

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE<sup>®</sup>)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### **Modul 3 A**

*Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V**

Stand: 23.01.2026

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	100
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	101
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	107
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	107
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	109
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	117

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	119
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	120

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tuben und des primären Peritonealkarzinoms.....	20
Tabelle 3-2: Literaturangaben für das mediane Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben und die Gesamtansprechrate für die Therapie des PROC mit Standard-Chemotherapien .....	22
Tabelle 3-3: Prognostizierte Inzidenz von Ovarial-, Tuben- und primärem Peritonealkarzinom in Deutschland für das Jahr 2026.....	33
Tabelle 3-4: 3-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms (ICD-10-Code C56) in den Jahren 2010 – 2019.....	34
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-6: Anzahl der Patientinnen mit platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem, epithelalem Ovarialkarzinom und ein bis drei systemischen Behandlungslinien.....	40
Tabelle 3-7: Anzahl der Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epithelalem Ovarialkarzinom und ein bis drei systemischen Behandlungslinien (Zielpopulation).....	42
Tabelle 3-8: Prognose der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von 2025 bis 2031 .....	43
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-12: Berechnung des angepassten Idealkörpergewichts auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße einer erwachsenen Frau .....	62
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-15: Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit MIRV gemäß Fachinformation ....	72
Tabelle 3-16: Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit Paclitaxel gemäß Fachinformation .....	73
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	80

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	82
Tabelle 3-20: Prämedikation vor jeder ELAHERE-Infusion (Tabelle 1 der Fachinformation).....	89
Tabelle 3-21: Schema zur Dosisreduktion (Tabelle 2 der Fachinformation).....	90
Tabelle 3-22: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen (Tabelle 3 der Fachinformation).....	91
Tabelle 3-23: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aller Schweregrade bei Patientinnen, die in klinischen Studien mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelt wurden (Tabelle 4 der Fachinformation) .....	98
Tabelle 3-24: RMP .....	101
Tabelle 3-25: Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen.....	104
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	109
Tabelle 3-27: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	120

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Histologische Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms .....	19
Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C56, Deutschland 2019 - 2020, je 100.000 Frauen.....	31
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation .....	37

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
ADP	Adenosindiphosphat
AIBW	Angepasstes Idealkörpergewicht (Adjusted Ideal Body Weight)
AK	Antikörper
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartataminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BID	Zweimal täglich (bis in die)
BMV-Ä	Bundemantelvertrag-Ärzte
<i>BRCA</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CA-125	Cancer-Antigen-125
CE	Europäische Konformität (Conformité Européenne)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
COVID-19	Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019)
CrCl	Kreatininclearance
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DM4	N2'-[4-[(3-Carboxypropyl)Dithio]-4-Methyl-1-Oxo-2-Sulfopentyl]-N2'-Deacetylmaytansine
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Dsfl	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FAQ	Häufig gestellte Fragen (Frequently Asked Questions)
FFPE	Formalin-fixiert und Paraffin-eingebettet
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FR $\alpha$	Folatzeptor-alpha
G2L2W2	Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRP	Horseradish Peroxidase
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IBW	Idealkörpergewicht (Ideal Body Weight)
IgG1	Immunglobulin G1
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitial Lung Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	<u>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Infusion-Related Reaction)</u>
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
IVD	<i>In vitro</i> -Diagnostikum
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MAH	Marketing Authorisation Holder
MIRV	Mirvetuximab-Soravtansin
MRT	Magnetresonanztomografie
NCI	National Cancer Institute
ORR	Gesamtansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARP	Poly (Adenosindiphosphat [ADP]-Ribose) Polymerase
PES	Polyethersulfon

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PET	Positronenemissionstomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
p.o.	Per Os
PROC	Platinresistentes Ovarialkarzinom (Platinum Resistant Ovarian Cancer)
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
Sulfo-SPDB	N-Succinimidyl 4-(2-Pyridyldithio)-2-Sulfobutanoat
TBL	Gesamt-Bilirubin (Total Bilirubin)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

#### Vorbemerkung

Mit Beschluss vom 17.07.2025 und Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit vom 20.10.2025 wurde die Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV) ist seit dem 14.11.2024 mit der Indikation „ELAHERE® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben“ zugelassen [1].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) herangezogen:

- 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)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des*

*Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Für MIRV besteht seit dem 19.03.2015 eine Orphan-Drug-Designation von der Europäischen Kommission, welche im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt wurde [2, 3]. Es hat bereits ein vorheriges Nutzenbewertungsverfahren zu MIRV stattgefunden, in dem der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und Kapitel 5 § 12 Nr. 1 der VerfO des G-BA auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien als beträchtlich bestimmt hat [4]. Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat im Rahmen dieses Verfahrens am 12.06.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-096) stattgefunden [5]. Darin wurde eine 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, PROC) noch sonstige Veränderungen oder Unterschiede mit Relevanz für die ZVT-Festlegung nach dem 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO vor.

Im Beratungsgespräch am 12.06.2024 hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende ZVT für MIRV bestimmt:

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

AbbVie folgt der ZVT-Festlegung des G-BA und gibt diese wieder. Die ZVT folgt den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Demnach sollen Patientinnen mit PROC eine nicht platinhaltige Monochemotherapie erhalten, wobei Paclitaxel, PLD und Topotecan sowie Gemcitabin Anwendung finden sollen. Die S3-Leitlinie gibt hierzu mit dem Empfehlungsgrad A die stärkste Empfehlung (= soll) [6]. Gemcitabin besitzt keine Zulassung für das PROC und ist entsprechend kein Bestandteil der ZVT. Für alle Patientinnen im Anwendungsgebiet stellen die zugelassenen, nicht platinhaltigen Monochemotherapien die adäquate ZVT dar. Für einen sehr kleinen Teil der Patientinnenpopulation kommt darüber hinaus eine Kombination einer nicht platinhaltigen Chemotherapie mit Bevacizumab in Frage. Dies betrifft nur jene Patientinnen, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder anderen Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben [7]. Dabei ist zudem zu beachten, dass für die Kombination einer nicht platinhaltigen Chemotherapie mit Bevacizumab in der S3-

Leitlinie nur eine offene Empfehlung (= "kann") ausgesprochen wird [6]. Da der überwiegende Teil der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet mit auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurde und ein erheblicher Teil der Patientinnen zudem zuvor bereits mehr als zwei platinhaltige Chemotherapien erhalten haben, kommt eine Kombination mit Bevacizumab nur für einen sehr kleinen Teil der Patientinnenpopulation in Frage (siehe dazu auch die Ausführungen in Abschnitt 3.2.2 und in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1). Eine Monochemotherapie mit den von der ZVT umfassten Therapien stellt entsprechend für das gesamte Patientinnenkollektiv des hier vorliegenden Anwendungsgebiets die adäquate ZVT dar.

Für MIRV liegen im betrachteten Anwendungsgebiet zwei multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien vor, die Zulassungsstudie MIRASOL (IMGN853-0416) und die die Zulassung unterstützende Studie FORWARD 1 (IMGN853-0403). In diesen Studien wird die Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von MIRV gegenüber Chemotherapie (Paclitaxel, PLD oder Topotecan) bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem PROC verglichen.

Die Vergleichsarme beider Phase-III-Studien (MIRASOL und FORWARD 1) entsprechen vollumfänglich der vom G-BA benannten ZVT aus dem Beratungsgespräch am 12.06.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-096 [5]), und die Studienergebnisse wurden dem Beschluss der vorangegangenen Nutzenbewertung zugrunde gelegt [8].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die S3-Leitlinie Ovarialkarzinom, das SGB V, die VerFO des G-BA und die Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 12.06.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-096) sowie die Orphan-Drug-Designation bzw. deren Bestätigung im Rahmen des

Zulassungsverfahren der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als Quellen verwendet.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA). Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Elahere (Mirvetuximab-Soravtansin). Stand: August 2025.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 19.03.2015 über die Ausweisung des Arzneimittels "Maytansinoid DM4 konjugierter, humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Folatrezeptor 1" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2015.
3. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Elahere (mirvetuximab soravtansine): Treatment of ovarian cancer. EU/3/15/1458. 2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR $\alpha$ -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien). 5. Juni 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-096 – Mirvetuximab-Soravtansin. 2024.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 6.0. AWMF-Registernummer: 032-035OL. 2024.
7. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR $\alpha$ -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien). 5. Juni 2025.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das FR $\alpha$ -positive, platinresistente *high-grade* seröse epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primäre Peritonealkarzinom ist eine Erkrankung, die sich durch einen aggressiven Verlauf kennzeichnet, häufig zum Tode führt und mit einer dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. 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 [1-3].

Der therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sehr hoch, da die Prognose für betroffene Patientinnen schlecht ist und die Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind. So stellt die Chemotherapie seit Jahrzehnten den Therapiestandard für dieses Anwendungsgebiet dar, da sich in der Vergangenheit in der Untersuchung neuer Wirkansätze kein therapeutischer Ansatz zeigte, der das Gesamtüberleben der Patientinnen signifikant verlängerte. Darüber hinaus ist schon die Erweiterung des Therapiearsenals für die platinresistenten Ovarialkarzinompatientinnen ein bedeutsamer Fortschritt in einem Anwendungsgebiet, in dem häufig alle Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Die Chancen auf eine langfristige Remission sind bei PROC stark reduziert. Dies ist emotional belastend und beeinflusst die Lebensplanung und -qualität der Patientinnen erheblich. Das Ovarialkarzinom stellt unter den gynäkologischen Tumoren in Deutschland nach dem Brustkrebs die zweithäufigste tödlich verlaufende Krebserkrankung dar [4]. Aufgrund unspezifischer oder vollständig fehlender Symptomatik, insbesondere zu Beginn der Erkrankung sowie eines Mangels an verlässlichen Screening-Methoden, erfolgt die Diagnose in ca. 75% der Fälle erst im Stadium III oder IV [4, 5]. Potenzielle auftretende Symptome umfassen abdominale Schmerzen, leichte Verdauungsbeschwerden wie z. B. Verstopfung oder Diarrhö sowie Fatigue. Während der Progression breitet sich der Tumor in das kleine Becken und das obere Abdomen aus und kann umliegende Organe wie z. B. die Harnblase und den Darm befallen. Ein auftretender Aszites sowie eine sich vergrößernde abdominale Tumormasse kann zu einer Vergrößerung des Bauchumfangs und weiteren unspezifischen Symptomen wie z. B. Übelkeit und Verdauungsstörungen führen. In fortgeschrittenen Stadien kann sich der Tumor über das

Diaphragma hinaus ausbreiten, was zu Pleuraergüssen und Dyspnoe führt [4, 6]. Ein platinresistenter Tumor liegt vor, wenn die Erkrankung ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie zeigt. Obwohl die meisten Patientinnen anfangs auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen, erleiden bis zu 80 % der Patientinnen ein Rezidiv und fast alle Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung entwickeln letztendlich eine Platinresistenz [4, 7]. Das PROC beschreibt die Situation, in der sich eine Resistenz gebildet hat und damit einhergehend der Tumor nicht mehr oder nur noch schwach auf den Therapiestandard, eine platinhaltige Chemotherapie, anspricht. Die Prognose ist bei der Platinresistenz schlecht, da die eingesetzten systemischen Therapien nur eine begrenzte Wirksamkeit bei dennoch relevanter Toxizität aufweisen.

Patientinnen mit PROC weisen ein medianes Gesamtüberleben von 9 – 13 Monaten auf, mit geringen objektiven Ansprechraten von  $\leq 10 - 15\%$  sowie einer kurzen medianen progressionsfreien Überlebenszeit von drei bis vier Monaten [8-12]. Die Patientinnen leiden unter schweren tumorassoziierten Symptomen und beeinträchtigter Lebensqualität, oft einschließlich persistierender Nebenwirkungen aufgrund der Chemotherapie [13-16]. Bei Patientinnen im vorliegenden Indikationsgebiet konnte in vorherigen Behandlungslinien keine Heilung oder nachhaltige Krankheitskontrolle erreicht werden. Diese Patientinnen sehen sich daher weiterhin mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. Im Vergleich zu anderen fortgeschrittenen Krebsarten ist das PROC aufgrund mangelnder Behandlungsoptionen und häufig zahlreicher und nebenwirkungsintensiver Vorbehandlungen besonders schwierig zu therapieren. Unterschiedliche Wirkansätze, darunter auch die im platinsensitiven Ovarialkarzinom erfolgreich in der Versorgung angekommenen Poly (Adenosindiphosphat [ADP]-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitoren, wurden in den letzten Jahren im PROC ohne Erfolg untersucht [17, 18]. Die Therapie der Erkrankung stellt eine sehr große Herausforderung dar [19] und die bislang verwendeten Therapieoptionen zur Behandlung des PROC gehen oft mit beträchtlichen Nebenwirkungen einher. Dies ist besonders problematisch, da es sich bei den betroffenen Patientinnen meist um ältere Frauen handelt, die durch die Behandlung zusätzlich belastet werden. Insbesondere aufgrund fehlender Neuzulassungen innovativer Therapien gab es seit vielen Jahren keine Veränderung der therapeutischen Möglichkeiten für das PROC. Mit der Zulassung von MIRV steht erstmalig seit über Jahrzehnten ein innovativer Wirkstoff zur Verfügung, der das Gesamtüberleben der PROC-Patientinnen statistisch signifikant verlängert. MIRV zeigt im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie konsistente patientenrelevante Vorteile von erheblichem Ausmaß über alle Endpunktkategorien hinweg (siehe Modul 4 A). Dies umfasst eine erstmalig seit der Einführung der Chemotherapien in dieser Indikation nachgewiesene statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

### **Ätiologie und Pathogenese**

Das Ovarialkarzinom ist eine seltene und häufig tödlich verlaufende gynäkologische Krebserkrankung. Ovarialkarzinome manifestieren sich hauptsächlich bei Frauen während der peri- und postmenopausalen Phase. Die Anzahl der Erkrankungen nimmt bis zum Alter von 85 Jahren stetig zu, wobei das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung bei 68 Jahren liegt [20].

Statistisch gesehen erkrankt ungefähr eine von 74 Frauen im Verlauf ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom [20]. Im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen sind Risikofaktoren wie z. B. der Lebensstil der Patientin von geringerer Relevanz für das Auftreten des Ovarialkarzinoms [21].

Bei ungefähr 10 – 15 % der Patientinnen mit Ovarialkarzinom liegt eine genetische Ursache im *Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA)1* oder *BRCA2* vor. Frauen mit einer *BRCA1*-Mutation haben ein geschätztes Risiko von 36 – 46 % an Ovarialkarzinomen zu erkranken, während das Risiko für Frauen mit einer *BRCA2*-Mutation zwischen 10 – 27 % liegt [22, 23]. Es besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko bei einer Vorgeschichte von Ovarialkarzinomen in der familiären Anamnese einer Verwandten ersten Grades, Kinderlosigkeit, später erster Geburt, frühem Beginn der Menstruation (< 12 Jahre), später Menopause (> 50 Jahre) sowie bei Vorliegen einer persönlichen oder familiären Krankengeschichte mit Endometrium-, Brust- oder Darmkrebs [22].

### Symptomatik und Diagnose

Frühsymptome des Ovarialkarzinoms sind oft nicht eindeutig erkennbar, wodurch die Diagnose in der Regel erst in fortgeschrittenen Stadien erfolgt. Anhaltende unspezifische Beschwerden im Bauchraum wie Völlegefühl, Blähungen, Schmerzen, eine Zunahme des Bauchumfangs sowie häufigeres Wasserlassen können Anzeichen für ein Ovarialkarzinom sein. Während der Progression breitet sich der Tumor in das kleine Becken und das obere Abdomen aus und kann umliegende Organe wie z. B. die Harnblase und den Darm befallen. Aszites sowie eine sich vergrößernde abdominale Tumormasse können zu einer Vergrößerung des Bauchumfangs und weiteren unspezifischen Symptomen wie z. B. Übelkeit und Verdauungsstörungen führen. In fortgeschrittenen Stadien kann sich der Tumor über das Diaphragma hinaus ausbreiten, was zu Pleuraergüssen und Dyspnoe führt [4, 6].

Aktuell ist bei der Diagnose des Ovarialkarzinoms die transvaginale Sonografie aufgrund ihrer weit verbreiteten Verfügbarkeit von größter Bedeutung. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei Verdacht auf eine Raumforderung im Ovar zunächst eine gynäkologische Spiegel- und Tastuntersuchung, gefolgt von einer Transvaginalsonografie als erste diagnostische Maßnahme [4].

Die Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronenemissionstomografie (PET) finden bei spezifischen Fragestellungen Anwendung, um sowohl die Ausdehnung des Tumors als auch differenzialdiagnostische Aspekte zu klären. Ein direkter Vergleich zeigt, dass die PET/CT eine höhere Genauigkeit bietet als die MRT [4].

In der Regel wird die endgültige Diagnose histologisch gestellt, oft im Rahmen der primären operativen Behandlung [7].

Nach einer umfassenden klinischen Untersuchung wird routinemäßig die Bestimmung des Cancer-Antigen-125 (CA-125)-Werts im Serum zur Unterstützung der Diagnose verwendet, was in Kombination mit anderen Tests von diagnostischem Wert sein kann [24]. Bei fortgeschrittener Erkrankung ist CA-125 bei etwa 85 % der Patientinnen erhöht [25].

Das Ansprechen auf die Chemotherapie wird in erster Linie klinisch beurteilt. Zur weiteren Beurteilung können jedoch zusätzlich bildgebende Verfahren wie Sonografie, CT oder MRT, eventuell auch PET/CT, sowie die Messung des Tumormarkers CA-125 (sofern zu Beginn erhöht) eingesetzt werden. Bei Patientinnen mit bestehenden Symptomen oder wenn der Verdacht auf ein Rezidiv oder Fortschreiten der Erkrankung aufgrund klinischer oder gynäkologischer Untersuchungen, einschließlich rektaler Untersuchung und Vaginalsonografie, besteht, wird eine weiterführende bildgebende Diagnostik mittels CT oder MRT durchgeführt [7].

Die Diagnose des fortgeschrittenen PROC ist in diesem Zusammenhang besonders belastend, da die Patientinnen sich mit einer Erkrankung mit besonders schlechter Prognose konfrontiert sehen, für die in der Regel kaum zielgerichtete wirksame Therapien zur Verfügung stehen. MIRV als neue Therapieoption für das PROC ist spezifisch gegen FR $\alpha$  überexprimierende Tumorzellen gerichtet. Die Expression von FR $\alpha$  in nicht malignem Gewebe ist begrenzt; jedoch wird ein erhöhtes Auftreten in mehreren Krebsarten beobachtet, u. a. Eierstock-, Endometrium-, Lungen- und Brustkrebs. Die hohe Expressionsrate von FR $\alpha$  beim Ovarialkarzinom sowie der etablierte und einfach durchzuführende histologische Nachweis qualifizieren FR $\alpha$  als klinisch nutzbaren Biomarker zur Diagnose [26-30].

### **Histologie**

Im Allgemeinen wird das Ovarialkarzinom je nach Ursprungs-Zelltyp in drei verschiedene histologische Tumor-Typen eingeteilt: epitheliale Tumore, Keimzelltumore und stromale Tumore. Mit 80 – 95 % der Fälle ist der Großteil aller Ovarialkarzinome epithelialen Ursprungs [6, 31, 32]. Früher betrachtete man sie als eine einheitliche Entität, heutzutage werden anhand histopathologischer und molekulargenetischer Merkmale fünf verschiedene heterogene Subtypen unterschieden: *high-grade* serös, endometrioid, klarzellig, *low-grade* serös und muzinös [4].

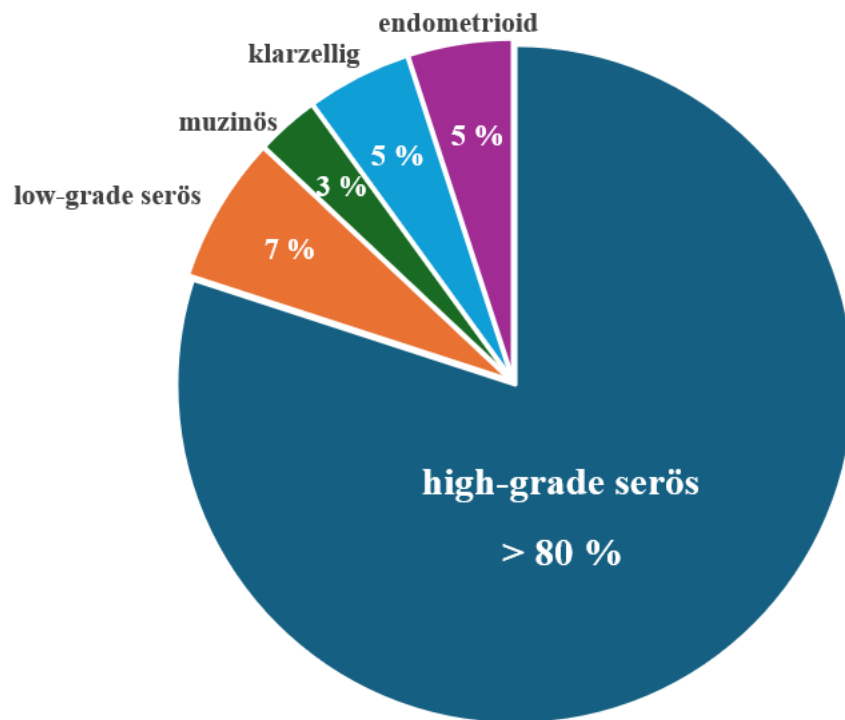


Abbildung 1: Histologische Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms

Quelle: [33]; eigene Abbildung basierend auf [34]

Das *high-grade* seröse Ovarialkarzinom ist mit > 80 % der Ovarialkarzinome der häufigste Subtyp des epithelialen Ovarialkarzinoms [34, 35]. *High-grade* seröse Tumore werden in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde [Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO] Stadium III und IV) diagnostiziert und sind im Vergleich zu anderen histologischen Typen mit einer schlechteren Prognose und höheren Sterblichkeitsrate assoziiert [33].

