen“ (Hedges' g : -0,47 [-0,692; -0,256]). Das bedeutet für die Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV eine bedeutsame Verringerung von schweren Symptomen im Vergleich zur Chemotherapie.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OV28

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von MIRV in der Mittelwertdifferenz für „abdominale/gastrointestinale Symptome“ (Hedges' g : -0,36 [0,576; 0,139]) und für „Körperbild“ (Hedges' g : -0,35 [-0,574; -0,135]). Das bedeutet für die Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV insgesamt eine niedrigere Symptomlast im Vergleich zur Chemotherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt liegen somit für den Gesundheitszustand und die Symptomatik ausschließlich positive Effekte zugunsten der Behandlung mit MIRV gegenüber Chemotherapie vor.

Fazit zur Morbidität

Für die Kategorie Morbidität liegt eine in der Indikation bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor. Unter MIRV zeigt sich im Vergleich zur Chemotherapie eine höhere Ansprechrate kombiniert mit einer deutlich kürzeren Zeit bis zum Ansprechen und eine verlängerte progressionsfreie Zeit, wodurch eine erheblich gesteigerte Tumorkontrolle unter Erhaltung und Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht wird. Insbesondere führt die Behandlung mit MIRV zu einer signifikanten Reduktion von Appetitverlust, Dyspnoe, Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen, ebenso zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV bei abdominalen/gastrointestinalen Symptomen und dem Körperbild. In der Gesamtschau aller Endpunkte der Endpunktkategorie „Morbidität“ liegt für MIRV **ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Mittelwertdifferenz zugunsten von MIRV für „globaler Gesundheitsstatus“ (Hedges' g: 0,48 [0,267; 0,701]), „physische Funktion“ (Hedges' g: 0,53 [0,310; 0,745]), „Rollenfunktion“ (Hedges' g: 0,43 [0,211; 0,646]) „emotionale Funktion“ (Hedges' g: 0,27 [0,056; 0,489]) und „soziale Funktion“ (Hedges' g: 0,35 [0,133; 0,565]). Daher zeigt sich für die Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV insgesamt eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-OV28

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-OV28 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil in der Mittelwertdifferenz zugunsten von MIRV für „Einstellung bez. Krankheit/Behandlung“ (Hedges' g: 0,49 [0,269; 0,711]).

Fazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Unter MIRV erleben Patientinnen eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität. Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Bei den Gesamtraten der UE zeigen sich trotz der längeren Nachbeobachtungszeit im Interventionsarm statistisch signifikante Vorteile zugunsten von MIRV sowohl für SUE (HR: 0,51 [0,369; 0,713]; p = 0,0001), schwere UE (HR: 0,51 [0,398; 0,663]; p < 0,0001) als auch für Therapieabbruch aufgrund von UE (HR: 0,44 [0,269; 0,726]; p = 0,0012). Der Anteil der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientinnen mit mindestens einem schweren UE war im MIRV-Arm mit 45 % vs. 56 % im Chemotherapie-Arm erheblich geringer. Die Anteile der Patientinnen mit mindestens einem SUE (MIRV: 26 % vs. Chemotherapie: 34 %) und Therapieabbruch aufgrund von UE (MIRV: 12 % vs. Chemotherapie: 16 %) waren trotz längerer Beobachtungs- und Behandlungszeit im Interventionsarm (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1) ebenso relevant reduziert. Für UE, die zum Tod geführt haben, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hämatotoxizität und hämatologische unerwünschte Ereignisse

Sowohl für UE jeglichen Grades, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ liegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit MIRV gegenüber der Chemotherapie vor. Die Behandlung mit MIRV führte gegenüber Chemotherapie zu statistisch signifikant niedrigeren Raten von schwerer Neutropenie und Anämie, welche zu Fatigue bei Patientinnen führen kann und potenziell lebensbedrohliche Komplikationen darstellen.