Alle serösen Tumore des kleinen Beckens haben ihren Ursprung direkt oder indirekt in den Eileitern, sodass *high-grade* seröse Karzinome der Ovarien oder der Eileiter sowie primäre Peritonealkarzinome nicht als separate Tumorentitäten betrachtet werden. Sie stellen vielmehr ein Spektrum von verwandten Diagnosen mit sehr ähnlichen Behandlungsstrategien und Therapieergebnissen dar [36, 37]. Ausgehend hiervon hat die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) im Jahr 2014 die Klassifizierung des Ovarialkarzinoms angepasst, indem es das Ovarial-, das Tuben- und das primäre Peritonealkarzinom nun einheitlich klassifiziert [37]. Auch die aktuelle S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) verwendet unter Verweis auf die WHO-Klassifizierung den gemeinsamen Sammelbegriff „epitheliales Ovarialkarzinom“ [4].

### Tumorstadien

Die Stadieneinteilung basiert auf der 2014 überarbeiteten FIGO-Klassifikation, die in Tabelle 3-1 dargestellt ist. Diese steht in Verbindung mit der weniger verbreiteten Tumor-

Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) für das Ovarialkarzinom [4].

Tabelle 3-1: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tuben und des primären Peritonealkarzinoms

<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	<b>Definition</b>
TX		Primärtumor nicht bekannt, keine Angaben möglich
T0		Kein Anhalt für einen Tumor
T1	I	Tumor auf die Ovarien oder Tuben beschränkt
T1a	IA	Auf ein Ovar (Kapsel intakt) oder eine Tube (Serosa intakt) beschränkt, Ovar- oder Tubenoberfläche tumorfrei, negative Spülzytologie
T1b	IB	Entsprechend dem Stadium IA, mit Beteiligung beider Ovarien
T1c	IC	Tumor auf ein oder beide Ovarien oder Tuben beschränkt
T1c1	IC1	Iatrogene Kapsel- (Serosa-)ruptur
T1c2	IC2	Präoperative Kapsel- (Serosa-)ruptur oder Tumor auf der Ovar- oder Tubenoberfläche
T1c3	IC3	Maligne Zellen im Ascites oder in der Spülzytologie nachweisbar
T2	II	Der Tumor betrifft ein oder beide Ovarien oder Tuben und breitet sich zytologisch oder histologisch nachweisbar im kleinen Becken aus oder zeigt ein primäres Peritonealkarzinom
T2a	IIA	Streuung und/oder Tumorwachstum auf Uterus, Tuben und/oder Ovarien
T2b	IIB	Streuung auf weitere intraperitoneale Bereiche des kleinen Beckens
T3 und/oder N3	III	Tumor, der sich in das obere Abdomen oder retroperitoneale Lymphknoten ausgebreitet hat
T3		Nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
N1a	IIIA1i	Metastasen $\leq$ 10 mm
N1b	IIIA1ii	Metastasen $>$ 10 mm
T3a jedes N	IIIA2	Mikroskopische Streuung auf das Peritoneum außerhalb des Beckens, mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3b jedes N	IIIB	Makroskopische Streuung auf das Peritoneum außerhalb des Beckens $\leq$ 2 cm, mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen
T3c jedes N	IIIC	Makroskopische Streuung auf das Peritoneum außerhalb des Beckens ( $>$ 2 cm), mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasen; kann die Kapseln von Leber und/oder Milz einbeziehen
M1	IV	Fernmetastasen mit Ausnahme peritonealer Metastasen
M1a	IVA	Pleuraerguss mit positiver Zytologie
M1b	IVB	Leber- und/oder Milzparenchym-Metastasen, extraabdominale Metastasen (einschließlich inguinale oder extraabdominale Lymphknotenmetastasen)
Quelle: [4] Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

## Prognose

Das Tumorstadium, das Alter, der histologische Typ, der allgemeine Gesundheitszustand sowie das Vorhandensein eines postoperativen Tumorrests sind wichtige prognostische Faktoren für das Überleben bei Frauen mit Ovarialkarzinom [4, 38]. Patientinnen mit Ovarialkarzinom haben eine sich verschlechternde Prognose mit fortschreitender Krankheit. Studien haben gezeigt, dass Patientinnen im Stadium I eine Überlebensrate von mehr als 80 % nach fünf Jahren haben. Wenn sich das Ovarialkarzinom auf das Becken beschränkt (Stadium II), beträgt die geschätzte Überlebensrate nach fünf Jahren etwa 70 % und wenn sich das Ovarialkarzinom auf die gesamte Bauchhöhle (Stadium III) oder auf entfernte Organe (Stadium IV) ausgebreitet hat, liegt die Überlebensrate nach fünf Jahren bei weniger als 30 % [5, 39, 40].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet befindet sich die Erkrankung bereits in einem fortgeschrittenen und rezidierten Stadium. Die Patientinnen haben bereits ein bis drei systemische Therapielinien durchlaufen und zeigen eine Resistenz gegenüber platinhaltigen Chemotherapien, wobei gleichzeitig viele prognostisch ungünstige Faktoren auftreten können. Die Prognose für Patientinnen mit PROC ist insgesamt schlecht und die therapeutischen Möglichkeiten sind sehr begrenzt, was einen erheblichen ungedeckten Bedarf an neuen Behandlungsoptionen verdeutlicht [41]. Die derzeitigen Standard-Chemotherapien haben nur eine begrenzte und kurzfristige Wirksamkeit für die Mehrheit der Patientinnen, wie die durchschnittliche Lebenserwartung von etwa einem Jahr in dieser Gruppe zeigt. Darüber hinaus greift die Chemotherapie nicht nur den Tumor an, sondern kann aufgrund der systemischen Wirkung auf den kompletten Körper zu sehr schweren Nebenwirkungen führen, welche den Therapieerfolg weiter erschweren. Platinresistenz weist auf ein kurzes Intervall von weniger als sechs Monaten zwischen Abschluss der Behandlung und einem Rezidiv hin und impliziert zudem eine resistenterere und aggressivere Erkrankung [42]. Im Vergleich zu anderen fortgeschrittenen Krebsarten ist das PROC besonders schwierig zu behandeln [9, 12, 43]. Mit jeder weiteren Therapielinie nimmt das mediane Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom kontinuierlich ab: Während Patientinnen nach dem ersten Rezidiv noch eine mediane Überlebenszeit von 17,6 Monaten aufweisen, halbiert sich diese nach dem dritten Rezidiv auf etwa 8,9 Monate [44]. Das platinsensitive Ovarialkarzinom zeigt eine mediane Überlebenszeit von zwei Jahren, wobei die Spannweite zwischen drei Monaten und über zehn Jahren liegt. Im Gegensatz dazu beträgt die mediane Überlebenszeit beim PROC lediglich 9 – 13 Monate (siehe Tabelle 3-2) [8-12].

Tabelle 3-2: Literaturangaben für das mediane Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben und die Gesamtansprechrare für die Therapie des PROC mit Standard-Chemotherapien

Medianes Gesamtüberleben	Medianes progressionsfreies Überleben	Gesamtansprechrare
9 – 13 Monate	3 – 4 Monate	10 – 15 %
Luvero et al. [11] Davis et al. [12] Pujade-Lauraine et al. [9] Pujade-Lauraine et al. [10] Gaillard et al. [8]	Luvero et al. [11] Davis et al. [12] Pujade-Lauraine et al. [9] Pujade-Lauraine et al. [10] Gaillard et al. [8]	Luvero et al. [11] Pujade-Lauraine et al. [9] Pujade-Lauraine et al. [10] Gaillard et al. [8]
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Die abnehmende Wirksamkeit in jeder weiteren Therapielinie sowie das Fortschreiten der Erkrankung schlagen sich auf die Lebensqualität der Patientinnen nieder. Die Aussicht auf begrenzte Behandlungsoptionen und die Fortschreitung der Krankheit kann erheblichen psychischen Stress verursachen. Die kumulative Belastung durch die verschiedenen Behandlungen führt oft zudem zu verstärkten Nebenwirkungen, wie Fatigue, Übelkeit, Neuropathie und anderen therapiebedingten Komplikationen. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist die Bestimmung der prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine Therapie mit PARP-Inhibitoren und Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (Antibody-Drug Conjugate, ADC) beim fortgeschrittenen (FIGO III/IV) epithelialen *high-grade* Karzinom wichtig: Dazu zählen der Nachweis der Homologen-Rekombinations-Defizienz (HRD), die Analyse von Keimbahn-Mutationen oder somatischen Mutationen in *BRCA1/2*- oder anderen Genen mit Einfluss auf den Mechanismus der Homologen Rekombination sowie die Expression von FR $\alpha$  [4].

In den letzten Jahren hat sich die wissenschaftliche Literatur verstärkt mit dem Zelloberflächen-Glykoprotein FR $\alpha$  befasst, welches durch das *FOLR1*-Gen kodiert wird. FR $\alpha$  bindet Folsäure und ihre Derivate mit hoher Affinität und vermittelt den Transport in die Zelle. Folsäure wiederum ist an zellulären Prozessen beteiligt, einschließlich Zellteilung, Proliferation und Gewebewachstum über Signalkaskaden und Komponenten des Folsäurezyklus. Bis zu 90 % der Ovarialkarzinome überexprimieren FR $\alpha$ . Allerdings wurden differenzielle Expressionsniveaus über verschiedene histologische Typen beobachtet; ein hohes Niveau (50 – 100 % FR $\alpha$ -positiver Zellen) weisen insbesondere Ovarialkarzinome mit *high-grade* serösem Histotyp auf [26-30].

In der wissenschaftlichen Literatur wird FR $\alpha$  als prognostischer Biomarker diskutiert. Studien weisen darauf hin, dass eine erhöhte Rezeptorexpression ein negativer prognostischer Faktor für das Ansprechen auf die Chemotherapie sein könnte. Toffoli *et al.* zeigten, dass bei Patientinnen mit Resterkrankung nach primärem chirurgischem Eingriff ein Nichtansprechen auf die Chemotherapie (vollständige oder partielle Remission) etwa 15-mal häufiger war, wenn die Tumore eine hohe FR $\alpha$ -Rezeptorexpression aufwiesen [45, 46]. Weiterhin zeigten Kurosaki *et al.*, dass hohe Level von löslichem FR $\alpha$  signifikant mit einer kürzeren progressionsfreien

Überlebenszeit sowohl bei frühen Stadien als auch bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom assoziiert sind [47].

Die Expression von FR $\alpha$  bleibt über den Behandlungsverlauf weitestgehend konstant und zeigt keine Schwankungen. So konnte bei einem Vergleich zwischen Primärtumor und Rezidiv nach Chemotherapie eine nahezu gleichbleibende FR $\alpha$ -Expression gezeigt werden. Eine solche Übereinstimmung wurde auch zwischen Proben des Primärtumors und Proben von gleichzeitig vorliegenden Metastasen nachgewiesen. Diese Studien legen nahe, dass sich die FR $\alpha$ -Expression im Laufe der Tumorprogression und unter Chemotherapie nicht wesentlich verändert [26, 48, 49].

Der Grad der Zelldifferenzierung oder Tumorgrad ist ein Faktor, der das Verhalten des Tumors beeinflusst und das Überleben beeinträchtigt. Dieses Verständnis beruht darauf, dass schlecht differenzierte Zellen eine höhere Anzahl abnormer Mitosen aufweisen, was einem aggressiveren Verhalten der Krebszellen entspricht [38, 40]. *High-grade* seröse Ovarialkarzinome sind mäßig bis schlecht differenzierte Ovarialkarzinome und treten in der Histologie am häufigsten auf (> 80 %) [34, 35].

## Therapie

### *Primärtherapie*

Es existieren grundlegend drei Behandlungsformen für das Ovarialkarzinom: (1) Chirurgie, (2) Chemotherapie und (3) Strahlentherapie, wobei letztere selten zum Einsatz kommt. Die Chirurgie gilt als Hauptpfeiler der Behandlung des Ovarialkarzinoms in der Primärtherapie [4, 31].

Beim Ovarialkarzinom wird nur die Erstlinien-Behandlung als potenziell kurativ betrachtet. Gemäß der AWMF-Leitlinie umfasst die Primärbehandlung eine zytoreduktive Operation, gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie und anschließender Erhaltungstherapie [4, 7]. Im Frühstadium (FIGO I) kann unter Berücksichtigung des Wunsches der Patientin die Möglichkeit einer Fertilitätserhaltung erwogen werden, während in fortgeschrittenen Stadien die primäre radikale zytoreduktive Operation als entscheidender therapeutischer Schritt gilt. Dabei wird angestrebt, den Tumor vollständig zu entfernen, da die Prognose stark von einem postoperativen Tumorrest abhängt [4, 50]. Nach der Operation erhalten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom regelhaft eine Chemotherapie bestehend aus sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel. Ab Stadium III werden zielgerichtete Erhaltungstherapien in die Behandlung integriert. Es sollte basierend auf dem Biomarker-Status und Ansprechen auf die vorangegangene Chemotherapie der Patientin – bezüglich einer ggf. vorliegenden HRD- und/oder *BRCA1/2*-Mutationen – eine Erhaltungstherapie mit dem Angiogenese-Hemmer Bevacizumab oder den PARP-Inhibitoren Olaparib, Niraparib oder Rucaparib alleine oder Olaparib in Kombination mit Bevacizumab entsprechend der Zulassung in Erwägung gezogen werden [4, 7].

### **Rezidivbehandlung**

Trotz hoher Ansprechraten auf eine platinbasierte Erstlinientherapie erleiden bis zu 80 % der Patientinnen innerhalb kurzer Zeit ein Rezidiv [6, 11, 51]. Für die rezidierte Erkrankung stehen keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten mehr zur Verfügung. Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens sind die Symptomkontrolle und die Erhaltung der Lebensqualität die Hauptbehandlungsziele, einschließlich der Reduktion therapiebedingter Nebenwirkungen [7]. Die Wahl der Rezidivbehandlung wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Der Wunsch der Patientin, das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand spielen eine Rolle bei der Therapieentscheidung, zusätzlich aber auch genetische Faktoren wie der *BRCA*-Mutationsstatus, vorherige Anwendungen von antiangiogenen Arzneimitteln oder PARPi sowie tumorbiologische Merkmale und die Dauer des therapiefreien Intervalls [4].

Das Zeitintervall ohne Progression der Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie ist entscheidend für die Prognose und beeinflusst maßgeblich die nachfolgende Behandlungsstrategie. Bei Patientinnen, deren Erkrankung ein Rezidiv frühestens sechs Monate nach Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie zeigt, liegt eine platinresistente Erkrankung vor. Ein platinresistenter Tumor liegt dem gegenüber vor, wenn das Rezidiv innerhalb der ersten sechs Monate nach der letzten Platingabe auftritt [4, 6]. Patientinnen, deren Tumor zum Zeitpunkt des Auftretens des Rezidivs als platinempfindlich eingestuft wird, erhalten typischerweise eine weitere platinbasierte Kombinations-Chemotherapie. Außerdem sollte bei Ansprechen auf die Chemotherapie die Verwendung eines PARPi oder Bevacizumab bei Bevacizumab-naiven Patientinnen als Erhaltungstherapie in Betracht gezogen werden [4]. Eine platinbasierte Therapie wird in der Regel weiterhin verwendet, bis es zu einer Platinresistenz oder Unverträglichkeit kommt, welche beim Großteil der Patientinnen im weiteren Krankheitsverlauf auftritt [5, 44]. Im Gegensatz dazu sind bei platinresistenten Rezidiven die verfügbaren, zugelassenen Behandlungsoptionen stark begrenzt. Das platinresistente, rezidierte Ovarialkarzinom ist mit einem ungünstigen Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von lediglich 9 – 13 Monaten assoziiert [8-12]. Dementsprechend sind die bisherigen Hauptziele der Therapie neben der Verlängerung der Überlebenszeit die Symptomkontrolle sowie die Aufrechterhaltung der Lebensqualität unter Berücksichtigung der Verträglichkeit über einen möglichst langen Zeitraum. In solchen Fällen werden platinfreie Monochemotherapien angewendet. Die objektiven Ansprechraten sind jedoch mit 10 – 15 % sehr gering. Auch werden kurze progressionsfreie Intervalle von ca. drei bis vier Monaten berichtet [8-12]. Es zeigt sich eine stetige Verringerung der Wirksamkeit mit jeder nachfolgenden Behandlungslinie, was die Therapie in fortgeschrittenen Linien besonders herausfordernd und belastend für die Patientinnen macht [44]. Eine (additive) Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab kommt beim PROC gemäß dem Anwendungsgebiet und entsprechend den Leitlinienempfehlungen nur für einzelne Patientinnen unter Abwägung der Warnhinweise in Frage (ausgewählte Beispiele für entsprechende Warnhinweise sind Blutungsneigung oder Bluthochdruck, die im vorliegenden Anwendungsgebiet häufige Komorbiditäten darstellen), die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder eine andere gegen VEGF gerichtete Therapie und maximal zwei Chemotherapien erhalten haben. Zudem ist diese Therapie mit zusätzlichen unerwünschten Ereignissen (UE) assoziiert [52, 53].

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt als Behandlungsoptionen für das PROC die folgenden Monochemotherapien: Paclitaxel, PLD, Topotecan sowie Gemcitabin [4]. Hinsichtlich der Auswahl eines bestimmten Behandlungsregimes liegen keine robusten randomisierten Daten vor, welche die Überlegenheit eines Wirkstoffs gegenüber einem anderen belegen und nicht alle sind für die vorliegende Indikation zugelassen. Bei der Therapieentscheidung werden individuelle Faktoren, etwa die Präferenz der Patientin und das Toxizitätsprofil berücksichtigt [6, 54]. Gemcitabin ist in Europa in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Rezidiven des Ovarialkarzinoms nach einer rezidivfreien Zeit von mind. sechs Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie (platin sensitiv) zugelassen und besitzt keine Zulassung zur Behandlung des PROC. Es gab bis zur Zulassung von MIRV seit mehr als zehn Jahren (seit 2014) keine Neuzulassung für das PROC [55-57].

Die AWMF-Leitlinie befindet sich derzeit in Überarbeitung. Basierend auf der verfügbaren Konsultationsfassung sollen die Behandlungsempfehlungen bezüglich des platinresistenten Ovarialkarzinoms insofern ergänzt werden, als für Patientinnen mit einem platinresistenten Rezidiv eines FR $\alpha$ -positiven, *high-grade* serösen Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom eine Monotherapie mit MIRV empfohlen wird [58]. Diese Behandlungsempfehlung mit sehr guter Evidenz für MIRV wurde bereits kurz nach der Zulassung von MIRV im vorliegenden Anwendungsgebiet in die Konsultationsfassung der S3-Leitlinie aufgenommen. Die Evidenz hierfür wurde basierend auf dem Nutzenbewertungsverfahren von MIRV für die Leitlinie aufbereitet und entsprechend dargestellt [59].

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von MIRV umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor eine bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. Der FR $\alpha$ -positive Tumorstatus ist gemäß Fachinformation definiert als Nachweis von  $\geq 75\%$  der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (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 [60]. MIRV ist ein zielgerichtetes ADC, das mit hoher Affinität an den FR $\alpha$  bindet und somit ein neuartiges Wirkprinzip für das Ovarialkarzinom darstellt. Bei FR $\alpha$  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 $\alpha$ , wobei 36 % der Tumore eine hohe FR $\alpha$ -Expression gemäß der in der Fachinformation vorgegebenen Methodik aufweisen [61, 62]. Dies macht FR $\alpha$  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. Die verbleibenden, zugelassenen Behandlungsoptionen

zeigen geringe Wirksamkeit (geringe Ansprechraten von nur 10 – 15 %) und starke Nebenwirkungen wie periphere Neuropathie, Alopezie und Fatigue. Diese Patientinnen sehen sich daher weiterhin mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. Dies führt weiterhin zu einer hohen psychologischen Belastung der Patientinnen der Zielpopulation. In den letzten Jahrzehnten konnte diesen Patientinnen keine relevante Therapieverbesserung angeboten werden, welche zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen führte [5, 63-65]. Der medizinische Bedarf in dieser Indikation ist somit sehr hoch.

Mit MIRV steht nun Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, erstmals seit über zehn Jahren eine neue Therapieoption zur Verfügung. MIRV ist zudem das erste ADC und die erste Biomarker-gesteuerte Therapieoption in der vorliegenden Indikation. Die gezielte Bindung des FR $\alpha$  durch MIRV erlaubt eine spezifische Abtötung der malignen Zellen bei besserer Verträglichkeit gegenüber dem aktuellen Therapiestandard Chemotherapie. MIRV zeigt im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie konsistente patientenrelevante Vorteile von erheblichem Ausmaß über alle Endpunktkategorien hinweg (siehe Modul 4 A). Dies umfasst eine erstmalig seit der Einführung der Chemotherapien in dieser Indikation nachgewiesene statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### Limitationen bestehender Therapien

Obwohl die platinbasierte Erstlinientherapie eine hohe Ansprechrate aufweist, erfahren bis zu 80 % der Patientinnen innerhalb kurzer Zeit ein Rezidiv der Erkrankung [24]. Nahezu alle Patientinnen mit einem rezidivierenden Ovarialkarzinom entwickeln schließlich eine Platinresistenz. Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten beim PROC bestehen hauptsächlich aus nicht-platinbasierten Chemotherapien, entweder als Monotherapie oder bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen in Kombination mit Bevacizumab. Zugelassene zytotoxische Regime im platinresistenten Setting sind mit niedrigen Ansprechraten und beeinträchtigenden Toxizitäten assoziiert. Mit jeder weiteren Therapielinie im vorliegenden Anwendungsgebiet sinken die Ansprechraten zunehmend. In den Folgelinien nimmt der Anteil an platinresistenten Patientinnen weiterhin zu. Gleichzeitig nimmt die Zahl der Patientinnen ab, die in der Lage sind, weitere Behandlungszyklen zu tolerieren [61].

Der Hauptfokus der Therapie im vorliegenden Indikationsgebiet liegt auf der Verlängerung des Überlebens und des progressionsfreien Überlebens sowie der Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion oder Stabilisation der tumorassoziierten Symptome [6, 11, 51]. Dies schließt die Reduktion schwerer Nebenwirkungen mit ein, da zugelassene zytotoxische Behandlungslinien in der platinresistenten Behandlungssituation mit erheblichen Toxizitäten assoziiert sind [10]. Patientinnen mit PROC weisen ein medianes Gesamtüberleben von 9 – 13 Monaten auf. Die objektive Ansprechrate mit den bisher verfügbaren nicht-platinhaltigen Monochemotherapien ist gering und die Ansprechdauer kurz: 10 – 15 % der Patientinnen sprechen auf die Therapie an (Gesamtansprechrate [Objective Response Rate, ORR]) und es werden kurze progressionsfreie Intervalle von nur ca. drei bis vier Monaten im Median beobachtet (siehe Tabelle 3-2) [4-6, 54]. Die für Patientinnen mit PROC verfügbaren empfohlenen nicht-platinbasierten Monochemotherapien weisen relevante Nebenwirkungsprofile bei nur begrenztem Nutzen auf. Eine (additive) Kombinationstherapie einer Monochemotherapie mit dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab erreicht zwar höhere objektive Ansprechraten und eine Steigerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu einer Monochemotherapie, allerdings übertragen sich die Effekte nicht in eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens [4, 66]. Die Anwendung einer (additiven) Kombinationstherapie aus Chemotherapie und Bevacizumab beim PROC ist gemäß dem Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen auf jene Patientinnen beschränkt, die keine Kontraindikationen aufweisen, bisher nicht mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor therapiert wurden und maximal zwei vorherige Chemotherapien erhalten haben [4, 52]. In der deutschen Versorgungsrealität erhält

der Großteil der Patientinnen, bei denen Bevacizumab eingesetzt wird, dieses bereits in der Erstlinie [67]. Darüber hinaus ist die additive Kombinationstherapie mit Bevacizumab mit zusätzlichen vaskulären oder gastrointestinalen Nebenwirkungsrisiken assoziiert, die die Anwendung bei einigen Patientinnen ausschließen [52, 53].

### Therapeutischer Bedarf

Die Herausforderung, neue klinisch relevante Wirkstoffe für diese heterogene und schwer zu behandelnde Erkrankung zu finden, wird durch die Vielzahl multinationaler Phase-III-Studien verdeutlicht, in denen Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur gezielten Krebstherapie bei PROC getestet wurden, jedoch keine klinisch relevante Wirksamkeit oder Vorteile im Gesamtüberleben zeigten [17, 68-70].

Patientinnen mit einem PROC sehen sich daher weiterhin mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit regelhaft schlechter Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. Zudem existieren nur sehr limitierte Therapieoptionen, mit denen eine Reduktion oder Stabilisation der tumorassoziierten Symptome lediglich sehr eingeschränkt möglich ist. Um dem Hauptziel der Therapie bei PROC, die Verlängerung des Überlebens und des progressionsfreien Überlebens sowie Erhalt der Lebensqualität, was die Schwere des Nebenwirkungsprofils einschließt, näher zu kommen, bedarf es dringend neuer Behandlungsansätze [6, 11, 51]. Der ungedeckte medizinische Bedarf in dieser Indikation ist somit sehr hoch.

### Bedarfsdeckung durch MIRV

MIRV ist das erste ADC seiner Klasse für die vorliegende Indikation und richtet sich spezifisch gegen das FR $\alpha$ -Protein. MIRV ist über einen lysosomal spaltbaren Peptid-Linker (N-Succinimidyl 4-(2-Pyridyldithio)-2-Sulfobutanoat [Sulfo-SPDB]) mit dem Zytostatikum Maytansinoid DM4 verbunden. Nach der Internalisierung wird das Maytansinoid DM4 freigesetzt, was letztendlich zur Apoptose der malignen Zellen führt. Das so freigesetzte DM4 breitet sich entsprechend nach der Apoptose der antigenpräsentierenden Tumorzellen aus und tötet auch in der Nähe befindliche Zellen ab, unabhängig von ihrem Antigenstatus, was als Bystander-Effekt bekannt ist (siehe auch Modul 2 des vorliegenden Dossiers) [71].

Bei FR $\alpha$  handelt es sich um ein Zelloberflächen-Glykoprotein, das Folat bindet und in die Zelle schleust. Es wird hauptsächlich von malignen Tumorzellen exprimiert. Über 90 % der Ovarialkarzinom-Tumore exprimieren FR $\alpha$  [72], wobei 36 % der Tumore eine hohe FR $\alpha$ -Expression gemäß der in der Fachinformation vorgegebenen Methodik aufweisen [62]. Notaro *et al.* zeigten, dass eine höhere FR $\alpha$ -Expression mit fortgeschrittenen FIGO-Stadien III und IV sowie mit dem serösen Subtyp assoziiert ist [73]. Dies macht FR $\alpha$  zu einem spezifischen und geeigneten Biomarker für die Behandlung des *high-grade* serösen Ovarialkarzinoms.

MIRV ist seit dem 14.11.2024 mit der Indikation „ELAHERE<sup>®</sup> als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben“ zugelassen [60]. Somit ist mit MIRV die erste Biomarker-gesteuerte Therapie zur Behandlung

des PROC zugelassen, einem klinischen Anwendungsgebiet mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf aufgrund der schlechten Prognose der Patientinnen mit platinresistenter Erkrankung. FR $\alpha$  ist ein von der Histologie unabhängiger und über verschiedene Entitäten hinweg exprimierter prädiktiver Biomarker für den Behandlungserfolg mit MIRV [27, 74, 75]. Insbesondere wurde das Level der Rezeptorexpression an der Zelloberfläche und die Anzahl dieser FR $\alpha$  hoch exprimierenden Zellen im Tumor als entscheidender Faktor für die Sensitivität gegenüber MIRV identifiziert. Zellen, die höhere FR $\alpha$ -Spiegel exprimieren, reagieren empfindlicher auf die zytotoxischen Effekte der MIRV-Exposition [76, 77]. Entsprechend erfolgt die Therapie mit MIRV im gegenständlichen Anwendungsgebiet nur bei Patientinnen mit bestätigter FR $\alpha$ -Positivität gemäß dem Schwellenwert der Fachinformation ( $\geq 75$  % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung) [60]. Die Erkenntnis, dass die hohe Expression von FR $\alpha$  für die Wirksamkeit und Aktivität von MIRV entscheidend ist, ist von Bedeutung, da Patientinnen vorab für die Behandlung ausgewählt werden müssen, die voraussichtlich am meisten von der Behandlung profitieren werden. Bei Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung muss die FR $\alpha$ -Positivität mithilfe eines validierten immunhistochemischen Begleitdiagnostiktests frühzeitig bestimmt werden, sodass – wenn eine Patientin für die Behandlung mit MIRV in Frage kommt – diese bereits vorab auf eine ausreichend hohe FR $\alpha$ -Expression getestet wurde [76, 78]. Diese Testung sollte bereits bei Primärdiagnose oder spätestens dem 1. Rezidiv erfolgen.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der randomisierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1 haben die Vorteile von MIRV als wichtige Therapieoption für Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliales Ovarialkarzinom bestätigt. 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 – 13 Monaten ist die Verlängerung (Meta-Analyse im vorliegenden Dossier: medianes OS = 16,5 Monate) aus klinischer Perspektive als erheblicher Fortschritt einzustufen. Insbesondere wurde unter MIRV ein höherer Anteil von Langzeitüberlebenden (39 % vs. 26 % zu Monat 21, siehe Modul 4 A) beobachtet, was die langfristige Wirksamkeit von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie hervorhebt. Von besonderer Bedeutung für die Patientinnen sind auch die statistisch signifikanten, vorteilhaften Effekte beim progressionsfreien Überleben (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. Unter MIRV war die Ansprechrate nahezu 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. MIRV bewirkt im Vergleich zur Chemotherapie ein verbessertes Körperbild sowie eine spürbar

geringere Symptomlast mit signifikanter Reduktion von Appetitverlust, Dyspnoe, Fatigue und abdominalen/gastrointestinalen Symptomen. Die Behandlung mit MIRV führt zu einer Verbesserung der emotionalen, physischen und sozialen Funktion sowie der Rollenfunktion und einer verbesserten Einstellung bez. Krankheit/Behandlung und trägt damit zu einer signifikant höheren Lebensqualität bei. Weiterhin führt MIRV zu einer signifikanten Reduktion der Fatigue bei Patientinnen in der Indikation im Vergleich zur Chemotherapie. Die Vermeidung von Fatigue in der Indikation Ovarialkarzinom ist aus Patientensicht sehr relevant [79]. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (Preferred Term „Ermüdung“) als auch in der Symptomatik, gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30). Das Sicherheitsprofil von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie weist im Rahmen der Meta-Analyse erhebliche Vorteile auf, insbesondere in Bezug auf die Gesamtraten schwerer und schwerwiegender UE sowie solcher UE, die zu einem Therapieabbruch führen. Weitere typische Chemotherapie-bedingte UE werden mit MIRV relevant reduziert. Das klinische Sicherheitsprofil von MIRV ist mit okulären UE assoziiert, die jedoch zumeist mild, handhabbar und reversibel sind.

Die Bedeutung von MIRV für die Behandlung von Patientinnen mit PROC wird durch die bestehende Bestätigung der Orphan-Drug-Designation durch die EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses 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.

Die Wirksamkeitsdaten sowie das gut charakterisierte Sicherheitsprofil positionieren MIRV somit als neue Standardtherapie für Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem Ovarialkarzinom. Im Rahmen der Aktualisierung von Leitlinien wie der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie wird MIRV als Empfehlung aufgenommen [58]. MIRV zeigt im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie konsistente patientenrelevante Vorteile von erheblichem Ausmaß über alle Endpunktkategorien hinweg (siehe Modul 4 A). Erstmals seit Einführung der Chemotherapie für diese Indikation wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der*

*Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

MIRV ist gemäß Fachinformation indiziert für erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben [60]. Das epitheliale Karzinom der Ovarien (Eierstöcke), der Tuben (Eileiter) und das primäre Peritonealkarzinom stellen gemeinsam eine komplexe und herausfordernde Gruppe von Krebserkrankungen dar, welche die Fortpflanzungsorgane und das Bauchfell betreffen. Diese Pathologien werden, wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, als eine Entität unter dem Oberbegriff „Ovarialkarzinom“ betrachtet, da sie ähnliche klinische Merkmale, diagnostische Ansätze und therapeutische Herausforderungen aufweisen [1-3]. Sie werden in diesem Dossier unter dem Überbegriff des Ovarialkarzinoms zusammengefasst, in Übereinstimmung mit der aktuellen S3-Leitlinie [4]. Bei Betrachtung der Fallzahlen der einzelnen Diagnosecodes entfällt der weitaus größte Anteil dabei auf Karzinome der Ovarien selbst (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Version, [ICD-10]-Code C56) [80].

Karzinome des Ovars repräsentieren fast ein Drittel aller bösartigen Neubildungen des weiblichen Genitales und die Hälfte aller Sterbefälle an Krebserkrankungen in diesen Organen [20]. Sie manifestieren sich hauptsächlich bei Frauen während der peri- und postmenopausalen Phase. Die Anzahl der Erkrankungen nimmt bis zum Alter von 85 Jahren stetig zu (siehe Abbildung 2), wobei das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung bei 68 Jahren liegt [20].

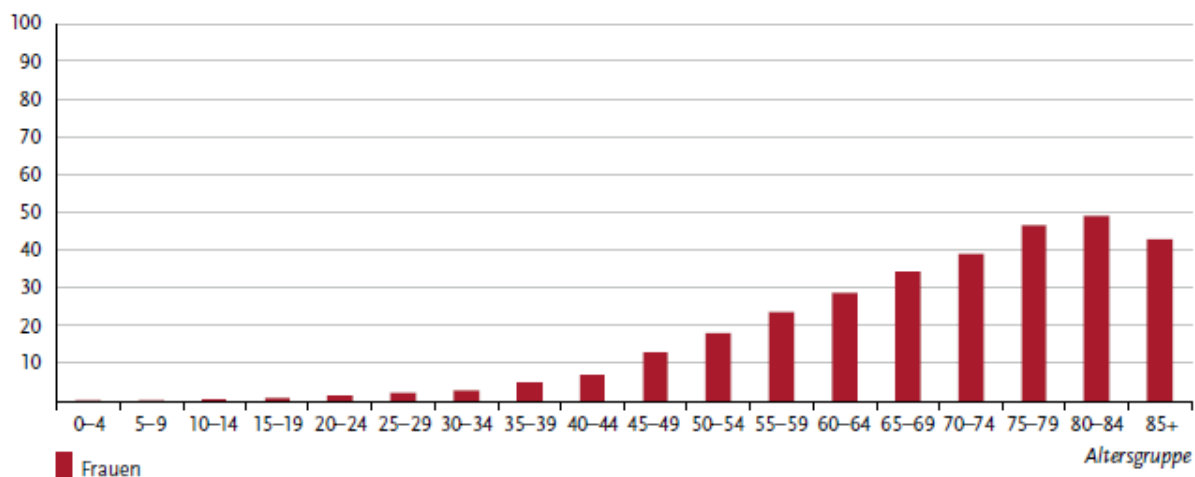


Abbildung 2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C56, Deutschland 2019 - 2020, je 100.000 Frauen

Quelle: [20]

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Ovarialkarzinoms orientiert sich am Vorgehen im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu MIRV [81], bei dem die so hergeleiteten

Patientenzahlen dem G-BA-Beschluss zugrunde gelegt wurden ([82]; siehe auch Abschnitt 3.2.4). Dort wurde zur Bestimmung der Ausgangsbasis für die Herleitung auf ein vorangegangenes Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom zum Wirkstoff Rucaparib zurückgegriffen [81, 83]. Die Inzidenzprognose im Rucaparib-Dossier für das Jahr 2024 basierte auf den letzten verfügbaren Fallzahlen bis zum Jahr 2019 [83]. Im hier vorliegenden Dossier wird analog zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu MIRV die Prognose des Rucaparib-Dossiers aufgegriffen und bis zum Jahr 2026 extrapoliert [81]. Ein möglicher verzerrender Einfluss der Coronavirus-Erkrankung 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)-Pandemie auf die Neudiagnosen und Fallzahlen wird auf diese Weise vermieden.

### **Inzidenz des *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms**

#### ***Schritt 1 (Basis Inzidenz): prognostizierte Inzidenz des Ovarialkarzinoms für das Jahr 2026***

Zur Bestimmung der Inzidenz des Ovarialkarzinoms wird auf ein vorangegangenes Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Ovarial-, Tuben- oder primäres Peritonealkarzinom zum Wirkstoff Rucaparib zurückgegriffen. Darin wurde basierend auf den Fallzahlen des Robert Koch-Instituts der Jahre 2010 bis 2019 für die ICD-10-Codes C56 (bösartige Neubildungen des Ovars), C57.0 (bösartige Neubildungen der Tuba uterina) und C48.2 (bösartige Neubildungen des Peritoneums [nicht näher bezeichnet]) die Inzidenz für das Jahr 2024 prognostiziert ([83] Abschnitt 3.2.3). Mit Hilfe der im Rucaparib-Dossier veröffentlichten, durch lineare Regression berechneten Geradengleichungen wird im vorliegenden Dossier analog die Inzidenz für das Jahr 2026 prognostiziert (Tabelle 3-3) ([80, 83] Abschnitt 3.2.3). Da die drei Diagnosen keine separaten Tumorentitäten darstellen, sondern als ein Diagnosespektrum mit sehr ähnlicher Behandlung und Krankheitsoutcomes aufgefasst werden, können die Patientenzahlen zusammengefasst werden [4].

Patientinnen unter 18 Jahren sind nicht vom Anwendungsgebiet von MIRV umfasst [60]. Da das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung bei 68 Jahren liegt [20], kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patientinnen unter 18 Jahren an den Fallzahlen nicht relevant ist. Im Rucaparib-Dossier wurden als Basis für die Inzidenzprognose die Fallzahlen zum einen für neu erkrankte Patientinnen ab 15 Jahre, zum anderen für Patientinnen ab 20 Jahre abgerufen und aus den so gebildeten prognostizierten Inzidenzen eine Spanne gebildet ([83] Abschnitt 3.2.3).

Entsprechend wird für das Jahr 2026 von 7.532 bis 7.553 Patientinnen mit Ovarialkarzinom ausgegangen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Prognostizierte Inzidenz von Ovarial-, Tuben- und primärem Peritonealkarzinom in Deutschland für das Jahr 2026

Diagnose	Anzahl
Ovarialkarzinom (C56)	6.631 – 6.647
Tubenkarzinom (C57.0)	658 – 660
Primäres Peritonealkarzinom (C48.2)	243 – 246
Summe Fallzahlen	7.532 – 7.553
Quelle: Eigene Berechnung [80] anhand [83]	

**Schritt 2 (Basis Inzidenz): Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom**

Die Indikation umfasst den epithelialen Subtyp der genannten Karzinome, im Folgenden unter dem Sammelbegriff „epitheliales Ovarialkarzinom“ zusammengefasst. Der epitheliale Subtyp tritt in 80 % bis 95 % der Fälle auf ([31] Seite 1, [32] Seite 237, [84] Seite 60/63). Dies resultiert in einer Spanne von 6.026 bis 7.175 Patientinnen in Herleitungsschritt 2 [80].

**Schritt 3 (Basis Inzidenz): Patientinnen mit high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom**

Der Anteil der *high-grade* serösen Histologie als häufigster Subtyp des epithelialen Ovarialkarzinoms wurde in verschiedenen vorherigen Nutzenbewertungsverfahren und Publikationen mit 80 % bis 86,6 % beschrieben ([85] Seite 183, [34] Seite 3.253, [86] Seite 24, [87] Seite 24, [88] Seite 36). Bezogen auf Schritt 2 resultiert daraus eine Spanne von 4.821 bis 6.214 Patientinnen in diesem Herleitungsschritt [80].

Es ist anzumerken, dass die Prävalenz des *high-grade* serösen Histotyps unter den Patientinnen, die gemäß Anwendungsgebiet platinresistent sind, sowie deren Tumore eine hohe FR $\alpha$ -Expression aufweisen, unklar ist. Wie in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, gibt es in der Literatur Hinweise auf ein erhöhtes Expressionsniveau von FR $\alpha$  für *high-grade* seröse Tumore. Daneben ist anzumerken, dass die hier beschriebenen Anteile der *high-grade* serösen Histologie nicht spezifisch auf Patientinnen mit platinresistentem und somit (mehrfach) vorbehandeltem und rezidiertem Ovarialkarzinom abzielen. Aufgrund des aggressiven Wachstumsmusters von *high-grade* serösen Tumoren könnte der Anteil für das PROC daher höher ausfallen. Hieraus ableitend ist nicht auszuschließen, dass für Schritt 3 eine Unterschätzung vorliegt, jedoch werden aufgrund mangels alternativer Daten die beschriebenen Anteile als Annäherung betrachtet.

**Prävalenz des high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Tubenkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms**

Prävalenzdaten sind in der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) nur für den ICD-C10-Code C56 (bösartige Neubildungen des Ovars) verfügbar, nicht für die ICD-10-Codes C57.0 (bösartige Neubildungen der Tuba uterina [Fallopio]) und C48.2 (bösartige Neubildungen des Peritoneums, nicht näher bezeichnet). Im Rucaparib-Dossier wurden daher

die jeweiligen Anteile der Diagnoseziffern C56, C57.0 und C48.2 an der Gesamt-Inzidenz berechnet und für eine näherungsweise Abschätzung der Prävalenz herangezogen. Nach dieser Berechnung macht das Ovarialkarzinom (C56) 89 % aller Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinome aus, der Anteil des Tubenkarzinoms (C57.0) beträgt 8 % und der Anteil des primären Peritonealkarzinoms 3 % ([83], dort Tabelle 3-18, Schritt 2).

Unter der Annahme, dass sich die für die Inzidenz angewendeten Anteilswerte auf die Prävalenz übertragen lassen, wird im Folgenden analog zur Inzidenz die 3-Jahres-Prävalenz des *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms hergeleitet. Ausgangspunkt für die Prognose sind die Prävalenzdaten des ZfKD für den ICD-10-Code C56 (Ovarialkarzinom), die analog zur Inzidenz bis zum Jahr 2026 fortgeschrieben werden und dann unter Annahme eines Anteils von 89 % für das Ovarialkarzinom auf die Gesamtheit der Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinome hochgerechnet werden ([80, 83] Tabelle 3-18, Schritt 2).

### **Schritt 1 (Basis 3-Jahres-Prävalenz): prognostizierte 3-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms für das Jahr 2026**

Tabelle 3-4 gibt eine Übersicht über die Prävalenzdaten für das Ovarialkarzinom (C56) in den Jahren 2010 – 2019 [89].

Tabelle 3-4: 3-Jahres-Prävalenz des Ovarialkarzinoms (ICD-10-Code C56) in den Jahren 2010 – 2019

2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
16.247	15.943	15.814	15.682	15.594	15.872	15.698	15.746	15.672	15.763
Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [89] Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.									

Mittels linearer Regression (Geradengleichung:  $y = -37,982 x + 92317$ ;  $R^2 = 0,3803$ ) ergibt sich für das Jahr 2026 eine 3-Jahres-Prävalenz von 15.365 Patientinnen mit Ovarialkarzinom (C56), welche einen Anteil von 89 % an allen Patientinnen mit Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinomen ausmachen ([83], dort Tabelle 3-18, Schritt 2). Die prognostizierte 3-Jahres-Prävalenz für die Gesamtheit beträgt 17.264 Patientinnen [80].