Chemotherapie-bedingte Haut- und Nageltoxizitäten sowie PT Alopezie

Hervorzuheben ist der Vorteil für die Patientinnen im Hinblick auf das Auftreten von Alopezie. Der Haarverlust stellt eine psychisch besonders belastende Nebenwirkung dar. Alopezie (PT [alle Grade]) trat unter MIRV bei 7 (2 %) gegenüber 33 (14 %) der Patientinnen unter Chemotherapie auf (HR: 0,13 [0,057; 0,302]; $p < 0,0001$, siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.4).

Auch für weitere Chemotherapie-bedingte UE (alle Grade) ergaben sich Vorteile zugunsten von MIRV. Für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV. Auch für den PT „Trockene Haut“, PT „Nagelerkrankungen“ und PT „Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom“ lagen Vorteile unter der Behandlung mit MIRV vor (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.4).

UEs weiterer SOC/PT

Weiterhin liegen statistisch signifikante Vorteile gegenüber der Chemotherapie für schwere UE der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Untersuchungen“ vor. Es liegen außerdem statistisch signifikante Vorteile gegenüber Chemotherapie für schwere PT „Ermüdung“ und „Dünndarmobstruktion“ sowie für SUE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ vor.

Okuläre UE und UESI

Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von MIRV ergeben sich bei den schweren UE ausschließlich in der SOC „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 6,24 [2,821; 13,795]; $p < 0,0001$) mit den zugehörigen PT Katarakt (RR [95 %-KI]: 2,72 [1,163; 6,367]; $p = 0,0210$), „Keratopathie“ (RR [95 %-KI]: 3,74 [1,659; 8,429]; $p = 0,0015$) und „Sehen verschwommen“ (RR [95 %-KI]: 3,40 [1,491; 7,743]; $p = 0,0036$). Die UESI „Augenerkrankungen“ sind deckungsgleich mit der hier dargestellten SOC „Augenerkrankungen“. Dementsprechend zeigt sich für die Zeit bis zum ersten schweren UESI das identische Ergebnis wie für die Analysen nach SOC/PT (schwere UE).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nur bei 2 % der Patientinnen führten Augenerkrankungen unter der Behandlung mit MIRV zum Abbruch der Therapie. Die im Zusammenhang mit MIRV auftretenden Augenerkrankungen sind bekannt. Sie sind in der Regel reversibel und durch in der Fachinformation beschriebene Maßnahmen wie beispielsweise ophthalmologische Begleitmedikationen und gegebenenfalls Dosisreduktionen effektiv handhabbar (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.4). Auch aus der klinischen Praxis wurde in der mündlichen Anhörung des vorherigen Verfahrens bestätigt, dass die Augen Nebenwirkungen in aller Regel gut beherrschbar sind und die Zusammenarbeit mit Augenärzten als unproblematisch gesehen wird.

Weitere UESI

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwere und schwerwiegende UESI „Pneumonitis“ und UESI „Periphere Neuropathie“ (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.4).

Gesamteinschätzung zur Sicherheit

Das gut charakterisierte und durch geeignete Maßnahmen kontrollierbare Sicherheitsprofil von MIRV trägt erheblich zur Entlastung der Patientinnen bei, insbesondere indem es die Therapielast durch eine bedeutsame Reduktion von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie mindert.

Insgesamt liegt für die Sicherheit in der Gesamtschau ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für MIRV gegenüber der Chemotherapie vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigt sich in der Zielpopulation eine nachhaltige und im Vergleich zur Chemotherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für MIRV gegenüber der Chemotherapie, welche die ZVT abbildet, abgeleitet.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die von der Zulassung von MIRV umfasste Patientinnenpopulation befindet sich in einem fortgeschrittenen Stadium einer schwerwiegenden und tödlichen Erkrankung. Der therapeutische Bedarf bei Patientinnen mit PROC ist durch die besonders schlechte Prognose bei bisher begrenzten Behandlungsoptionen sehr hoch. Patientinnen mit PROC leiden häufig unter schweren Symptomen und beeinträchtigter Lebensqualität, regelhaft einschließlich persistierender Nebenwirkungen aufgrund der vorangegangenen Chemotherapien. MIRV ist ein zielgerichtetes ADC mit neuartigem Wirkprinzip, das mit hoher Affinität an FR α bindet und stellt die erste Biomarker-gesteuerte Therapie für die Zielpopulation dar. MIRV zeigt gegenüber der bisherigen Standard-Chemotherapie, welche die zVT vollumfänglich umfasst, konsistente patientenrelevante Vorteile von teils erheblichem Ausmaß über alle Endpunktkategorien hinweg.