### **Schritt 2 (Basis 3-Jahres-Prävalenz): Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom**

Unter Anwendung einer Anteilsspanne von 80 % bis 95 % auf die Patientenzahlen aus Schritt 1 analog zu Schritt 2 (Basis Inzidenz) ergibt sich eine 3-Jahres-Prävalenz von 13.811 bis 16.401 Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom [80].

### **Schritt 3 (Basis 3-Jahres-Prävalenz): Patientinnen mit high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom**

Analog zu Schritt 3 (Basis Inzidenz) und unter Anwendung eines Anteils von 80 % bis 86,6 % auf die Zahlen aus Schritt 2 beträgt die 3-Jahres-Prävalenz im Jahr 2026 für Patientinnen mit *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom 11.049 bis 14.203 [80].

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Mirvetuximab-Soravtansin	980 – 2.346	878 – 2.101
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation wurde in mehreren Schritten hergeleitet, die im Folgenden beschrieben werden. Zunächst wurde die Anzahl der Patientinnen mit *high-grade* serösem epithelialen Ovariakarzinom bestimmt. Hiervon wurde die Anzahl der Patientinnen mit platinresistenter Erkrankung nach den einzelnen systemischen Behandlungslinien abgeleitet. In einem letzten Schritt wurde der Anteil der Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem Tumor auf diese Population bezogen und der Anteil der in der gesetzlichen Krankenversicherung

(GKV) versicherten Patientinnen bestimmt, um die Anzahl der (GKV-)Patientinnen in der Zielpopulation zu errechnen.

Diese Herleitungsschritte wurden bereits im vorherigen Nutzenbewertungsdossier zu MIRV angewendet ([81], Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4) und die so hergeleiteten Patientenzahlen hat der G-BA dem Beschluss grundsätzlich zugrunde gelegt ([82], Seite 11). Da das vorliegende Anwendungsgebiet eine schwerwiegende Erkrankung ist, die im Median innerhalb von ca. einem Jahr zum Tod führt (siehe Abschnitt 3.2.1), wurde im vorherigen Nutzenbewertungsdossier zur Herleitung der Zielpopulation die Inzidenz zugrunde gelegt ([81], Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4). Der gewählte Inzidenzansatz wurde im damaligen Verfahren als grundsätzlich plausibel und rechnerisch nachvollziehbar beurteilt und akzeptiert ([90, 91], jeweils Seite 10). Es wurde angemerkt, dass die Zahlen mit Unsicherheiten behaftet seien, begründet durch unklare Übertragbarkeit und Unschärfen bei Anteilswerten, sowie im Wesentlichen aufgrund der Ausgangsbasis: Der Inzidenzansatz sei grundsätzlich plausibel, jedoch sei davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen eine Krankheitsprogression während oder ein Rezidiv nach einer systemischen Zweit- oder Drittlinientherapie nicht im gleichen Jahr erleidet, sondern später ([90, 91], jeweils Seite 10). Um die Unsicherheit bei der Ausgangsbasis zu adressieren und diejenigen Patientinnen zu berücksichtigen, die aus früheren Jahren in das Anwendungsgebiet fallen, wurde der vorherige ausschließlich inzidenzbasierte Ansatz für die Obergrenze der Zielpopulationsberechnung für das nun vorliegende Dossier um einen prävalenzbasierten Ansatz erweitert: Die bisherige Herleitung mit der Inzidenzprognose als Ausgangsbasis bildet die Untergrenze ([81], Seite 27), während als Ausgangsbasis für die Obergrenze die für das Jahr 2026 prognostizierte 3-Jahres-Prävalenz herangezogen wurde [80]. Alle anderen Herleitungsschritte sind mangels Identifikation aussagekräftigerer Nachweise zur Adressierung spezifischer Kritik grundsätzlich gegenüber dem vorherigen Nutzenbewertungsdossier unverändert. Die Prognosen wurden bezogen auf das Jahr 2026 aktualisiert und die Aufteilung und Nummerierung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus der Bewertung der Patientenzahlen übernommen (Abbildung 3) ([91], Seite 5ff).

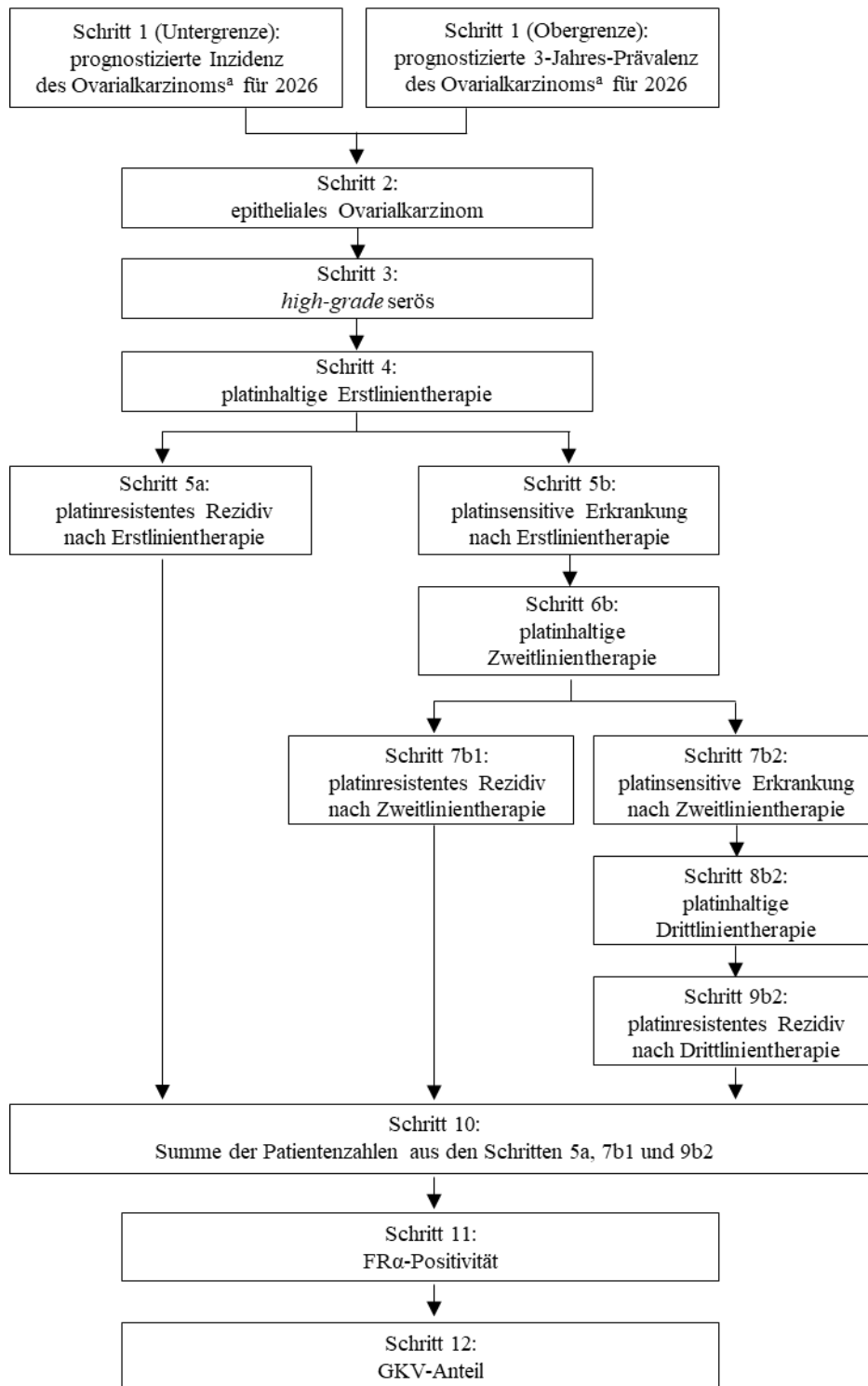


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

a: Der Begriff Ovarialkarzinom umfasst auch das Tuben- und das primäre Peritonealkarzinom

Quelle: Eigene Darstellung nach [91]

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

**Patientinnen mit *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom (Schritte 1 – 3)**

Die Schritte 1 bis 3 wurden bereits in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Als Untergrenze wird die Herleitung basierend auf der für das Jahr 2026 prognostizierten Inzidenz herangezogen, als Obergrenze die Herleitung basierend auf der für das Jahr 2026 prognostizierten 3-Jahres-Prävalenz.

Hieraus ergibt sich eine Spanne von 4.821 bis 14.203 Patientinnen mit *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom.

**Patientinnen mit PROC nach ein bis drei systemischen Behandlungslinien**

Die Entwicklung einer Platinresistenz beim fortgeschrittenen epitheliale Ovarialkarzinom ist sehr wahrscheinlich. Obwohl die Mehrheit der Tumore zunächst auf eine erste platinbasierte Therapie anspricht, erlebt ein Großteil der Patientinnen ein Rezidiv und entwickelt im Laufe der Therapielinien eine Platinresistenz ([5] Seite 297, [44] 2.606). Gemäß der Indikation werden nur Patientinnen berücksichtigt, die nach ein bis drei systemischen Behandlungslinien eine platinresistente Erkrankung aufweisen. Die Gesamtzahl der Patientinnen ergibt sich hierbei aus der Summe der Patientinnen mit platinresistenter Erkrankung nach der ersten, der zweiten und der dritten systemischen Behandlungslinie.

Es konnten keine spezifischen Daten über Anteile platinresistenter Patientinnen nach den einzelnen Behandlungslinien für den deutschen Versorgungskontext identifiziert werden. Daher werden insbesondere vorherige Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bzw. deren entsprechende Bewertungen herangezogen, sowie auf deren zugrundeliegende Methodik verwiesen, welche die Anteile an Patientinnen mit platinempfindlicher Erkrankung nach den verschiedenen systemischen Behandlungslinien berichten. Hiervon wurde für jede Behandlungslinie im Umkehrschluss der Anteil an Patientinnen mit PROC nach der entsprechenden Behandlungslinie abgeleitet.

Während ein geringer Anteil an Patientinnen mit platinempfindlicher Erkrankung nach der Erstlinie ein dauerhaftes Ansprechen zeigt, erleiden die meisten dieser Patientinnen ein Rezidiv. Ab dem ersten Rezidiv liegt selbst bei Vorliegen einer platinempfindlichen Erkrankung kein kuratives Therapieziel mehr vor ([4] Seite 105, [7] Seite 15). Patientinnen mit platinempfindlichem Rezidiv kommen in der Zweit- und Drittlinie grundsätzlich für eine weitere platinhaltige Therapie in Frage ([4] Seite 109). In Abhängigkeit von individuellen und erkrankungsspezifischen Gründen erhält jedoch nur ein Teil dieser Patientinnen eine weitere platinhaltige Therapie. Dies wird in der Berechnung berücksichtigt, welche im Folgenden dargelegt ist.

***Schritt 4: platinhaltige Erstlinientherapie***

Gemäß Fachinformation erfolgt bei einer Behandlung mit MIRV keine Einschränkung auf das FIGO-Stadium. Gemäß der S3-Leitlinie können auch Patientinnen mit FIGO-Stadium I mit einer platinhaltigen Chemotherapie behandelt werden ([4] Seite 95). Wie in vorherigen Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beschrieben, befindet sich der Großteil der Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium bei Neudiagnose ([83] Seite 17, [86] Seite 14, [87] Seite 17). Als Ausgangsbasis für Schritt 4 dient die in den Schritten 1 bis 3

hergeleitete Population des *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms. Seröse Karzinome werden meist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Dabei entfallen 75 % auf Stadium III und IV. Notaro *et al.* zeigen, dass eine höhere FR $\alpha$ -Expression mit fortgeschrittenen FIGO-Stadien III und IV assoziiert ist ([73] Seite 1). Nach erfolgter zytoreduktiver Chirurgie wird nahezu allen Patientinnen mit *high-grade* serösem Ovarialkarzinom die Durchführung einer Chemotherapie empfohlen ([24] Seite 14). Es wird aus diesem Grund und mangels alternativer Daten davon ausgegangen, dass sich der in früheren Nutzenbewertungsverfahren berichtete Anteil von 98,9 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie auf das hier relevante Anwendungsgebiet (erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben) übertragen lässt ([84] Seite 61, [87] Seite 27, [88] Seite 29, [92] Seite 26).

Ausgehend von 4.821 bis 14.203 Patientinnen mit *high-grade* serösem epithelalem Ovarialkarzinom ergibt sich somit eine Spanne von 4.768 bis 14.047 Patientinnen mit platinbasierter Erstlinienchemotherapie.

#### ***Schritte 5a und 5b: platinresistentes Rezidiv nach Erstlinientherapie (5a) und platinsensitive Erkrankung nach Erstlinientherapie (5b)***

##### *Anteilswerte für Patientinnen mit platinsensitiver Erkrankung nach Erstlinientherapie (5b)*

68,4 % – 85,4 % der Patientinnen weisen einen platinsensitiven Tumor auf, d. h. sie erleben ein dauerhaftes Ansprechen oder ein Rezidiv nach mehr als sechs Monaten ([86] Seite 21, [88] Seite 29, [93] Seite 34). Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 4 ergeben sich 3.261 bis 11.996 Patientinnen mit platinsensitiver Erkrankung.

##### *Anteilswerte für Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv nach Erstlinientherapie (5a)*

Wie vom IQWiG in der vorherigen Nutzenbewertung angemerkt, sind die Anteilswerte der beiden Schritte 5a und 5b voneinander abhängig und müssen in Summe 100 % ergeben. Im Umkehrschluss zu Schritt 5b ergibt sich eine Anzahl von 1.507 bis 2.051 Patientinnen mit PROC nach der Erstlinie. Die untere Grenze errechnet sich aus dem Anteilswert von  $100\% - 68,4\% = 31,6\%$  und die obere Grenze aus dem Anteilswert von  $100\% - 85,4\% = 14,6\%$ .

#### ***Schritt 6b: platinhaltige Zweitlinientherapie***

Der Anteil an Patientinnen mit platinsensitiver Erkrankung, die aufgrund eines Rezidivs eine platinhaltige Zweitlinientherapie erhalten, wurde in verschiedenen vorherigen Nutzenbewertungsverfahren mit 64 % angegeben ([93] Seite 34, [94] Seite 34, [95] Seite 7). Bezogen auf die in Schritt 5b ermittelten 3.261 bis 11.996 Patientinnen mit platinsensitiver Erkrankung nach der Erstlinie ergibt sich eine Spanne von 2.087 bis 7.677 Patientinnen mit einer platinbasierten Zweitlinientherapie.

### ***Schritte 7b1 und 7b2: platinresistentes Rezidiv nach Zweitlinientherapie (7b1) und platininsensitive Erkrankung nach Zweitlinientherapie (7b2)***

Nach Erhalt einer platinbasierten zweiten Therapielinie wird der Anteil an Patientinnen mit erneutem platininsensitivem Rezidiv mit 56,8 % angegeben ([84] Seite 62, [86] Seite 22, [88] Seite 30, [96] Seite 28). Bezogen auf die in Schritt 6b berechnete Spanne entspricht dies 1.185 bis 4.361 Patientinnen mit weiterhin platininsensitiver Erkrankung (Schritt 7b2). Hieraus ergeben sich, wiederum im Umkehrschluss, 902 bis 3.316 Patientinnen (43,2 %) mit PROC nach der zweiten Therapielinie (Schritt 7b1).

### ***Schritt 8b2: platinhaltige Drittlinientherapie***

In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde ein Anteil von 30 % an Patientinnen berichtet, die nach einem platininsensitiven Rezidiv in der zweiten Therapielinie anschließend eine weitere platinhaltige Therapie erhalten ([94] Seite 35, [95] Seite 7, [97] Seite 34, [98] Seite 51). Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 7b2 ergeben sich 356 bis 1.308 Patientinnen, die nach einer platinhaltigen Zweitlinientherapie eine weitere platinhaltige Drittlinientherapie erhalten.

### ***Schritt 9b2: platinresistentes Rezidiv nach Drittlinientherapie***

Von den Patientinnen aus Schritt 8b2 entwickeln wiederum 88 % (313 bis 1.151 Patientinnen) ein platinresistentes Rezidiv ([84] Seite 60).

### ***Schritt 10: Summe der Patientenzahlen aus den Schritten 5a, 7b1 und 9b2***

Addiert man die Anzahl der Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv nach der ersten, zweiten und dritten Therapielinie, ergibt sich eine Spanne von 2.722 bis 6.518 Patientinnen mit PROC nach ein bis drei systemischen Behandlungslinien (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Anzahl der Patientinnen mit platinresistentem, *high-grade* serösem, epitheliale Ovarialkarzinom und ein bis drei systemischen Behandlungslinien

<b>Parameter</b>	<b>Anteil (%)</b>	<b>Anzahl (n)</b>
Fallzahlen Ovarial-, Tuben- und primäres Peritonealkarzinom <sup>a,b</sup>	-	7.532 – 17.264
Epitheliales Ovarialkarzinom <sup>c</sup> [31] Seite 1, [32] Seite 237, [84] Seite 60/63	80 – 95	6.026 – 16.401
<i>High-grade</i> seröses epitheliales Ovarialkarzinom [34] Seite 3.253, [86] Seite 24, [87] Seite 24, [85] Seite 183, [88] Seite 36	80 – 86,6	4.821 – 14.203
Erhalt einer platinhaltigen Erstlinientherapie [87] Seite 27, [88] Seite 29, [92] Seite 26, [84] Seite 61	98,9	4.768 – 14.047
Platinresistentes Rezidiv nach der Erstlinie <sup>d</sup>	31,6 – 14,6	1.507 – 2.051

Parameter	Anteil (%)	Anzahl (n)
Platinsensitive Erkrankung nach der Erstlinie (Ansprechen oder platinsensitives Rezidiv) [44] Seite 2.607, [86] Seite 21, [93] Seite 34, [88] Seite 29, [84] Seite 62,	68,4 – 85,4	3.261 – 11.996
Erhalt einer platinhaltigen Zweitlinientherapie [93] Seite 34, [94] Seite 34, [95] Seite 7	64	2.087 – 7.677
Platinresistentes Rezidiv nach der Zweitlinie <sup>d</sup>	43,2	902 – 3.316
Platinsensitives Rezidiv nach der Zweitlinie [84] Seite 62, [86] Seite 22, [88] Seite 30, [96] Seite 28	56,8	1.185 – 4.361
Erhalt einer weiteren platinhaltigen Therapie nach der Zweitlinie [94] Seite 35, [95] Seite 7, [97] Seite 34, [98] Seite 51	30	356 – 1.308
Platinresistentes Rezidiv nach der Drittlinie <sup>d</sup> [84] Seite 60	88	313 – 1.151
Summe Platinresistentes Rezidiv nach 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien		2.722 – 6.518
a: Prognose für 2026 b Auf eine Reduktion der Patientenzahlen auf erwachsene Patientinnen gemäß Anwendungsgebiet wird verzichtet, da der Anteil der Patientinnen < 18 Jahren vernachlässigbar gering ist c: Sammelbegriff für epitheliale Karzinome der Ovarien, Tuben und primäres Peritonealkarzinom d: Umkehrschluss vom Anteil platinsensitives Rezidiv nach der jeweiligen Therapielinie		

Obwohl die meisten Patientinnen anfangs auf eine Behandlung mit Platin ansprechen, tritt bei der Mehrheit der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom ein Krankheitsrezidiv auf und fast alle Patientinnen mit rezidivierender Krankheit entwickeln letztendlich eine Platinresistenz ([99] Seite 2, [24] Seite 16, [61] Seite 1, [24, 61, 99]). Die Mehrheit der anfangs platinsensitiven Patientinnen wird nach mehreren Rückfällen mit zunehmend kürzerem progressionsfreiem Überleben eine sekundäre Platinresistenz entwickeln ([100], Seite 3).

### Schritt 11: FR $\alpha$ -Positivität

Gemäß Fachinformation wird MIRV nur bei Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem Tumor angewendet. Dies ist 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 IVD, das für den entsprechenden Verwendungszweck validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden [60]. Bei epithelialen Ovarialkarzinomen wird ein Anteil der FR $\alpha$ -Positivität gemäß Fachinformation von 36 % beschrieben ([61], Seite 7). Sowohl die Population der Studie MIRASOL als auch die reklassifizierte Population der Studie FORWARD 1 erfüllen das Kriterium der FR $\alpha$ -Positivität gemäß der in der Fachinformation

vorgegebenen Methodik (zur Reklassifizierung der Population der FORWARD 1 siehe Modul 4 A). Bezogen auf die im vorherigen Schritt ermittelten 2.722 bis 6.518 Patientinnen ergibt sich eine Spanne von 980 bis 2.346 Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom mit ein bis drei systemischen Behandlungslinien (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom und ein bis drei systemischen Behandlungslinien (Zielpopulation)

Population	Anteil (%)	Anzahl (n)
Patientinnen mit platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarialkarzinom und 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien	100	2.722 – 6.518
Patientinnen mit <b>FR<math>\alpha</math>-positivem</b> , platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarialkarzinom und 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien ([61], Seite 7)	36	980 – 2.346
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

### Schritt 12: GKV-Anteil

Basierend auf 38.508.204 weiblichen GKV-Versicherten und 43.000.600 Einwohnerinnen ergibt sich ein prozentualer Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 89,6 % für das Jahr 2024 [101, 102]. Dieser wird auch für die Folgejahre als konstant angenommen. Hieraus ergibt sich bezogen auf das Jahr 2026 eine Spanne von 878 bis 2.101 GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation (Tabelle 3-5).

### Einordnung zu Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet

MIRV ist das erste Medikament für die Behandlung des PROC, das im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet wurde. Die einzelnen Herleitungsschritte für die Anteile platinresistenter Patientinnen wurden, wenn möglich, auf der Methodik vorheriger Nutzenbewertungsverfahren für die platinsensitive Erkrankung basiert (Umkehrschlüsse).

Im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren von MIRV mit Beschluss vom 05.06.2025 hat der G-BA die im Dossier hergeleiteten Zahlen zugrunde gelegt und eine Spanne von ca. 630 – 1.300 GKV-Patientinnen in der Zielpopulation von MIRV ausgewiesen ([82], Seite 11). Im vorliegenden Dossier liegt die Untergrenze der aktualisierten Zahlen etwas höher. Auf Basis der Kritik des IQWiG zur Unsicherheit der Ausgangsbasis ([91], Seite 10) wurde eine Mischung aus einem sowohl inzidenz- als auch prävalenzbasierten Ansatz als maßgebliche Änderung zur vorherigen Herleitung der Zielpopulationsgröße gewählt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-8: Prognose der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von 2025 bis 2031

	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Weibliche Bevölkerung in Deutschland in 1.000 <sup>a</sup> [101]	43.142,4	43.197,4	43.241,0	43.273,3	43.294,8	43.305,4
Weibliche GKV-Versicherte in Deutschland, Anteil (%) <sup>b</sup> [101, 102]	89,6	89,6	89,6	89,6	89,6	89,6
<b>Patientinnen mit platinresistentem, FRα-positivem, high-grade serösem epithelien Ovarialkarzinom mit 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien in Deutschland</b>						
Untere Spanne, Anteil an weiblicher Bevölkerung (%) <sup>c</sup>	0,0023	0,0023	0,0023	0,0023	0,0023	0,0023
Obere Spanne, Anteil an weiblicher Bevölkerung (%) <sup>c</sup>	0,0054	0,0054	0,0054	0,0054	0,0054	0,0054
Untere Spanne (Anzahl)	980	981	982	983	983	984
Obere Spanne (Anzahl)	2.346	2.349	2.351	2.353	2.354	2.355
Davon GKV-versichert: untere Spanne (Anzahl)	878	879	879	880	880	881
Davon GKV-versichert: obere Spanne (Anzahl)	2.101	2.104	2.105	2.107	2.108	2.109
a: Prognose unter Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2) b: Berechnet anhand der weiblichen Bevölkerung und der weiblichen GKV-Versicherten für das Jahr 2024, für die Folgejahre als gleichbleibend angenommen. c: Als konstant angenommen Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.						

Die Prognose wurde auf Basis der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland des statistischen Bundesamts (Destatis) unter Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2) erstellt [101]. Der zuvor berechnete prozentuale Anteil der weiblichen GKV-Versicherten an der weiblichen Bevölkerung von 89,6 % wurde für die Folgejahre als gleichbleibend angenommen. Weiterhin wurde der prozentuale Anteil der Patientinnen in der Zielpopulation an der weiblichen Bevölkerung als konstant angenommen (Tabelle 3-8).

In den letzten Jahren konnte keine wesentliche Verbesserung in der frühen Diagnose des Ovarialkarzinoms erzielt werden, in den meisten Fällen erfolgt die Diagnose weiterhin in den fortgeschrittenen FIGO-Stadien III oder IV [4, 5]. Auch im Bezug zum Auftreten einer Platinresistenz nach den systemischen Behandlungslinien eins bis drei ist keine Veränderung zu erwarten, da die große Mehrheit der Patientinnen nach der platinbasierten Erstlinientherapie

ein Rezidiv erlebt und im Laufe der Erkrankung eine Platinresistenz oder -unverträglichkeit entwickelt [4, 7]. Eine mögliche Erhöhung der Patientenzahlen könnte langfristig durch das steigende Durchschnittsalter in der Gesamtbevölkerung und dem typischen Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von 68 Jahren erfolgen. Diese Entwicklung wird jedoch in den nächsten fünf Jahren höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf die Patientenzahlen haben [20]. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich die Fallzahl in der Zielpopulation pro Jahr in den nächsten fünf Jahren nicht wesentlich verändert.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	Erheblich	878 – 2.101
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Anzahl der GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation. Die Herleitung wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise

*Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation wurde eine nicht-systematische Handrecherche durchgeführt. Insbesondere wurden frühere Nutzenbewertungen von Arzneimitteln in Anwendungsgebieten des platin sensitiven Ovarialkarzinoms herangezogen, um den Anteil an platinresistenten Rezidiven nach den unterschiedlichen Therapielinien abzuschätzen. Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten stammen aus der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) und dem Bericht zu den gesetzlich Versicherten in Deutschland des Bundesministerium für Gesundheit [101, 102].

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Cobb LP, Gaillard S, Wang Y, Shih Ie M, Secord AA. Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. *Gynecol Oncol Res Pract.* 2015;2:1.
2. Grant DJ, Moorman PG, Akushevich L, Palmieri RT, Bentley RC, Schildkraut JM. Primary peritoneal and ovarian cancers: an epidemiological comparative analysis. *Cancer Causes Control.* 2010;21(7):991-8.
3. O'Shannessy DJ, Jackson SM, Twine NC, Hoffman BE, Dezso Z, Agoulnik SI, et al. Gene expression analyses support fallopian tube epithelium as the cell of origin of epithelial ovarian cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):13687-703.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 6.0. AWMF-Registernummer: 032-035OL. 2024.
5. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304.
6. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
7. Busse A, Denkert C, Harter P, Kraywinkel K, Lüftner D, Schmalfeldt B, et al. *Onkopedia: Leitlinie Ovarialkarzinom.* Stand: Juli 2023.
8. Gaillard S, Oaknin A, Ray-Coquard I, Vergote I, Scambia G, Colombo N, et al. Lurbinectedin versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A multicenter, randomized, controlled, open-label phase 3 study (CORAIL). *Gynecol Oncol.* 2021;163(2):237-45.
9. Pujade-Lauraine E, Banerjee S, Pignata S. Management of Platinum-Resistant, Relapsed Epithelial Ovarian Cancer and New Drug Perspectives. *J Clin Oncol.* 2019;37(27):2437-48.
10. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1302-8.
11. Luvero D, Milani A, Ledermann JA. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(5):229-39.
12. Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):624-31.
13. Campbell R, Costa DSJ, Stockler MR, Lee YC, Ledermann JA, Berton D, et al. Measure of Ovarian Symptoms and Treatment concerns (MOST) indexes and their associations with health-related quality of life in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2022;166(2):254-62.
14. Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(6):1134-40.
15. Ferrell B, Ervin K, Smith S, Marek T, Melancon C. Family perspectives of ovarian cancer. *Cancer Pract.* 2002;10(6):269-76.
16. Lee YC, King MT, O'Connell RL, Lanceley A, Joly F, Hilpert F, et al. Symptom burden and quality of life with chemotherapy for recurrent ovarian cancer: the Gynecologic Cancer InterGroup-Symptom Benefit Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(6):761-8.

17. Mersana Therapeutics Inc. Mersana Therapeutics Announces Topline Data from UPLIFT Clinical Trial in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer and Strategic Reprioritization. 27. Juli 2023 [01.12.2025]; Verfügbar unter: <https://ir.mersana.com/news-releases/news-release-details/mersana-therapeutics-announces-topline-data-uplift-clinical>.
18. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends restricting use of cancer medicine Rubraca. 22. Juli 2022 [01.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-restricting-use-cancer-medicine-rubraca>.
19. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100629.
20. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
21. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol.* 2021;15(3):790-800.
22. Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2019;20(1):47-54.
23. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-7.
24. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4).
25. van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. CA 125 in ovarian cancer. *Neth J Med.* 1992;40(1-2):36-51.
26. Kalli KR, Oberg AL, Keeney GL, Christianson TJ, Low PS, Knutson KL, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108(3):619-26.
27. Bax HJ, Chauhan J, Stavrika C, Santaolalla A, Osborn G, Khiabany A, et al. Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes. *Br J Cancer.* 2023;128(2):342-53.
28. Farran B, Albayrak S, Abrams J, Tainsky MA, Levin NK, Morris R, et al. Serum folate receptor alpha (sFR) in ovarian cancer diagnosis and surveillance. *Cancer Med.* 2019;8(3):920-7.
29. Basal E, Eghbali-Fatourehchi GZ, Kalli KR, Hartmann LC, Goodman KM, Goode EL, et al. Functional folate receptor alpha is elevated in the blood of ovarian cancer patients. *PLoS One.* 2009;4(7):e6292.
30. Cheung A, Bax HJ, Josephs DH, Ilieva KM, Pellizzari G, Opzoomer J, et al. Targeting folate receptor alpha for cancer treatment. *Oncotarget.* 2016;7(32):52553-74.
31. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med.* 2014;3(1):1-8.
32. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460(3):237-49.
33. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(4):47.
34. Friedrich M, Friedrich D, Kraft C, Rogmans C. Multimodal Treatment of Primary Advanced Ovarian Cancer. *Anticancer Res.* 2021;41(7):3253-60.

35. Zwimpfer TA, Tal O, Geissler F, Coelho R, Rimmer N, Jacob F, et al. Low grade serous ovarian cancer - A rare disease with increasing therapeutic options. *Cancer Treat Rev.* 2023;112:102497.
36. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85.
37. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(10):1021-7.
38. Ezzati M, Abdullah A, Shariftabrizi A, Hou J, Kopf M, Stedman JK, et al. Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Int Sch Res Notices.* 2014;2014:953509.
39. Fortner RT, Trewin-Nybraten CB, Paulsen T, Langseth H. Characterization of ovarian cancer survival by histotype and stage: A nationwide study in Norway. *Int J Cancer.* 2023;153(5):969-78.
40. Liu S, Wu M, Wang F. Research Progress in Prognostic Factors and Biomarkers of Ovarian Cancer. *J Cancer.* 2021;12(13):3976-96.
41. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705.
42. Greer A, Gockley A, Manning-Geist B, Melamed A, Sisodia RC, Berkowitz R, et al. Impact of residual disease at interval debulking surgery on platinum resistance and patterns of recurrence for advanced-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(10):1341-7.
43. St Laurent J, Liu JF. Treatment Approaches for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42(2):127-33.
44. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-12.
45. Martin LP, Konner JA, Moore KN, Seward SM, Matulonis UA, Perez RP, et al. Characterization of folate receptor alpha (FRalpha) expression in archival tumor and biopsy samples from relapsed epithelial ovarian cancer patients: A phase I expansion study of the FRalpha-targeting antibody-drug conjugate mirvetuximab soravtansine. *Gynecol Oncol.* 2017;147(2):402-7.
46. Toffoli G, Russo A, Gallo A, Cernigoi C, Miotti S, Sorio R, et al. Expression of folate binding protein as a prognostic factor for response to platinum-containing chemotherapy and survival in human ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1998;79(2):121-6.
47. Kurosaki A, Hasegawa K, Kato T, Abe K, Hanaoka T, Miyara A, et al. Serum folate receptor alpha as a biomarker for ovarian cancer: Implications for diagnosis, prognosis and predicting its local tumor expression. *Int J Cancer.* 2016;138(8):1994-2002.
48. Crane LM, Arts HJ, van Oosten M, Low PS, van der Zee AG, van Dam GM, et al. The effect of chemotherapy on expression of folate receptor-alpha in ovarian cancer. *Cell Oncol (Dordr).* 2012;35(1):9-18.
49. Despierre E, Lambrechts S, Leunen K, Berteloot P, Neven P, Amant F, et al. Folate receptor alpha (FRA) expression remains unchanged in epithelial ovarian and endometrial cancer after chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):192-9.

50. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
51. van Zyl B, Tang D, Bowden NA. Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer: what can we use to improve treatment. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(5):R303-R18.
52. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
53. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5180-6.
54. González-Martín A, Harter P, Leary A, Lorusso D, Miller RE, Pothuri B, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(10):833-48.
55. European Medicines Agency (EMA). Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Hycamtin (Topotecan). Stand: September 2024.
56. European Medicines Agency (EMA). Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Caelyx (Doxorubicin-Hydrochlorid). Stand: September 2025.
57. onkovis GmbH. Fachinformation Paclitaxel onkovis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2023.
58. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. Konsultationsfassung Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. Version 6.1.01 – Juli 2025. AWMF-Registernummer: 032-035OL. 2025.
59. Leitlinienprogramm Onkologie. Evidenzaufbereitung zu Mirvetuximab Soravtansin bei Ovarialkarzinom auf Basis der Daten aus der frühen Nutzenbewertung. Evidenzbericht zum Amendment der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 6. Auftrag Nr. 25-02-01. 2025.
60. European Medicines Agency (EMA). Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Elahere (Mirvetuximab-Soravtansin). Stand: August 2025.
61. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, Pignata S, Dean A, Denys H, et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(13):2436-45.
62. James RL, Sisserson T, Cai Z, Dumas ME, Inge LJ, Ranger-Moore J, et al. Development of an FRalpha Companion Diagnostic Immunohistochemical Assay for Mirvetuximab Soravtansine. *Arch Pathol Lab Med*. 2024;148(11):1226-33.
63. American Society of Clinical Oncology. Cancer Progress Timeline. 2024 [16.10.2024]; Verfügbar unter: <https://society.asco.org/news-initiatives/cancer-progress-timeline/ovarian-cancer>.
64. Eskander RN, Moore KN, Monk BJ, Herzog TJ, Annunziata CM, O'Malley DM, et al. Overcoming the challenges of drug development in platinum-resistant ovarian cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1258228.
65. Manzano A, Ocana A. Antibody-Drug Conjugates: A Promising Novel Therapy for the Treatment of Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8).

66. Richardson DL, Eskander RN, O'Malley DM. Advances in Ovarian Cancer Care and Unmet Treatment Needs for Patients With Platinum Resistance: A Narrative Review. *JAMA Oncol.* 2023;9(6):851-9.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. Mirvetuximab-Soravtansin (D-1131). Stenografisches Wortprotokoll. 22. April 2025.
68. Aravive Inc. Aravive Announces Top-Line Results from Phase 3 AXLerate-OC Study of Batiraxcept in Platinum-Resistant Ovarian Cancer [press release]. 2. August 2023 [01.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.biospace.com/article/releases/aravive-announces-top-line-results-from-phase-3-axlerate-oc-study-of-batiraxcept-in-platinum-resistant-ovarian-cancer/>.
69. Novocure. Novocure Provides Update on Phase 3 ENGOT-ov50 / GOG-3029 / INNOVATE-3 Trial Evaluating Tumor Treating Fields Therapy in Platinum-resistant Ovarian Cancer. 28. August 2023 [01.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.novocure.com/novocure-provides-update-on-phase-3-engot-ov50-gog-3029-innovate-3-trial-evaluating-tumor-treating-fields-therapy-in-platinum-resistant-ovarian-cancer/>.
70. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN Ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):1034-46.
71. Feroz B, Marth C, Zeimet AG. Antibody–drug conjugates in ovarian cancer. *memo - Magazine of European Medical Oncology.* 2024.
72. Markert S, Lassmann S, Gabriel B, Klar M, Werner M, Gitsch G, et al. Alpha-folate receptor expression in epithelial ovarian carcinoma and non-neoplastic ovarian tissue. *Anticancer Res.* 2008;28(6A):3567-72.
73. Notaro S, Reimer D, Fiegl H, Schmid G, Wiedemair A, Rössler J, et al. Evaluation of folate receptor 1 (FOLR1) mRNA expression, its specific promoter methylation and global DNA hypomethylation in type I and type II ovarian cancers. *BMC Cancer.* 2016;16:589.
74. Ledermann JA, Canevari S, Thigpen T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2034-43.
75. Ruf K, Hasler-Strub U. Folate Receptor  $\alpha$ : A New Target for an Old Enemy? *healthbook TIMES Oncology Hematology.* 2020(5).
76. Ab O, Whiteman KR, Bartle LM, Sun X, Singh R, Tavares D, et al. IMGN853, a Folate Receptor-alpha (FRalpha)-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Exhibits Potent Targeted Antitumor Activity against FRalpha-Expressing Tumors. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(7):1605-13.
77. Moore KN, Oza AM, Colombo N, Oaknin A, Scambia G, Lorusso D, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol.* 2021;32(6):757-65.
78. Moore KN, Borghaei H, O'Malley DM, Jeong W, Seward SM, Bauer TM, et al. Phase 1 dose-escalation study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor alpha-targeting antibody-drug conjugate, in patients with solid tumors. *Cancer.* 2017;123(16):3080-7.

79. Oskay-Özcelik G, Alavi S, Richter R, Keller M, Chekerov R, Cecere SC, et al. Expression III: patients' expectations and preferences regarding physician-patient relationship and clinical management-results of the international NOGGO/ENGOT-ov4-GCIG study in 1830 ovarian cancer patients from European countries. *Ann Oncol.* 2018;29(4):910-6.
80. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Berechnung der Zielpopulation. 2025.
81. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®). Modul 3 A – Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. 5. Dezember 2024.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR $\alpha$ -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien). 5. Juni 2025.
83. pharmaand GmbH. Rucaparib (Rubraca®). Modul 3A – Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO-Stadien III und IV) high grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach Abschluss einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). 13. Dezember 2023.
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Niraparib (Ovarialkarzinom). Stand: 28. April 2021.
85. Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, Sehouli J, Lamparter C, Kerkmann M, et al. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Der Frauenarzt.* 2020;61:182-8.
86. TESARO Bio Germany GmbH. Niraparib (Zejula®). Modul 3A – Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell). 14. Dezember 2017.
87. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Niraparib (Zejula). Modul 3 A – Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. 23. November 2020.
88. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Niraparib (Zejula). Modul 3 A – Erhaltungstherapie des rezidivierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms. 1. Februar 2021.
89. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI: Datenbankabfrage: Prävalenz (Intervall-Länge 3 Jahre), Fallzahlen in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019. Letzte Aktualisierung: 5. September 2024 [02.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR $\alpha$ -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien). 5. Juni 2025.

91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mirvetuximab-Soravtansin (Ovarialkarzinom). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Stand: 11. März 2025.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung). Stand: 25. Februar 2021.
93. Clovis Oncology Germany GmbH. Rucaparib (Rubraca®). Modul 3A – Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren. 26. Februar 2019.
94. AstraZeneca GmbH. Olaparib (Lynparza™). Modul 3 A – Anwendung als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten (Keimbahn und/oder somatisch) high grade serösen epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständiges oder partielles Ansprechen). 28. Mai 2015.
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Niraparib (Ovarialkarzinom). Stand: 12. März 2018.
96. TESARO Bio Germany GmbH. Niraparib (Zejula®). Modul 3A – Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden. 15. Oktober 2019.
97. Clovis Oncology Germany GmbH. Rucaparib (Rubraca®). Modul 3B – Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell). 26. Februar 2019.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie). Stand: 7. August 2019.
99. Lokadasan R, James FV, Narayanan G, Prabhakaran PK. Targeted agents in epithelial ovarian cancer: review on emerging therapies and future developments. *Ecancermedicalsecience*. 2016;10:626.
100. Havasi A, Cainap SS, Havasi AT, Cainap C. Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3).
101. Statistisches Bundesamt (Destatis). 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2). 2025 [08.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html#233980>.
102. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26. März 2025.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	In Zyklen: 1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag	17,4 Tage <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Paclitaxel (Monotherapie)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	In Zyklen: 1x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag	17,4 Tage <sup>a</sup>
Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup>		Paclitaxel: In Zyklen: 1x an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus  Bevacizumab: In Zyklen: 1x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	13,0 Zyklen <sup>a</sup>	4 Tage	52,0 Tage <sup>a</sup>
PLD (Monotherapie)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	In Zyklen: 1x an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	13,0 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag	13,0 Tage <sup>a</sup>
PLD in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup>		PLD: In Zyklen: 1x an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus  Bevacizumab: In Zyklen: 1x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag	26,1 Tage <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Topotecan (Monotherapie)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	In Zyklen: An den Tagen 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen <sup>a</sup>	5 Tage	87,0 Tage <sup>a</sup>
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)		Topotecan: In Zyklen: An den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0 Zyklen <sup>a</sup>	3 Tage	39,0 Tage <sup>a</sup>
		Bevacizumab: In Zyklen: 1x an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus	26,1 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag	26,1 Tage <sup>a</sup>
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (21-Tage-Zyklus)	Topotecan: In Zyklen: An den Tagen 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen <sup>a</sup>	5 Tage	87,0 Tage <sup>a</sup>	
	Bevacizumab: In Zyklen: 1x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4 Zyklen <sup>a</sup>	1 Tag	17,4 Tage <sup>a</sup>	

*Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.*

a: Die Angaben 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 Abschnitt 3.3.1).

b: 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 [1].

Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Anmerkungen zur Berechnungsgrundlage**

Der G-BA hat als ZVT für MIRV die Chemotherapien Paclitaxel, PLD oder Topotecan festgelegt, jeweils mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen (siehe Abschnitt 3.1.1). Für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie der ZVT wird gemäß den Vorgaben der Modulvorlage rechnerisch eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen, da aus den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell ausfallen kann. Ebenso werden die Dosierungen gemäß Fachinformation dargestellt, obwohl die Dosierungen der Monochemotherapien in der Versorgungsrealität regelhaft davon abweichen, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 von Modul 4 A beschrieben und in der mündlichen Anhörung zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu MIRV aus der klinischen Praxis heraus bestätigt [2]. Für die Chemotherapien der ZVT sind in der klinischen Praxis inzwischen aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit alternative Dosierungsschemata etabliert, die so in Behandlungsleitlinien und Praxisleitfäden empfohlen werden und auch in den Kontrollarmen der Studien MIRASOL und FORWARD 1 eingesetzt wurden.