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt aufgrund der bereits fortgeschrittenen Erkrankung und hohen Mortalitätsrate der Patientinnen mit PROC einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung der betroffenen Patientinnen im Indikationsgebiet dar. Erstmals konnte seit Einführung der Chemotherapien als Therapiestandard eine statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit in der Indikation PROC gezeigt werden. Vor dem Hintergrund einer bisher berichteten medianen Gesamtüberlebensdauer für Patientinnen mit PROC von 9 bis 13 Monaten ist die Verlängerung (Meta-Analyse im vorliegenden Dossier: medianes OS mit MIRV = 16,5 Monate) aus klinischer Perspektive als erheblicher Fortschritt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einzustufen. Insbesondere wurde unter MIRV zu allen Analysezeitpunkten ein höherer Anteil von Langzeitüberlebenden (39 % vs. 26 % zu Monat 21, siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1) beobachtet, was die langfristige Überlegenheit der Wirksamkeit von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie auch nach fast zwei Jahren hervorhebt.

Von besonderer Bedeutung für die Patientinnen sind auch die statistisch signifikanten, vorteilhaften Effekte beim PFS. Die Patientinnen in der Indikation haben aufgrund der aggressiven Erkrankung ein hohes Progressionsrisiko mit einem medianem PFS von drei bis vier Monaten unter den derzeitigen Therapieoptionen. Unter MIRV ist das PFS statistisch signifikant verlängert gegenüber Chemotherapie.

Gestützt werden die verlängerte Überlebenszeit und die Verlängerung der progressionsfreien Zeit durch die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von MIRV in der ORR. Wie in der aktuellen S3-Leitlinie verankert, ist insbesondere in der platinresistenten Situation das Ansprechen und die damit einhergehende Tumorreduktion und Erleichterung der Symptomatik ein relevantes Behandlungsziel. Unter MIRV war die Ansprechrate beinahe dreimal so hoch wie im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deutlich früher erreicht. Die beobachteten Vorteile in der ORR sowie im PFS verdeutlichen eine erheblich gesteigerte Tumorkontrolle unter MIRV.

Die Patientinnen im Indikationsgebiet verfügen über eine eingeschränkte Lebensqualität und oft hohe Symptomlast zu Beginn der Therapie, häufig aufgrund persistierender Nebenwirkungen vorheriger chemotherapeutischer Behandlungen. Die S3-Leitlinie betont im platinresistenten Therapie-Setting die Symptomkontrolle und den Erhalt der Lebensqualität als zentrale Therapieziele. MIRV erfüllt diese, indem es eine im Vergleich zur Chemotherapie spürbar geringere Symptomlast bewirkt und zu einer signifikant höheren Lebensqualität beiträgt, etwa durch eine Verbesserung der emotionalen-, physischen-, sozialen- und Rollenfunktion sowie der verbesserten Einstellung bez. Krankheit/Behandlung und einem verbesserten Körperbild. Die hier dargestellten umfassenden Analysen des EORTC QLQ-OV30 und -OV28 zu Symptomlast und Lebensqualität, ebenso wie die in Anhang 4-H dargestellten ergänzenden Analysen, welche alle Analysezeitpunkte berücksichtigen, verdeutlichen den positiven Einfluss von MIRV. Auch die Analyse der EORTC QLQ-OV28-Symptomskala abdominale/gastrointestinale Symptome zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV. Weiterhin führt MIRV zu einer signifikanten Reduktion der Fatigue im Vergleich zur Chemotherapie. Die Vermeidung von Fatigue in der Indikation Ovarialkarzinom ist aus Patientensicht sehr relevant. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (PT) als auch in der Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30. Die Reduktion von Tumor- und Symptomlast zeigt sich daneben etwa durch signifikante Vorteile bei abdominalen/gastrointestinalen Symptomen (EORTC QLQ-OV28) und bei SUE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Insgesamt werden die in der S3-Leitlinie für PROC formulierten Therapieziele unter MIRV erreicht und durch den gezeigten signifikanten OS-Vorteil sogar noch übertroffen.