Für eine mögliche Kombination der Chemotherapien mit Bevacizumab werden die Angaben aus der Fachinformation zu Bevacizumab herangezogen, welche sich auf die Behandlungsregime der Studie AURELIA (Studie MO22224) beziehen und diese in Abschnitt 5.1 der Fachinformation beschreiben [1], da aus den jeweiligen Fachinformationen der Chemotherapien keine Angaben zu der Kombination hervorgehen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***MIRV***

Die empfohlene Dosis von MIRV beträgt gemäß der Fachinformation 6 mg/kg angepasstes Idealkörpergewicht (Adjusted Ideal Body Weight, AIBW) einmal alle 3 Wochen (siehe Abschnitt 3.3.2 zur Berechnung des AIBW). MIRV wird als kontinuierliche Behandlung an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht [3].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Paclitaxel***

Bei der Behandlung mit Paclitaxel ist gemäß Fachinformation ein 21-tägiger Behandlungszyklus vorgesehen. Die empfohlene Dosis beträgt 175 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF), verabreicht als 3-stündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand [4].

#### ***Paclitaxel + Bevacizumab***

Paclitaxel wird in der Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 1 Stunde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen verabreicht [4-6]. Die Bevacizumab-Dosis liegt bei 10 mg/kg Körpergewicht (KG) intravenös alle 2 Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzusetzen [6].

**PLD**

PLD wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> KOF einmal alle 4 Wochen intravenös verabreicht, solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert [7].

**PLD + Bevacizumab**

PLD wird in Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 40 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion an Tag 1 alle 4 Wochen verabreicht [5-7]. Die empfohlene Bevacizumab-Dosis in Kombination mit PLD beträgt 10 mg/kg KG einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzusetzen [6].

**Topotecan**

Gemäß Fachinformation beträgt die Anfangsdosierung von Topotecan 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Zwischen dem Beginn eines Behandlungszyklus und dem Beginn des nächsten sollten drei Wochen liegen. Bei guter Verträglichkeit kann die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt werden [8, 9].

**Topotecan + Bevacizumab**

Topotecan wird in Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 4 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen gegeben (28-Tage-Zyklus) [5, 6, 8, 9]. Die Bevacizumab-Dosis in Kombination mit wöchentlichem Topotecan liegt bei 10 mg/kg KG intravenös alle 2 Wochen [6].

Alternativ kann Topotecan in Kombination mit Bevacizumab in der Dosierung 1,25 mg/m<sup>2</sup> KOF über 30 Minuten an den Tagen 1 – 5 alle 3 Wochen verabreicht werden (21-Tage-Zyklus). Die empfohlene Bevacizumab-Dosierung beträgt in diesem Fall 15 mg/kg KG intravenös alle 3 Wochen. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzusetzen [6].

**3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epithelalem PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	17,4 <sup>a</sup> Tage	372,6 mg <sup>b</sup> (6 mg/kg) entspricht je 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 x 4 x 100 mg = 6.960 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Paclitaxel (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epithelalem PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	17,4 <sup>a</sup> Tage	309,8 mg (175 mg/m <sup>2</sup> ) entspricht je 1 Durchstechflasche à 300 mg + 1 Durchstechflasche à 30 mg	17,4 x 1 x 300 mg = 5.220 mg + 17,4 x 1 x 30 mg = 522 mg (entsprechend 5.742 mg insgesamt)
Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab <sup>c</sup> (28-Tage-Zyklus)		Paclitaxel: 52,0 <sup>a</sup> Tage	Paclitaxel: 141,6 mg (80 mg/m <sup>2</sup> ) entspricht 1 Durchstechflasche à 150 mg	Paclitaxel: 52,0 x 1 x 150 mg = 7.800 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		Bevacizumab: 26,1 <sup>a</sup> Tage	Bevacizumab: 692,0 mg (10 mg/kg) entspricht je 1 Durchstech- flasche à 400 mg + 3 Durchstech- flaschen à 100 mg	Bevacizumab: 26,1 x 1 x 400 mg = 10.440 mg + 26,1 x 3 x 100 mg = 7.830 mg (entsprechend 18.270 mg insgesamt)
PLD (Monotherapie)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	13,0 <sup>a</sup> Tage	88,5 mg (50 mg/m <sup>2</sup> ) entspricht 2 Durchstech- flaschen à 50 mg	13,0 x 2 x 50 mg = 1.300 mg
PLD in Kombination mit Bevacizumab <sup>c</sup>		PLD: 13,0 <sup>a</sup> Tage  Bevacizumab: 26,1 <sup>a</sup> Tage	PLD: 70,8 mg (40 mg/m <sup>2</sup> ) entspricht 4 Durchstech- flaschen à 20 mg  Bevacizumab: 692,0 mg (10 mg/kg) entspricht je 1 Durchstech- flasche à 400 mg + 3 Durchstech- flaschen à 100 mg	PLD: 13,0 x 4 x 20 mg = 1.040 mg  Bevacizumab: 26,1 x 1 x 400 mg = 10.440 mg + 26,1 x 3 x 100 mg = 7.830 mg (entsprechend 18.270 mg insgesamt)
Topotecan (Monotherapie) (21-Tage- Zyklus)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	87,0 <sup>a</sup> Tage	2,7 mg (1,5 mg/m <sup>2</sup> ) entspricht 1 Durchstech- flasche à 3 mg	87,0 x 1 x 3 mg = 261 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>c</sup> (28-Tage-Zyklus)		Topotecan: 39,0 <sup>a</sup> Tage	Topotecan: 7,1 mg (4 mg/m <sup>2</sup> ) entspricht 2 Durchstechflaschen à 4 mg	Topotecan: 39,0 x 2 x 4 mg = 312 mg
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>c</sup> (21-Tage-Zyklus)		Bevacizumab: 26,1 <sup>a</sup> Tage	Bevacizumab: 692,0 mg (10 mg/kg) entspricht je 1 Durchstechflasche à 400 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg	Bevacizumab: 26,1 x 1 x 400 mg = 10.440 mg + 26,1 x 3 x 100 mg = 7.830 mg (entsprechend 18.270 mg insgesamt)
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>c</sup> (21-Tage-Zyklus)		Topotecan: 87,0 <sup>a</sup> Tage	Topotecan: 2,2 mg (1,25 mg/m <sup>2</sup> ) entspricht 1 Durchstechflasche à 3 mg	Topotecan: 87,0 x 1 x 3 mg = 261 mg
		Bevacizumab: 17,4 <sup>a</sup> Tage	Bevacizumab: 1.038,0 mg (15 mg/kg) entspricht je 2 Durchstechflaschen à 400 mg + 3 Durchstechflaschen à 100 mg	Bevacizumab: 17,4 x 2 x 400 mg = 13.920 mg + 17,4 x 3 x 100 mg = 5.220 mg (entsprechend 19.140 mg insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>a: Die Angaben 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 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 aber besserer Verträglichkeit alternative Dosierungsschemata etabliert, die auch in Behandlungsleitlinien und Praxisleitfäden empfohlen werden (siehe Abschnitt 3.3.2 sowie die Ausführungen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>b: Der Verbrauch von Mirvetuximab-Soravtansin wird auf Basis des angepassten Idealkörpergewichts der Patientinnen ermittelt (<math>AIBW = IBW [kg] + 0,4 \times (\text{tatsächliches Körpergewicht [kg]} - IBW)</math>), wobei IBW sich herleitet aus <math>0,9 \times \text{Körpergröße [cm]} - 92</math>).</p> <p>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 [1].</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

### **Vorbemerkung zur Verbrauchsberechnung bei individuell dosierten Arzneimitteln**

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin für Arzneimittel, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des KG oder der KOF erfolgt, werden gemäß dem Vorgehen des G-BA regelhaft standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen.

Analog zu dem Vorgehen des G-BA bei Erkrankungen, die primär Frauen betreffen, die Maßzahlen für erwachsene Frauen heranzuziehen [10, 11], werden für die nachfolgenden Kostenberechnungen des Ovarialkarzinoms als Erkrankung der weiblichen Fortpflanzungsorgane die durchschnittliche Körpergröße und das durchschnittliche KG einer erwachsenen Frau von 165,9 cm und 69,2 kg aus den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2022 herangezogen [12].

Die KOF wird mithilfe der DuBois-Formel berechnet [13]:

$$KOF (m^2) = 0,007184 \times KG (kg)^{0,425} \times Körpergröße (cm)^{0,725}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,77 m<sup>2</sup> für Frauen, welche zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen wird.

Bei der Berechnung des Verbrauchs wird basierend auf der Fachinformation davon ausgegangen, dass angebrochene Einheiten nicht weiterverwendet werden können.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### MIRV

Die empfohlene Dosis von MIRV beträgt gemäß der Fachinformation 6 mg/kg AIBW als intravenöse Infusion in einer 5 % Glukoselösung [3]. Die Verwendung des AIBW reduziert die Variabilität zwischen Patientinnen mit Unter- und Übergewicht. Das AIBW wird mit Hilfe des Idealkörpergewichts (IBW) wie folgt berechnet:

$$\text{Weibliches IBW (Idealkörpergewicht [kg])} = 0,9 \times \text{Körpergröße [cm]} - 92$$

$$\text{AIBW} = \text{IBW [kg]} + 0,4 \times (\text{Tatsächliches Gewicht [kg]} - \text{IBW})$$

Ausgehend von den Mikrozensus 2022-Ergebnissen zur durchschnittlichen weiblichen Körpergröße und zum durchschnittlichen weiblichen KG findet sich die Berechnung des AIBW und der entsprechenden MIRV-Dosis in Tabelle 3-12.

Tabelle 3-12: Berechnung des angepassten Idealkörpergewichts auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße einer erwachsenen Frau

Bezeichnung der Berechnung	Berechnung
Idealkörpergewicht (IBW)	0,9 x Körpergröße [165,9 cm] – 92 = 57,31 kg
angepasstes Idealkörpergewicht (AIBW)	IBW [57,31 kg] + 0,4 x (KG [69,2 kg] – IBW [57,31 kg]) = 62,1 kg
Mirvetuximab-Soravtansin-Dosis	AIBW [62,1 kg] x 6 mg/kg = 372,6 mg
Quelle: [3, 12] Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Basierend auf der Herleitung in Tabelle 3-12 liegt die Dosis bei 372,6 mg MIRV pro Gabe [12]. Für jeden Behandlungstag sind somit vier Packungen mit je 100 mg pro Vial anzusetzen [3].

Bei 17,4 Behandlungstagen à 372,6 mg unter Verbrauch von 4 Durchstechflaschen à 100 mg ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patientin von 6.960 mg.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Paclitaxel***

Die empfohlene Dosis von Paclitaxel beträgt gemäß der Fachinformation 175 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion, verabreicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus [4]. Unter Anwendung der eingangs ermittelten durchschnittlichen KOF von 1,77 m<sup>2</sup> entspricht das 309,8 mg Paclitaxel pro Gabe. Bei 17,4 Behandlungstagen à 309,8 mg unter Verbrauch von jeweils 1 Durchstechflasche à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Paclitaxel pro Patientin von 5.742 mg.

### ***Paclitaxel + Bevacizumab***

Paclitaxel wird in der Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 1 Stunde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 alle 4 Wochen verabreicht, entsprechend 141,6 mg pro Gabe [4-6]. Bei 52,0 Behandlungstagen à 141,6 mg unter Verbrauch von 1 Durchstechflasche à 150 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab pro Patientin von 7.800 mg. Die Bevacizumab-Dosis liegt bei 10 mg/kg KG intravenös alle 2 Wochen, entsprechend 692,0 mg pro Gabe [6]. Bei 26,1 Behandlungstagen à 692,0 mg unter Verbrauch von jeweils 1 Durchstechflasche à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel pro Patientin von 18.270 mg.

### ***PLD***

Die empfohlene Dosis von PLD beträgt gemäß der Fachinformation 50 mg/m<sup>2</sup> KOF einmal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion [7]. Entsprechend liegt die Dosis bei 88,5 mg PLD pro Gabe. Bei 13,0 Behandlungstagen à 88,5 mg unter Verbrauch von 2 Durchstechflaschen à 50 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von PLD pro Patientin von 1.300 mg.

### ***PLD + Bevacizumab***

PLD wird in Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 40 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion an Tag 1 alle 4 Wochen verabreicht [5-7]. Entsprechend liegt die Dosis bei 70,8 mg PLD pro Gabe. Bei 13,0 Behandlungstagen à 70,8 mg unter Verbrauch von 4 Durchstechflaschen à 20 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von PLD in Kombination mit Bevacizumab pro Patientin von 1.040 mg. Die Bevacizumab-Dosis liegt bei 10 mg/kg intravenös alle 2 Wochen, entsprechend 692,0 mg pro Gabe [6]. Bei 26,1 Behandlungstagen à 692,0 mg unter Verbrauch von jeweils 1 Durchstechflasche à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Bevacizumab in Kombination mit PLD pro Patientin von 18.270 mg.

### ***Topotecan***

Die empfohlene Dosis von Topotecan beträgt gemäß der Fachinformation 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF, verabreicht als intravenöse Infusion an den Tagen 1-5 eines 21-Tage-Zyklus [8, 9]. Entsprechend liegt die Dosis bei 2,7 mg Topotecan pro Gabe. Bei 87,0 Behandlungstagen à

2,7 mg unter Verbrauch von 1 Durchstechflasche à 3 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Topotecan pro Patientin von 261 mg.

### **Topotecan + Bevacizumab**

Topotecan wird in Kombination mit Bevacizumab in einer Dosierung von 4 mg/m<sup>2</sup> KOF als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen gegeben (28-Tage-Zyklus) [5, 6, 8, 9]. Entsprechend beträgt die Dosis 7,1 mg Topotecan pro Gabe. Bei 39,0 Behandlungstagen à 7,1 mg unter Verbrauch von 2 Durchstechflaschen à 4 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Topotecan pro Patientin von 312 mg. Die Bevacizumab-Dosis liegt bei 10 mg/kg intravenös alle 2 Wochen, entsprechend 692,0 mg pro Gabe [6]. Bei 26,1 Behandlungstagen à 692,0 mg unter Verbrauch von jeweils 1 Durchstechflasche à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Bevacizumab in Kombination mit Topotecan (28-Tage-Zyklus) pro Patientin von 18.270 mg.

Alternativ kann Topotecan in Kombination mit Bevacizumab in der Dosierung 1,25 mg/m<sup>2</sup> über 30 Minuten an den Tagen 1 – 5 alle 3 Wochen verabreicht werden (21-Tage-Zyklus) [5, 6, 8, 9]. Entsprechend beträgt die Dosis 2,2 mg Topotecan pro Tag. Bei 87,0 Behandlungstagen à 2,2 mg unter Verbrauch von 1 Durchstechflasche à 3 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Topotecan pro Patientin von 261 mg. Die empfohlene Bevacizumab-Dosierung beträgt in diesem Fall 15 mg/kg intravenös alle 3 Wochen, entsprechend 1.038,0 mg [6]. Bei 17,4 Behandlungstagen à 1.038,0 mg unter Verbrauch von jeweils 2 Durchstechflaschen à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von Bevacizumab in Kombination mit Topotecan (21-Tage-Zyklus) pro Patientin von 19.140 mg.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am*

*Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mirvetuximab-Soravtansin	Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®, AbbVie)			
	5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg	PZN: 19448080	3.734,76 €	3.522,99 € (3.734,76 € - 210,00 € - 1,77 €)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Paclitaxel (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	PACLITAXEL Bendalis			
	6 mg/ml 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 16350334	845,77 €	804,40 € (845,77 € - 39,60 € - 1,77 €)
	6 mg/ml 30 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 16350280	94,76 €	89,03 € (94,76 € - 3,96 € - 1,77 €)
Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)	PACLITAXEL Bendalis			
	6 mg/ml 150 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 16350305	428,54 € +	406,97 € (428,54 € - 19,80 € - 1,77 €)
	MVASI® (Amgen)			
	MVASI 25 mg/ml 400mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dsfl	PZN: 16517047	671,80 €	633,46 € (671,80 € - 36,57 € - 1,77 €)
	MVASI 25 mg/ml 100mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dsfl	PZN: 16517030	176,43 €	165,52 € (176,43 € - 9,14 € - 1,77 €)
PLD (Monotherapie)	CAELYX pegylated liposomal (Baxter)			
	2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (50 mg)	PZN: 17313306	1.778,90 €	1.552,44€ (1.778,90 € - 224,69 € - 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
PLD in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup>	CAELYX pegylated liposomal (Baxter)			
	2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (20 mg)	PZN: 17313281	721,49 € +	629,85 € (721,49 € - 89,87 € - 1,77 €)
	MVASI <sup>®</sup> (Amgen)			
	MVASI 25 mg/ml 400mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dsfl	PZN: 16517047	671,80 €	633,46 € (671,80 € - 36,57 € - 1,77 €)
Topotecan (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	TOPOTECAN HEXAL (Hexal)			
	3 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 9219013	236,46 €	222,22 € (236,46 € - 12,47 € - 1,77 €)
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)	TOPOTECAN Accord (Accord Healthcare B.V.)			
	1 mg/ml 4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 3068524	296,32 €	281,02 € (296,32 € - 13,53 € - 1,77 €)
	MVASI <sup>®</sup> (Amgen)			
	MVASI 25 mg/ml 400mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dsfl	PZN: 16517047	671,80 €	633,46 € (671,80 € - 36,57 € - 1,77 €)
MVASI 25 mg/ml 100mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dsfl	PZN: 16517030	176,43 €	165,52 € (176,43 € - 9,14 € - 1,77 €)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (21-Tage-Zyklus)	TOPOTECAN HEXAL			
	3 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 9219013	236,46 €	222,22 € (236,46 € - 12,47 € - 1,77 €)
	MVASI® (Amgen)			
	MVASI 25 mg/ml 400mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dsfl	PZN: 16517047	671,80 €	633,46 € (671,80 € - 36,57 € - 1,77 €)
MVASI 25 mg/ml 100mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Dsfl	PZN: 16517030	176,43 €	165,52 € (176,43 € - 9,14 € - 1,77 €)	
<p>a: Kosten abzüglich gesetzlich anfallender Abschläge gemäß § 130a SGB V und Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V</p> <p>b: 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 [1].</p> <p>Quelle: [14]</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben für MIRV und die zweckmäßige Vergleichstherapie beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.11.2025).

Zur Berechnung der Kosten wurde der Apothekenabgabepreis gemäß der Arzneimittelpreisverordnung herangezogen [15]. Aus GKV-Perspektive wurden der Apothekenabschlag von 1,77 € gemäß § 130 SGB V und gesetzlich anfallende Abschläge nach § 130a SGB V berücksichtigt und abgezogen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß

Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROG und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Nachweis der FR $\alpha$ -Positivität mittels validiertem immunhistochemischen Test	Einmalig	1
		Voruntersuchung durch augenärztliche Grundversorgung	Einmalig	1
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>
		Prämedikation mit 10 mg i.v. Dexamethason	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>
		Prämedikation mit 25 – 50 mg p.o. oder i.v. Diphenhydramin (oder Äquivalent)	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation mit 325 – 650 mg p.o. oder i.v. Acetaminophen oder Paracetamol	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>
		Prämedikation mit 5-HT <sub>3</sub> Serotoninrezeptorantagonisten p.o. oder i.v. (oder Äquivalent)	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>				
Paclitaxel (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>
		Prämedikation mit 20 mg p.o. oder i.v. Dexamethason	Zweimal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>
		Prämedikation mit 50 mg i.v. Diphenhydramin	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>
		Prämedikation mit 300 mg i.v. Cimetidin	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>
Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)		Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	52,0 <sup>a</sup>
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	26,1 <sup>a</sup>
		Prämedikation mit 20 mg p.o. oder i.v. Dexamethason	Zweimal pro applikationsfertige Zubereitung	52,0 <sup>a</sup>
		Prämedikation mit 50 mg i.v. Diphenhydramin (oder ein entsprechendes Antihistaminikum)	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	52,0 <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation mit 300 mg i.v. Cimetidin	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	52,0 <sup>a</sup>
PLD (Monotherapie)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epithelalem PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	13,0 <sup>a</sup>
PLD in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup>		Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	13,0 <sup>a</sup>
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	26,1 <sup>a</sup>
Topotecan (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epithelalem PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	87,0 <sup>a</sup>
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)		Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	39,0 <sup>a</sup>
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	26,1 <sup>a</sup>
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (21-Tage-Zyklus)		Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	87,0 <sup>a</sup>
		Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>a: Die Angaben 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 Abschnitt 3.3.1).</p> <p>b: 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 [1].</p> <p>Quelle: [14, 16, 17]</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Zur Ermittlung der zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen sowie die Hilfstaxe und der Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog herangezogen [3, 4, 6-9, 16-24]. Es werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patientinnen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit UE während der Behandlung stehen, aber nicht für jede Patientin notwendig sind, werden nicht berücksichtigt. Die Angaben zu Behandlungsmodus und –dauer wurden Tabelle 3-10 entnommen.

Folgende, unmittelbar in Zusammenhang stehende, zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gemäß der jeweiligen Fachinformation sind zu berücksichtigen:

### **Zu bewertendes Arzneimittel (MIRV)**

#### ***Nachweis der FR $\alpha$ -Positivität mittels validiertem immunhistochemischen Test gemäß Fachinformation***

Gemäß Fachinformation müssen die Patientinnen einen FR $\alpha$ -positiven Tumorstatus dokumentiert haben, definiert gemäß Fachinformation als ein Score von  $\geq 75\%$  der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch IHC, bewertet durch ein CE-gekennzeichnetes IVD, das für den entsprechenden Verwendungszweck validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitt 3.5) [3].

#### ***Augenärztliche Leistungen***

Aufgrund des Risikos okulärer Nebenwirkungen ist vor dem Beginn der MIRV-Therapie eine augenärztliche Untersuchung erforderlich. Es ist eine ophthalmologische Untersuchung,

einschließlich einer Bestimmung der Sehstärke sowie Spaltlampenmikroskopie, durchzuführen [3].