Die Rücklaufdaten der patientenberichteten Fragebögen sind im Kontext der fortgeschrittenen Therapiesituation sowie der ungünstigen Prognose der betroffenen Patientinnen zu bewerten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(siehe Modul 3 A Abschnitt 3.2). Unter diesen erschwerten klinischen Bedingungen ist eine vollständige Erhebung patientenberichteter Endpunkte oftmals nur eingeschränkt möglich. Die Nicht-Berücksichtigung sämtlicher auf validierten patientenberichteten Fragebögen basierenden Studienendpunkte würde in dieser spezifischen Situation zu einem weitreichenden Informationsverlust für die Bewertung von MIRV als therapeutischer Intervention führen. Das gegenüber der Chemotherapie überlegene Sicherheitsprofil trägt maßgeblich zu den Vorteilen in der patientenberichteten Lebensqualität bei. In dieser häufig stark vorbehandelten, teils fragilen Patientinnenpopulation mit schlechter Prognose ist die Reduktion schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen und damit einhergehender Komplikationen von sehr großer Bedeutung. Insbesondere vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Erkrankung und der intensiven Vorbehandlungen stellt die statistisch signifikante längere Zeit ohne schwere sowie schwerwiegende Nebenwirkungen für Patientinnen mit PROC einen erheblichen Vorteil im Vergleich zu den existierenden Behandlungsmöglichkeiten dar. Der in der Meta-Analyse gezeigte statistisch signifikante Vorteil auf der Ebene der Gesamtraten zugunsten von MIRV bedeutet nicht nur eine geringere Last der Therapie für die Patientinnen, sondern auch geringere Therapieabbruchraten durch Nebenwirkungen.

Weiterhin hervorzuheben ist zudem der Vorteil für die Patientinnen im Hinblick auf das Auftreten von Alopezie. Der therapiebedingte Haarausfall kann sehr belastend sein und die Selbstwahrnehmung der Patientinnen sowie die Lebensqualität beeinträchtigen. Aus Patientinnensicht zählt die Reduktion bzw. Vermeidung von Alopezie zu den am dringendsten benötigten Verbesserungen in Bezug auf die Behandlung. Unter der Therapie mit MIRV tritt Alopezie statistisch signifikant seltener auf, was sich positiv in den Nebenwirkungen widerspiegelt.

Unter MIRV traten spezifische, die Cornea betreffende Nebenwirkungen auf. Okuläre UE traten relativ früh (zumeist in Zyklus 2 – 3) während der Behandlung auf und waren durch kurze Behandlungspausen und/oder Dosisreduktion in der Mehrheit reversibel. Dies zeigt sich auch in der geringen Therapieabbruchrate aufgrund okulärer Nebenwirkungen von nur 2 %. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die unter MIRV auftretenden Augenerkrankungen bekannt, in der Regel reversibel, niedriggradig und gut handhabbar sind (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.4), was auch aus der klinischen Praxis bestätigt wird.

Im Gesamtbild lässt sich feststellen, dass das Sicherheitsprofil von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie erhebliche Vorteile aufweist, insbesondere in Bezug auf die Gesamtraten schwerer und schwerwiegender UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führen. MIRV weist im Vergleich zur Chemotherapie eine deutlich geringere Myelosuppression (= verringerte/ausbleibende Produktion von Blutzellen im Knochenmark) auf, was einen bedeutsamen Vorteil darstellt. Weitere typische Chemotherapie-bedingte UE werden mit MIRV relevant reduziert. Das klinische Sicherheitsprofil von MIRV ist mit okulären UE assoziiert, die zumeist mild, handhabbar und reversibel sind.