### ***Herstellung einer parenteralen Lösung***

MIRV ist ein ADC, welches intravenös verabreicht wird. Da die Herstellung einer parenteralen MIRV-Lösung analog zu der Herstellung einer Lösung mit einem monoklonalen Antikörper erfolgt, ist diese in gleichem Maße abrechnungsfähig und ergibt sich gemäß Hilfstaxe für Apotheken Anlage 3 [16].

### ***Prämedikation bei Anwendung von MIRV***

Gemäß Fachinformation ist zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen, Übelkeit und Erbrechen vor jeder Verabreichung von MIRV die in Tabelle 3-15 dargestellte Prämedikation aus Kortikosteroiden, Antihistaminika, Antipyretika sowie Antiemetika zu geben [3]. In der Fachinformation wird die Prämedikation mit Antiemetika nicht weiter konkretisiert, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Tabelle 3-15: Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit MIRV gemäß Fachinformation

<b>Prämedikation (Beispiele [oder Äquivalent])</b>	<b>Dosis</b>	<b>Verabreichungszeit vor der ELAHERE-Infusion</b>
Kortikosteroid (Dexamethason)	10 mg i.v.	Mindestens 30 Minuten vor der Behandlung
Antihistaminikum (Diphenhydramin)	25 – 50 mg p.o. oder i.v.	
Antipyretikum (Acetaminophen oder Paracetamol)	325 – 650 mg p.o. oder i.v.	
Antiemetikum (5-HT3 Serotoninrezeptorantagonisten oder geeignete Alternativen)	p.o. oder i.v.	Vor jeder Dosis und nach der Verabreichung der anderen Prämedikationen
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Herstellung einer parenteralen Lösung***

Für die Kosten der Herstellung von parenteralen Lösungen wird die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen. Für die Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung (bei Paclitaxel, PLD und Topotecan) sowie für die Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (bei Bevacizumab) sind Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung bzw. pro applikationsfertiger Einheit zu berücksichtigen [16].

### ***Prämedikation bei Anwendung von Paclitaxel***

Vor der Anwendung von Paclitaxel müssen gemäß Fachinformation alle Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten z. B. wie folgt vorbehandelt werden [4]: Dexamethason (20 mg oral oder intravenös) zum Einnehmen etwa 12 und 6 Stunden

oder zur intravenösen Gabe 30 bis 60 min vorher; Diphenhydramin 50 mg intravenös 30 bis 60 min vorher und Cimetidin 300 mg intravenös oder Ranitidin 50 mg intravenös 30 bis 60 min vorher.

Tabelle 3-16: Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit Paclitaxel gemäß Fachinformation

Arzneimittel	Dosis	Anwendung vor Paclitaxel
Dexamethason	20 mg oral oder i.v.	Zum Einnehmen: etwa 12 und 6 Stunden oder zur intravenösen Gabe: 30 bis 60 Minuten
Diphenhydramin (oder ein entsprechendes Antihistaminikum)	50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
Cimetidin oder Ranitidin	300 mg i.v. 50 mg i.v.	30 bis 60 Minuten
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
<i>Mirvetuximab-Soravtansin</i>	
Nachweis der FR $\alpha$ -Positivität mittels validiertem immunhistochemischen Test (EBM-Ziffer 19321)	35,57 €
Augenärztliche Leistung:	15,68 € <sup>a</sup>
○ Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM-Ziffern 06211) oder	14,50 €
○ Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Ziffern 06212)	16,86 €
Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	100,00 €
Prämedikation mit Kortikosteroid: Dexamethason (10 mg i.v.)	0,91 € <sup>b</sup>
Prämedikation mit Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg/10 kg KG i.v.)	7,02 € <sup>b</sup>
Prämedikation mit Antipyretikum: Paracetamol (325 mg bis 650 mg p.o.)	0,16 € – 0,30 € <sup>b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>	
<i>Paclitaxel (Monotherapie)</i>	
Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	100,00 €

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Prämedikation mit Kortikosteroid: Dexamethason (2 x 20 mg p.o.)	5,23 € <sup>b</sup>
Prämedikation mit Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg/10 kg KG i.v.)	7,02 € <sup>b</sup>
Prämedikation mit H2-Rezeptorantagonisten: Cimetiden (300 mg i.v.)	3,87 € <sup>b</sup>
<b><i>Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab<sup>c</sup></i></b>	
Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	100,00 €
Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Prämedikation mit Kortikosteroid: Dexamethason (2 x 20 mg p.o.)	5,23 € <sup>b</sup>
Prämedikation mit Antihistaminikum: Dimetinden (1 mg/10 kg KG i.v.)	7,02 € <sup>b</sup>
Prämedikation mit H2-Rezeptorantagonisten: Cimetiden (300 mg i.v.)	3,87 € <sup>b</sup>
<b><i>PLD (Monotherapie)</i></b>	
Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	100,00 €
<b><i>PLD in Kombination mit Bevacizumab<sup>c</sup></i></b>	
Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	100,00 €
Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<b><i>Topotecan (Monotherapie)</i></b>	
Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	100,00 €
<b><i>Topotecan in Kombination mit Bevacizumab<sup>c</sup> (28-Tage-Zyklus)</i></b>	
Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	100,00 €
Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<b><i>Topotecan in Kombination mit Bevacizumab<sup>c</sup> (21-Tage-Zyklus)</i></b>	
Zubereitung einer parenteralen zytostatikahaltigen Infusionslösung	100,00 €
Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<p>a: Mittelwert über die Gebührenordnungspositionen mit den EBM-Ziffern 06211 und 06212</p> <p>b: Errechnet aus Angaben aus Lauer-Taxe mit Stand 01.11.2025 [14]</p> <p>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 [1].</p> <p>Quelle: [14, 16, 17]</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

## Zu bewertendes Arzneimittel

### *MIRV*

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von MIRV entnommen [3].

Gemäß Fachinformation müssen die Patientinnen einen FR $\alpha$ -positiven Tumorstatus dokumentiert haben, definiert gemäß Fachinformation als ein Score von  $\geq 75\%$  der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch IHC, bewertet durch ein CE-gekennzeichnetes IVD, das für den entsprechenden Verwendungszweck validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden. Ein spezifischer Nachweis für FR $\alpha$  ist bislang nicht im EBM als *in-vitro* Diagnostikum zur Indikationsstellung der medikamentösen Therapie mit MIRV abgebildet. In Kapitel 19.4 des EBM findet sich lediglich die unspezifische EBM-Ziffer 19321, die die mit dem spezifischen Nachweis für FR $\alpha$  verbundenen zusätzlichen Aufwände nicht angemessen berücksichtigen könnte (siehe Abschnitt 3.5).

Entsprechend der Fachinformation von MIRV werden zur ophthalmologischen Untersuchung die EBM-Ziffer 06211 für Patientinnen im Alter zwischen 6 und unter 60 Jahren in Höhe von 14,50 € bzw. EBM-Ziffer 06212 für Patientinnen ab 60 Jahren mit Kosten von 16,86 € herangezogen, da es sich um erwachsene Patientinnen handelt. Für die weiteren Kostendarstellungen wird mit dem Mittelwert in Höhe von 15,68 € aus beiden Positionen gearbeitet [17].

Handelt es sich bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen um ein Arzneimittel, werden in Tabelle 3-17 zwar die Kosten pro GKV-Leistung dargestellt, für die weiteren Berechnungen der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19 wird hingegen die benötigte Anzahl an Packungen, die zur Deckung des Jahresverbrauchs nötig ist, einbezogen.

### *Sonstige GKV-Leistungen*

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [16]. Analog zum regelhaften Vorgehen des G-BA handelt es sich hierbei um sonstige GKV-Leistungen, die bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten separat ausgewiesen werden.

### *Prämedikation*

Für die Prämedikation wurden die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte aus der Lauer-Taxe online (Stand: 01.11.2025) entnommen.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (sogenannte Over the Counter-Ausnahmeliste) zu Lasten der GKV erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels

bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31.12.2003 gültigen Fassung.

#### Kortikosteroid

Gemäß Fachinformation wird Dexamethason intravenös im Rahmen der Prämedikation in einer Dosierung von 10 mg vor jeder MIRV-Infusion verabreicht [3, 22, 23]. Die benötigte Wirkstärke von 10 mg kann mit je einer Packung DEXAGALEN 4 mg injekt Injektionslösung (Pharmazentralnummer [PZN] 3103551) und einer Packung DEXAGALEN 8 mg injekt Injektionslösung (PZN 3103930) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 74,03 € pro Packung DEXAGALEN 4 mg injekt Injektionslösung (PZN 3103551; 150 x 1 Einheiten pro Packung) und 125,63 € pro Packung DEXAGALEN 8 mg injekt Injektionslösung (PZN 3103930, 150 x 2 Einheiten pro Packung), verursacht eine 10 mg-Gabe unter Verbrauch von je 1 Ampulle à 4 mg-Lösung und 1 Ampulle à 8 mg-Lösung GKV-relevante Kosten in Höhe von 0,91 €.

#### Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von MIRV muss in allen Behandlungszyklen ein Antihistaminikum wie beispielsweise Diphenhydramin intravenös oder oral in einer Dosierung von 25 mg bis 50 mg verabreicht werden [3, 21]. Als Äquivalent kann Dimetinden in einer Dosierung von 1 mg/10 kg KG intravenös (entsprechend 6,9 mg pro Gabe) verabreicht werden. Die benötigte Wirkstärke kann mit der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (PZN 14039916, 5 x 4 ml Einheiten pro Packung) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 17,55 € pro Packung beläuft sich eine 1 mg/10 kg KG-Gabe auf GKV-relevante Kosten in Höhe von 7,02 €.

#### Antipyretikum

Die benötigte Dosis kann (näherungsweise abgebildet durch 500 mg – 1.000 mg) mit den verschreibungspflichtigen Packungen BEN-U-RON 500 mg Tabletten (PZN 116694, 20 Stück pro Packung) sowie PARACETAMOL-ratiopharm 1.000 mg Tabletten (PZN 9263936, 10 Stück pro Packung) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden [19, 24]. Bei GKV-Kosten in Höhe von 3,15 € bzw. 3,01 € pro Packung, verursacht 1 Gabe à 500 mg GKV-Kosten in Höhe von 0,16 € und 1 Gabe à 1.000 mg GKV-Kosten in Höhe von 0,30 €.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Paclitaxel***

##### *Sonstige GKV-Leistungen*

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [16]. Analog zum regelhaften Vorgehen des G-BA handelt es sich hierbei um sonstige GKV-Leistungen, die bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten separat ausgewiesen werden.

### *Prämedikation*

Für die Prämedikation wurden die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte aus der Lauer-Taxe online (Stand: 01.11.2025) entnommen.

### Kortikosteroid

Gemäß Fachinformation wird Dexamethason oral oder intravenös im Rahmen der Prämedikation in einer Dosierung von je 20 mg etwa 12 und etwa 6 Stunden vor jeder Paclitaxel-Infusion verabreicht [4, 18]. Die benötigte Wirkstärke von 20 mg kann mit DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (PZN 13721913, 20 Stück pro Packung) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 52,32 € pro Packung verursacht eine 20 mg-Gabe GKV-relevante Kosten in Höhe von 2,62 €; pro Anwendung von Paclitaxel belaufen sich die GKV-Kosten auf 5,23 €.

### Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel muss in allen Behandlungszyklen ein Antihistaminikum wie beispielsweise Diphenhydramin intravenös oder oral in einer Dosierung von 25 mg bis 50 mg verabreicht werden [4]. Als Äquivalent kann Dimetinden in einer Dosierung von 1 mg/10 kg KG intravenös (entsprechend 6,9 mg pro Gabe) verabreicht werden [21]. Die benötigte Wirkstärke kann mit der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (PZN 14039916, 5 x 4 ml Einheiten pro Packung) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 17,55 € pro Packung belaufen sich die Kosten für eine 1 mg/10 kg KG-Gabe auf GKV-relevante Kosten in Höhe von 7,02 €.

### H2-Rezeptorantagonisten

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel muss in allen Behandlungszyklen ein H2-Rezeptorantagonisten wie beispielsweise Cimetiden intravenös in einer Dosierung von 300 mg verabreicht werden [4, 20]. Die benötigte Wirkstärke von 300 mg kann mit den H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml-Injektionslösungs-Ampullen (PZN 4109633; 10 Einheiten pro Packung) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 19,37 € pro Packung beläuft sich eine Gabe von 300 mg auf GKV-relevante Kosten in Höhe von 3,87 €.

### ***Paclitaxel + Bevacizumab***

#### *Sonstige GKV-Leistungen*

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit jeweils mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [16]. Analog zum regelhaften Vorgehen des G-BA handelt es sich hierbei um sonstige GKV-Leistungen, die bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten separat ausgewiesen werden.

### *Prämedikation*

Für die Prämedikation wurden die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte aus der Lauer-Taxe online (Stand: 01.11.2025) entnommen.

### Kortikosteroid

Gemäß Fachinformation wird Dexamethason oral oder intravenös im Rahmen der Prämedikation in einer Dosierung von je 20 mg etwa 12 und etwa 6 Stunden vor jeder Paclitaxel-Infusion verabreicht [4, 18]. Die benötigte Wirkstärke von 20 mg kann mit DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (PZN 13721913, 20 Stück pro Packung) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 52,32 € pro Packung verursacht eine 20 mg-Gabe GKV-relevante Kosten in Höhe von 2,62 €; pro Anwendung von Paclitaxel belaufen sich die GKV-Kosten auf 5,23 €.

### Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel muss in allen Behandlungszyklen ein Antihistaminikum wie beispielsweise Diphenhydramin intravenös oder oral in einer Dosierung von 25 mg bis 50 mg verabreicht werden [4]. Als Äquivalent kann Dimetinden in einer Dosierung von 1 mg/10 kg KG intravenös (entsprechend 6,9 mg pro Gabe) verabreicht werden [21]. Die benötigte Wirkstärke kann mit der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung (PZN 14039916, 5 x 4 ml Einheiten pro Packung) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 17,55 € pro Packung belaufen sich die Kosten für eine 1 mg/10 kg KG-Gabe auf GKV-relevante Kosten in Höhe von 7,02 €.

### H2-Rezeptorantagonisten

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel muss in allen Behandlungszyklen ein H2-Rezeptorantagonisten wie beispielsweise Cimetiden intravenös in einer Dosierung von 300 mg verabreicht werden [4, 20]. Die benötigte Wirkstärke von 300 mg kann mit den H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg/2 ml Injektionslösungs-Ampullen (PZN 4109633; 10 Einheiten pro Packung) zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 19,37 € pro Packung beläuft sich eine Gabe von 300 mg auf GKV-relevante Kosten in Höhe von 3,87 €.

### **PLD**

#### *Sonstige GKV-Leistungen*

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [16]. Analog zum regelhaften Vorgehen des G-BA handelt es sich hierbei um sonstige GKV-Leistungen, die bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten separat ausgewiesen werden.

***PLD + Bevacizumab****Sonstige GKV-Leistungen*

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit jeweils mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [16]. Analog zum regelhaften Vorgehen des G-BA handelt es sich hierbei um sonstige GKV-Leistungen, die bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten separat ausgewiesen werden.

***Topotecan****Sonstige GKV-Leistungen*

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [16]. Analog zum regelhaften Vorgehen des G-BA handelt es sich hierbei um sonstige GKV-Leistungen, die bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten separat ausgewiesen werden.

***Topotecan + Bevacizumab (28-Tage-Zyklus)****Sonstige GKV-Leistungen*

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit jeweils mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [16]. Analog zum regelhaften Vorgehen des G-BA handelt es sich hierbei um sonstige GKV-Leistungen, die bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten separat ausgewiesen werden.

***Topotecan + Bevacizumab (21-Tage-Zyklus)****Sonstige GKV-Leistungen*

Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit jeweils mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [16]. Analog zum regelhaften Vorgehen des G-BA handelt es sich hierbei um sonstige GKV-Leistungen, die bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten separat ausgewiesen werden.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Nachweis der FR $\alpha$ -Positivität mittels validiertem immunhistochemischen Test	35,57 €
		Voruntersuchung durch augenärztliche Grundversorgung	15,68 €
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	1.740,00 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Kortikosteroid (Dexamethason)	15,88 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden)	122,15 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Antipyretikum (Paracetamol)	2,74 – 5,24 € <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Paclitaxel (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Kortikosteroid (Dexamethason)	91,04 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden)	122,15 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit H2-Rezeptorantagonisten (Cimetiden)	67,41 € <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.200,00 € <sup>a</sup>
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Kortikosteroid (Dexamethason)	272,06 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Dimetinden)	365,04 € <sup>a</sup>
		Prämedikation mit H2-Rezeptorantagonisten (Cimetiden)	201,45 € <sup>a</sup>
PLD (Monotherapie)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.300,00 € <sup>a</sup>
PLD in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup>		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.300,00 € <sup>a</sup>
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 € <sup>a</sup>
Topotecan (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	8.700,00 € <sup>a</sup>
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3.900,00 € <sup>a</sup>
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 € <sup>a</sup>
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (21-Tage-Zyklus)		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	8.700,00 € <sup>a</sup>
		Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 € <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>a: Die Angaben 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 Abschnitt 3.3.1).</p> <p>b: 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 [1].</p> <p>Quelle: [14, 16, 17]</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	245.200,10 €	51,25 € + Prämedikation: 140,77 € - 143,27 €	1.740,00	247.132,12 € – 247.134,62 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Paclitaxel (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	13.996,56 € + 1.549,12 € = 15.545,68 €	Prämedikation: 280,60 €	1.740,00 €	17.566,28 €
Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)		Paclitaxel: 21.162,44 € Bevericumab: 16.533,31 € + 12.960,22 € = 29.493,53 €	Prämedikation: 838,55 €	7.810,00 €	59.304,52 €
PLD (Monotherapie)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	PLD: 40.363,44 €	-	1.300,00 €	41.663,44 €
PLD in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup>		PLD: 32.752,20 € Bevericumab: 16.533,31 € + 12.960,22 € = 29.493,53 €	-	3.910,00 €	66.155,73 €
Topotecan (Monotherapie) (21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC und 1 – 3 systemischen Behandlungslinien	19.333,14 €	-	8.700,00 €	28.033,14 €
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (28-Tage-Zyklus)		Topotecan: 21.919,56 € Bevericumab: 16.533,31 € + 12.960,22 € = 29.493,53 €	-	6.510,00 €	57.923,09 €
Topotecan in Kombination mit Bevacizumab <sup>b</sup> (21-Tage-Zyklus)		Topotecan: 19.333,14 € Bevericumab: 22.044,41 € + 8.640,14 € = 30.684,55 €	-	10.440,00 €	60.457,69 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
<p>a: 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 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 Abschnitt 3.3.2 sowie die Ausführungen zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>b: 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.</p> <p>Berechnungsschritte der Kosten: [14]</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anzahl der GKV-Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 878 bis 2.101 Patientinnen pro Jahr geschätzt. Der Einsatz von MIRV erfordert eine Biomarker-Testung zur Identifikation der FR $\alpha$ -positiven Patientinnen. Gemäß der sich derzeit in Konsultationsfassung befindlichen S3-Leitlinie Ovarialkarzinom sollten Patientinnen mit einem platinresistenten Rezidiv eines FR $\alpha$ -positivem, *high-grade* serösen Ovarial-, Tuben oder primärem Peritonealkarzinom eine Monotherapie mit Mirvetuximab-Soravtansin erhalten. Bei einer möglichen Aufnahme der Therapie in Leitlinienempfehlungen und Etablierung als Standardtherapie für das gegenständliche Anwendungsgebiet erscheint eine hohe Testrate realistisch.

### Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von MIRV bei Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff MIRV oder einen der Hilfsstoffe (Essigsäure

[E 260], Natriumacetat [E 262], Saccharose, Polysorbat 20 [E 432], Wasser für Injektionszwecke) kontraindiziert [3].

Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Kontraindikationen eine wesentliche Einschränkung in der Versorgung darstellen werden; verlässliche Zahlenwerte liegen nicht vor.

### **Aufteilung ambulant/stationär**

MIRV kann sowohl stationär als auch ambulant eingesetzt werden. Da für die Behandlung keine stationäre Aufnahme der Patientinnen erforderlich ist, wird davon ausgegangen, dass die Behandlung mit MIRV überwiegend im ambulanten Bereich stattfinden wird. Der Anteil der Patientinnen, die im stationären Bereich mit MIRV behandelt werden, ist somit als gering einzuschätzen. Eine genaue Quantifizierung der Anteile ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aus den oben genannten Gründen lassen sich eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation und damit auch eine Änderung der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen GKV-Gesamttherapiekosten nicht quantifizieren.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Dosierung von MIRV und der jeweiligen ZVT in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 sowie die Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [3, 4, 6-9, 18-24]. Die Arzneimittelkosten und die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der Lauer-Taxe ermittelt (Stand 01.11.2025). Die Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Hilfstaxe und dem EBM entnommen [16, 17].

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. Mirvetuximab-Soravtansin (D-1131). Stenografisches Wortprotokoll. 22. April 2025.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Elahere<sup>®</sup> 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2025.
4. Bendalis GmbH. Fachinformation Paclitaxel Bendalis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2021.
5. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1302-8.
6. Amgen Technology Ireland UC. Fachinformation Mvasi<sup>®</sup> 25 mg/ml (Bevacizumab) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2022.
7. Baxter Holding B.V. Fachinformation Caelyx pegylated liposomal 2 mg/ml (Doxorubicin-Hydrochlorid) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2023.
8. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Topotecan Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2023.
9. Hexal AG. Fachinformation Topotecan Hexal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sacituzumab Govitecan (Mammakarzinom, triple-negativ, mindestens 2 Vortherapien). 19. Mai 2022.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt). 20. Juli 2023.
12. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten – Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen. Endergebnisse (Revision) des Mikrozensus 2022 (Unterstichprobe MZ-LFS). 2025 [09.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119168>.
13. du Bois D, du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Kostenberechnung für Mirvetuximab-Soravtansin. 2025.
15. Bundesministerium für Justiz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 5 G v. 19. Juli 2023 [01.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.
16. GKV Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 15. Oktober 2024.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM. 4. Quartal 2025.
18. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand: Januar 2022.
19. ratiopharm GmbH. Fachinformation Paracetamol-ratiopharm® 1000 mg Tabletten. Stand: April 2025.
20. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml (Cimetidin) Injektionslösung. Stand: Dezember 2013.
21. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar 2018.
22. GALENpharma GmbH. Fachinformation DexaGalen® 8 mg injekt Injektionslösung. Stand: Dezember 2021.
23. GALENpharma GmbH. Fachinformation DexaGalen® 4 mg injekt Injektionslösung. Stand: Dezember 2021.
24. bene-Arzneimittel GmbH. Fachinformation ben-u-ron® 500 mg (Paracetamol) Tabletten. Stand: Januar 2025.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von MIRV entnommen [1].