Der positive Behandlungseffekt zugunsten von MIRV wurde über alle untersuchten Subgruppen beobachtet (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.5).

Gesamtfazit

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigt sich in der Zielpopulation eine nachhaltige und im Vergleich zur Chemotherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für MIRV gegenüber der zVT abgeleitet. Dies basiert maßgeblich auf den überzeugenden klinischen Studienergebnissen und zudem auf der deutlichen Reduzierung der bestehenden, großen Therapielücke für Patientinnen mit PROC. Die zielgerichtete Wirkung von MIRV gegen die Tumorzellen, basierend auf der spezifischen Bindung an FR α , führt zu einer verbesserten Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu den unspezifischen Vergleichstherapien. Insbesondere durch die erstmals statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung von OS und PFS, die verstärkte Tumor- und Symptomkontrolle, die positive Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie sowie die therapeutisch höchst bedeutsame Reduktion Chemotherapie-bedingter schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen wird MIRV derzeit im Rahmen der Aktualisierung von Leitlinien wie der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie als Empfehlung aufgenommen und etabliert sich somit als neuer Therapiestandard für Patientinnen im Anwendungsgebiet.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von MIRV umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. Das epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben und das primäre Peritonealkarzinom stellen gemeinsam eine komplexe und herausfordernde Gruppe von Krebserkrankungen dar, welche die Fortpflanzungsorgane und das Bauchfell betreffen. Diese Pathologien werden in der klinischen Praxis als eine Entität unter dem Oberbegriff „Ovarialkarzinome“ betrachtet, da sie ähnliche klinische Merkmale, diagnostische Ansätze und therapeutische Herausforderungen aufweisen. Der epitheliale Subtyp tritt in 80 % bis 95 % der Fälle auf. Das *high-grade* seröse Ovarialkarzinom ist mit > 80 % der Ovarialkarzinome mit Abstand der häufigste Subtyp des epithelialen Ovarialkarzinoms (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1).

Der FR α -positive Tumorstatus ist gemäß Fachinformation definiert als ein Nachweis von 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC). MIRV ist ein zielgerichtetes ADC, das mit hoher Affinität an den FR α bindet und somit ein neuartiges Wirkprinzip für das Ovarialkarzinom darstellt. Bei FR α 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 FR α , wobei 36 % der Tumore eine hohe FR α -Expression gemäß der in der Fachinformation vorgegebenen Methodik aufweisen. Dies macht FR α zu einem spezifischen und geeigneten Biomarker für die Behandlung des Ovarialkarzinoms.

Die Patientinnen der Zielpopulation sind bereits mit platinbasierter Chemotherapie therapiert und befinden sich in einer Rezidivsituation, d. h. eine platinhaltige Therapie stellt für diese Patientinnen keine Option mehr dar. Ein platinresistenter Tumor liegt vor, wenn die Erkrankung ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie zeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Insgesamt hat sich seit der Einführung der Chemotherapien das Gesamtüberleben von Patientinnen mit PROC nicht verbessert. Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose eines Ovarialkarzinoms liegt bei wenigen Jahren und bei Vorliegen einer Platinresistenz bei etwa einem Jahr. Die schlechte Prognose unterstreicht den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf an wirksamen Therapieoptionen, in besonderem Maße trifft dies auf die späteren Therapielinien zu. Die in dieser Therapiesituation verbleibenden, zugelassenen Behandlungsoptionen zeigen geringe Wirksamkeit (geringe Ansprechraten von nur 10 – 15 %) und starke Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, Alopezie und Fatigue. Mit jeder weiteren Therapielinie in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nehmen die Ansprechraten ab und die Länge der progressionsfreien Intervalle verkürzt sich zunehmend. Diese Patientinnen sehen sich daher weiterhin mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. Dies führt auch zu einer hohen psychischen Belastung der Patientinnen. Der medizinische Bedarf in dieser Indikation ist somit sehr hoch (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2).

MIRV ist ein zielgerichtetes ADC, das mit hoher Affinität an den FR α bindet, was ein neuartiges Wirkprinzip für das Ovarialkarzinom darstellt. Somit ist MIRV der erste Biomarker-gesteuerte Therapieansatz für Patientinnen mit PROC.

Die Bedeutung von MIRV für die Behandlung von Patientinnen mit PROC wird durch die bestehende Bestätigung der Orphan-Drug-Designation durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) unterstrichen. Dieser Status wird Arzneimitteln verliehen, die seltene Erkrankungen behandeln, die entweder lebensbedrohlich sind oder zu chronischer Invalidität führen. Das Arzneimittel muss einen bestehenden ungedeckten medizinischen Bedarf decken oder gegenüber bereits vorhandenen Therapien einen entscheidenden Vorteil für die Patientinnen und Patienten bieten.

MIRV adressiert den hohen medizinischen Bedarf effektiv, indem es neue therapeutische Perspektiven für FR α -positive Patientinnen eröffnet. Somit steht eine innovative Behandlungsoption für eine Patientengruppe zur Verfügung, deren Krankheitsverlauf unter den bisherigen Therapiestandards äußerst ungünstig ist. Die Ergebnisse der Meta-Analyse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1 belegen die Vorteile von MIRV als wichtige Therapieoption für erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben (siehe Modul 1 Abschnitt 1.5, Modul 4 A). MIRV wird derzeit im Rahmen der Aktualisierung von Leitlinien wie der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie als Empfehlung aufgenommen und etabliert sich somit als neuer Therapiestandard für Patientinnen im Anwendungsgebiet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	878 – 2.101
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Erheblich	878 – 2.101
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit FRα-positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	247.132,12 € – 247.134,62 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die ausgewiesenen Jahrestherapiekosten basieren gemäß den Vorgaben der Modulvorlage auf einer rechnerisch angenommenen Behandlungsdauer von einem Jahr. In der Versorgungsrealität wird die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell ausfallen (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.3.1). Zur Berechnung des Verbrauchs wurde gemäß den Vorgaben der Modulvorlage die Dosierungsangabe der Fachinformation zugrunde gelegt.

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, <i>high-grade</i> serösem epithelialeem PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Paclitaxel (Monotherapie)	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, <i>high-grade</i> serösem epithelialeem PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	17.566,28 €
		Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab ^c		59.304,52 €
		PLD (Monotherapie)		41.663,44 €
		PLD in Kombination mit Bevacizumab ^c		66.155,73
		Topotecan (Monotherapie)		28.033,14 €
		Topotecan in Kombination mit Bevacizumab ^c (28-Tage-Zyklus)		57.923,09 €
		Topotecan in Kombination mit Bevacizumab ^c (21-Tage-Zyklus)		60.457,69 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die ausgewiesenen Jahrestherapiekosten basieren gemäß den Vorgaben der Modulvorlage auf einer rechnerisch angenommenen Behandlungsdauer von einem Jahr. In der Versorgungsrealität wird sowohl für MIRV als auch für die ZVT die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell ausfallen (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.3.1). Zur Berechnung des Verbrauchs wurden gemäß den Vorgaben der Modulvorlage die Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen zugrunde gelegt. Für die Chemotherapien der ZVT sind in der klinischen Praxis inzwischen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit alternative Dosierungsschemata etabliert, die auch in Behandlungsleitlinien und Praxisleitfäden empfohlen werden (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.3.2 sowie die Ausführungen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1).

c: Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel, PLD oder Topotecan kommt gemäß Fachinformation nur für jene Patientinnen in Frage, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor noch keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben.

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Augenuntersuchungen durchzuführen, bis sie abgeklungen oder zum Ausgangswert zurückgekehrt sind.

Eine Dosisanpassung kann ggf. bei Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Schweregrad notwendig sein. Bei Patientinnen ≥ 65 Jahren, Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz sowie Patientinnen mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patientinnen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

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

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

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

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