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### ***Auswahl der Patientinnen***

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

#### ***Dosierung***

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.

Die Gesamtdosis von ELAHERE wird auf der Grundlage des AIBWs der einzelnen Patientin anhand der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Weibliches IBW (Idealkörpergewicht [kg])} = 0,9 * \text{Körpergröße [cm]} - 92$$

$$\text{AIBW} = \text{IBW [kg]} + 0,4 * (\text{Tatsächliches Gewicht [kg]} - \text{IBW})$$

Für eine Patientin, die 165 cm groß und 80 kg schwer ist:

Zunächst das IBW berechnen:	$IBW = 0,9 * 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Dann das AIBW berechnen:	$AIBW = 56,5 + 0,4 * (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

### **Prämedikation**

*Prämedikation bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (infusion related reactions, IRRs), Übelkeit und Erbrechen*

Vor jeder ELAHERE-Infusion sind die in Tabelle 3-20 (Tabelle 1 der Fachinformation) aufgeführten Arzneimittel als Prämedikation zu verabreichen, um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRRs, Übelkeit und Erbrechen zu reduzieren.

Tabelle 3-20: Prämedikation vor jeder ELAHERE-Infusion (Tabelle 1 der Fachinformation)

Prämedikation	Art der Verabreichung	Beispiele (oder Äquivalent)	Verabreichungszeit vor der ELAHERE-Infusion
Corticosteroid	Intravenös	Dexamethason 10 mg	Mindestens 30 Minuten vorher
Antihistaminikum	Oral oder intravenös	Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg	
Antipyretikum	Oral oder intravenös	Acetaminophen oder Paracetamol 325 mg bis 650 mg	
Antiemetikum	Oral oder intravenös	5HT3-Serotoninrezeptorantagonist oder geeignete Alternativen	Vor jeder Dosis und nach der Verabreichung der anderen Prämedikation

Bei Patientinnen, bei denen es zu Übelkeit und/oder Erbrechen kommt, können nach Bedarf zusätzliche Antiemetika in Betracht gezogen werden.

Bei Patientinnen, bei denen eine IRR vom Grad  $\geq 2$  auftritt, ist eine zusätzliche Prämedikation mit 8 mg Dexamethason zweimal täglich (bis in die, BID) (oder Äquivalent) am Tag vor der Verabreichung von ELAHERE in Betracht zu ziehen.

### *Augenuntersuchung und Prämedikation*

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

Am Auge angewendete topische Steroide: Bei Patientinnen, bei denen bei der Spaltlampenuntersuchung Anzeichen von Nebenwirkungen an der Hornhaut  $\geq$  Grad 2

(Keratopathie) festgestellt wurden, wird für die nachfolgenden Zyklen von ELAHERE eine sekundäre Prophylaxe mit am Auge angewendeten topischen Steroiden empfohlen, es sei denn, der Augenarzt der Patientin entscheidet, dass die Risiken den Nutzen einer solchen Therapie überwiegen.

- Die Patientinnen sind anzuweisen, bei allen nachfolgenden Zyklen von ELAHERE am Tag der Infusion und an den folgenden 7 Tagen steroidhaltige Augentropfen anzuwenden (siehe Tabelle 3-22; Tabelle 3 der Fachinformation).
- Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, nach der Anwendung der topischen Steroide am Auge mindestens 15 Minuten zu warten, bevor sie benetzende Augentropfen einträufeln.

Während der Behandlung mit topischen Steroiden am Auge müssen regelmäßig eine Messung des Augeninnendrucks und eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt werden.

Benetzende Augentropfen: Es wird empfohlen, die Patientinnen anzuweisen, während der gesamten Behandlung mit ELAHERE benetzende Augentropfen zu verwenden.

### **Dosisanpassungen**

Vor Beginn jedes Zyklus sind die Patientinnen darauf hinzuweisen, alle neuen oder sich verschlechternden Symptome dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

Bei Patientinnen, die neue oder sich verschlechternde Augensymptome entwickeln, ist vor der Verabreichung eine Augenuntersuchung durchzuführen. Vor der Verabreichung muss der behandelnde Arzt den Bericht zur Augenuntersuchung der Patientin prüfen und die Dosis von ELAHERE auf der Grundlage des Schweregrads der Befunde an dem am stärksten betroffenen Auge festlegen.

In Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 (Tabelle 2 und Tabelle 3 der Fachinformation) sind die vorzunehmenden Reduktionen und Änderungen der Dosis bei Nebenwirkungen beschrieben. Das Verabreichungsschema mit einem Abstand von drei Wochen zwischen den Dosen ist beizubehalten.

Tabelle 3-21: Schema zur Dosisreduktion (Tabelle 2 der Fachinformation)

	<b>ELAHERE-Dosisstufen</b>
Anfangsdosis	6 mg/kg AIBW
Erste Dosisreduktion	5 mg/kg AIBW
Zweite Dosisreduktion	4 mg/kg AIBW*

\* Dauerhaft absetzen bei Patientinnen, die 4 mg/kg AIBW nicht vertragen.

Tabelle 3-22: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen (Tabelle 3 der Fachinformation)

Nebenwirkung	Schweregrad der Nebenwirkung*	Dosisanpassung
<b>Keratitis/Keratopathie</b>	Nicht konfluierende oberflächliche Keratitis/Keratopathie	Überwachen.
	Konfluierende oberflächliche Keratitis/Keratopathie, Defekt des Hornhautepithels oder Verlust von $\geq 3$ Linien beim bestkorrigierten Visus	Behandlung pausieren, bis eine Besserung zu einer nicht konfluierenden oberflächlichen Keratitis/Keratopathie oder einem besseren Zustand oder ein vollständiges Abklingen eingetreten ist, dann mit gleicher Dosisstufe fortfahren. Bei Patientinnen mit rezidivierender konfluierender Keratitis/Keratopathie trotz bestmöglicher unterstützender Therapie oder bei Patientinnen mit Okulotoxizität, die länger als 14 Tage anhält, ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen.
	Hornhautulkus oder Stroma-Opazität oder bestkorrigierter Fernvisus 6/60 oder schlechter	Behandlung pausieren, bis eine Besserung zu einer nicht konfluierenden oberflächlichen Keratitis/Keratopathie oder einem besseren Zustand oder ein vollständiges Abklingen eingetreten ist, dann um eine Dosisstufe reduzieren.
	Hornhautperforation	Dauerhaft absetzen.
<b>Pneumonitis</b>	Grad 1	Überwachen.
	Grad 2	Behandlung pausieren, bis $\leq$ Grad 1 erreicht ist, dann mit gleicher Dosisstufe fortfahren. Dosisreduktion bei Rückfall/rezidivierender Pneumonitis oder Dauer $> 28$ Tage oder nach Ermessen des behandelnden Arztes in Betracht ziehen.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen.
<b>Periphere Neuropathie</b>	Grad 2	Behandlung pausieren, bis $\leq$ Grad 1 erreicht ist, dann um eine Dosisstufe reduzieren und mit Behandlung fortfahren.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen.

Nebenwirkung	Schweregrad der Nebenwirkung*	Dosisanpassung
<b>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion/Überempfindlichkeit</b>	Grad 1	Infusionsrate beibehalten.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten.</li> <li>• Nach Abklingen der Symptome Infusion mit 50 % der vorherigen Infusionsrate fortsetzen. Wenn keine weiteren Symptome auftreten, ist die Infusionsrate adäquat zu erhöhen, bis die Infusion abgeschlossen ist.</li> <li>• Bei künftigen Zyklen am Tag vor der Infusion zusätzliche Prämedikation mit 8 mg Dexamethason oral zweimal täglich (oder lokales Äquivalent).</li> </ul>
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion sofort abbrechen und unterstützende Behandlung einleiten.</li> <li>• Patientin anweisen, sich in Notfallbehandlung zu begeben und unverzüglich ihren Arzt zu informieren, wenn die infusionsbedingten Symptome nach der Entlassung aus dem Infusionsbereich erneut auftreten.</li> <li>• Dauerhaft absetzen.</li> </ul>
<b>Hämatologische Reaktionen</b>	Grad 3 oder 4	Behandlung pausieren, bis $\leq$ Grad 1 erreicht ist, dann um eine Dosisstufe reduzieren und mit Behandlung fortfahren.
<b>Andere Nebenwirkungen</b>	Grad 3	Behandlung pausieren, bis $\leq$ Grad 1 erreicht ist, dann um eine Dosisstufe reduzieren und mit Behandlung fortfahren.
	Grad 4	Dauerhaft absetzen.

\* Sofern nicht anders angegeben gemäß der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 5.0 (gemeinsamen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des National Cancer Institute (NCI CTCAE), Version 5.0).

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Kindern und Jugendlichen gibt es keinen relevanten Nutzen von ELAHERE für die Behandlung von epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom.

#### *Ältere Patientinnen*

Bei Patientinnen  $\geq$  65 Jahren wird keine Dosisanpassung von ELAHERE empfohlen.

### *Niereninsuffizienz*

Bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance [CrCl] 30 bis < 90 ml/min) wird keine Dosisanpassung von ELAHERE empfohlen. ELAHERE wurde nicht bei Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz (CrCl 15 bis < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Daher kann eine mögliche Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesen Patientinnen nicht bestimmt werden.

### *Leberinsuffizienz*

Bei Patientinnen mit leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin  $\leq$  obere Normalgrenze [Upper Limit of Normal, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] > ULN oder Gesamtbilirubin > 1- bis 1,5-faches der ULN und jeglicher AST-Wert) wird keine Dosisanpassung von ELAHERE empfohlen.

Bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN bei jeglichem AST-Wert) ist die Anwendung von ELAHERE zu vermeiden.

### ***Art der Anwendung***

ELAHERE ist als intravenöse Infusion mit einer Rate von 1 mg/min vorgesehen. Bei guter Verträglichkeit nach 30 Minuten kann die Infusionsrate auf 3 mg/min erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit nach 30 Minuten bei 3 mg/min kann die Infusionsrate auf 5 mg/min erhöht werden.

Inkompatibilitäten siehe Abschnitt 6.2 der Fachinformation.

ELAHERE muss mit 5%iger Glukoselösung zur intravenösen Infusion verdünnt werden.

ELAHERE darf ausschließlich als intravenöse Infusion unter Verwendung eines 0,2- oder 0,22- $\mu$ m-Inline-Filters aus Polyethersulfon (PES) verabreicht werden.

### *Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels*

Dieses Arzneimittel enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### ***Augenerkrankungen***

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.

Vor Beginn jedes Zyklus sind die Patientinnen darauf hinzuweisen, alle neuen oder sich verschlechternden Augensymptome dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

Wenn Augensymptome auftreten, ist eine Augenuntersuchung durchzuführen, der augenärztliche Bericht der Patientin ist zu überprüfen und die Dosis von Mirvetuximab-Soravtansin kann je nach Schweregrad der Befunde angepasst werden.

Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin benetzende Augentropfen anzuwenden. Bei Patientinnen, die Nebenwirkungen an der Hornhaut  $\geq$  Grad 2 entwickeln, wird für nachfolgende Zyklen mit Mirvetuximab-Soravtansin die Anwendung von topischen Steroiden am Auge empfohlen.

Der Arzt muss die Patientin auf Okulotoxizität hin überwachen und Mirvetuximab-Soravtansin je nach Schweregrad und Fortdauer der Nebenwirkungen am Auge aussetzen, die Dosis reduzieren oder dauerhaft absetzen.

Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin die Verwendung von Kontaktlinsen zu vermeiden, es sei denn, dies wird vom medizinischen Fachpersonal angeordnet.

### ***Pneumonitis***

Bei Patientinnen, die mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelt werden, kann eine schwere, lebensbedrohliche oder tödlich verlaufende interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease, ILD), einschließlich Pneumonitis, auftreten.

Die Patientinnen sind auf pulmonale Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen, die Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitielle Infiltrate auf radiologischen Befunden umfassen können. Infektiöse, neoplastische und andere Ursachen für solche Symptome sind durch geeignete Untersuchungen auszuschließen.

Die Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin muss bei Patientinnen, die eine anhaltende oder rezidivierende Pneumonitis vom Grad 2 entwickeln, ausgesetzt werden, bis die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 abgeklungen sind. Zudem ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen. Mirvetuximab-Soravtansin ist bei allen Patientinnen mit Pneumonitis vom Grad 3 oder 4 dauerhaft abzusetzen. Asymptomatische Patientinnen können die Gabe von Mirvetuximab-Soravtansin unter engmaschiger Überwachung fortsetzen.

***Periphere Neuropathie***

Unter Mirvetuximab-Soravtansin trat eine periphere Neuropathie auf, einschließlich Reaktionen vom Grad  $\geq 3$ .

Die Patientinnen sind auf Anzeichen und Symptome einer Neuropathie wie Parästhesie, Kribbeln oder Brennen, neuropathische Schmerzen, Muskelschwäche oder Dysästhesie zu überwachen. Bei Patientinnen mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie ist die Mirvetuximab-Soravtansin-Dosis je nach Schweregrad der peripheren Neuropathie auszusetzen, zu reduzieren oder dauerhaft abzusetzen.

***Embryofetale Toxizität***

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Mirvetuximab-Soravtansin bei Verabreichung an schwangere Patientinnen zur Schädigung des Embryos/Fetus führen, da es eine genotoxische Verbindung (DM4) enthält und sich aktiv teilende Zellen beeinflusst.

Gebärfähige Patientinnen müssen während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin und für 7 Monate nach der letzten Anwendung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,11 mg Polysorbat 20 pro Durchstechflasche.

***Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***

Es wurden keine klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit ELAHERE durchgeführt.

DM4 ist ein Cytochrom P450 (CYP)3A4-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von ELAHERE mit starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Exposition gegenüber unkonjugiertem DM4 erhöhen, was das Risiko von Nebenwirkungen von ELAHERE erhöhen kann. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ceritinib, Clarithromycin, Cobicistat, Idelalisib, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol, Ritonavir, Telithromycin, Voriconazol) nicht vermieden werden kann, sind die Patientinnen engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin) können die Exposition gegenüber unkonjugiertem DM4 verringern.

***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit******Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen***

Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin der Schwangerschaftsstatus zu überprüfen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin und für 7 Monate nach der letzten Anwendung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

### ***Schwangerschaft***

Aufgrund des Wirkmechanismus kann Mirvetuximab-Soravtansin bei Verabreichung an schwangere Patientinnen zur Schädigung des Embryos/Fetus führen, da es eine genotoxische Verbindung (DM4) enthält und sich aktiv teilende Zellen beeinflusst. Humanes Immunglobulin G (IgG) passiert bekanntermaßen die Plazentaschranke; daher kann Mirvetuximab-Soravtansin potenziell von der schwangeren Patientin auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden. Es liegen keine Humandaten zur Anwendung von Mirvetuximab-Soravtansin bei Schwangeren vor, sodass die entsprechenden Risiken des Arzneimittels nicht beurteilt werden können. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität von Mirvetuximab-Soravtansin durchgeführt.

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.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Mirvetuximab-Soravtansin/dessen Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden, da humanes Immunglobulin G (IgG) bekanntermaßen in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit ELAHERE und für einen Monat nach der letzten Anwendung darf nicht gestillt werden.

### ***Fertilität***

Mit Mirvetuximab-Soravtansin oder DM4 wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. Über die Auswirkungen von ELAHERE auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Da der Wirkmechanismus von ELAHERE jedoch zur Zerstörung der Mikrotubuli und zum Absterben sich schnell teilender Zellen führt, besteht die Möglichkeit arzneimittelbedingter Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ELAHERE hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn bei Patientinnen während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin Sehstörungen, periphere Neuropathie, Ermüdung/Fatigue oder Schwindelgefühl auftritt bzw. auftreten, sind sie anzuweisen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind.

## Nebenwirkungen

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die häufigsten Nebenwirkungen von Mirvetuximab-Soravtansin waren verschwommenes Sehen (43 %), Übelkeit (41 %), Diarrhö (39 %), Ermüdung/Fatigue (35 %), Abdominalschmerz (30 %), Keratopathie (29 %), trockenes Auge (27 %), Obstipation (26 %), Erbrechen (23 %), verminderter Appetit (22 %), periphere Neuropathie (20 %), Kopfschmerzen (19 %), Asthenie (18 %), erhöhte AST (16 %) und Arthralgie (16 %).

Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonitis (4 %), Dünndarmobstruktion (3 %), Darmobstruktion (3 %), Pleuraerguss (2 %), Abdominalschmerz (2 %), Dehydratation (1 %), Obstipation (1 %), Übelkeit (1 %), Aszites (1 %) und Thrombozytopenie (< 1 %).

Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduktion oder Verzögerung der Anwendung führten, waren verschwommenes Sehen (17 %), Keratopathie (10 %), trockenes Auge (5 %), Neutropenie (5 %), Keratitis (4 %), Katarakt (3 %), verminderte Sehschärfe (3 %), Thrombozytopenie (3 %), periphere Neuropathie (3 %) und Pneumonitis (3 %).

Bei 12 % der Patientinnen, die Mirvetuximab-Soravtansin erhielten, kam es aufgrund einer Nebenwirkung zu einem dauerhaften Behandlungsabbruch. Am häufigsten traten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (4 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (3 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (1 %), Erkrankungen des Nervensystems (1 %) und Augenerkrankungen (1 %) auf.

### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf gepoolten Daten aus 4 klinischen Studien, an denen 682 Patientinnen mit epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom (zusammenfassend als epitheliales Ovarialkarzinom [EOC] bezeichnet) teilnahmen, die einmal alle 3 Wochen mit Mirvetuximab-Soravtansin 6 mg/kg AIBW behandelt wurden. Die Behandlungsdauer mit Mirvetuximab-Soravtansin betrug im Median 19,1 Wochen (Spannweite: 3 bis 132 Wochen).

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen aus klinischen Studien basiert auf der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse aller Ursachen, für die nach gründlicher Bewertung zumindest eine begründete Möglichkeit für einen Kausalzusammenhang zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis besteht.

Die Häufigkeitskategorien sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind, falls zutreffend, die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben (siehe Tabelle 3-23; Tabelle 4 der Fachinformation).

Tabelle 3-23: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen aller Schweregrade bei Patientinnen, die in klinischen Studien mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelt wurden (Tabelle 4 der Fachinformation)

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie
	Häufig	Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetit vermindert, Hypomagnesiämie
	Häufig	Hypokaliämie, Dehydration
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere Neuropathie <sup>1</sup> , Kopfschmerzen
	Häufig	Dysgeusie, Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Keratopathie <sup>2</sup> , Katarakt <sup>3</sup> , verschwommenes Sehen <sup>4</sup> , Photophobie, Augenschmerzen, trockenes Auge <sup>5</sup>
	Häufig	Augenbeschwerden <sup>6</sup>
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Pneumonitis <sup>7</sup> , Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerz <sup>8</sup> , Obstipation, abdominelle Distension, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Aszites, gastroösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Myalgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue
	Häufig	Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig	Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht
	Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Körpergewicht erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikation	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion/Überempfindlichkeit <sup>9</sup>

<sup>1</sup> Der Sammelbegriff periphere Neuropathie umfasst Hypoästhesie, periphere Neuropathie, Neurotoxizität, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

<sup>2</sup> Der Sammelbegriff Keratopathie umfasst Hornhautzyste, Hornhautablagerungen, Hornhauterkrankung, Mikrozysten des Kornealepithels, Defekt des Hornhautepithels, Hornhauterosion, Kornealopazität,

Hornhautpigmentierung, Keratitis, interstitielle Keratitis, Keratopathie, Mangel an limbalen Stammzellen und *Keratitis punctata* (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

<sup>3</sup> Der Sammelbegriff Katarakt umfasst Katarakt, kortikaler Katarakt und nukleärer Katarakt (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

<sup>4</sup> Der Sammelbegriff verschwommenes Sehen umfasst Akkommodationsfehler, Doppelsehen, Hypermetropie, Presbyopie, Refraktionsstörung, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, verminderte Sehschärfe und *Mouches volantes* (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

<sup>5</sup> Der Sammelbegriff trockenes Auge umfasst trockenes Auge und verminderte Tränensekretion (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

<sup>6</sup> Der Sammelbegriff Augenbeschwerden umfasst Augenreizung, Augenjucken, Fremdkörpergefühl im Auge und Augenbeschwerden (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

<sup>7</sup> Der Sammelbegriff Pneumonitis umfasst interstitielle Lungenerkrankung, organisierende Pneumonie, Pneumonitis, Lungenfibrose und Atemwegsversagen (siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

<sup>8</sup> Der Sammelbegriff Abdominalschmerz umfasst abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch und Schmerzen im Oberbauch.

<sup>9</sup> Der Sammelbegriff Reaktion/Überempfindlichkeit im Zusammenhang mit einer Infusion umfasst SMQ Hypersensibilität (eng) und Flush, Erythem, Erythem des Augenlids.

## ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

### *Augenerkrankungen*

Nebenwirkungen am Auge (Sammelbegriffe) traten bei 59 % der Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom auf, die mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelt wurden. Bei 11 % der Patientinnen kam es zu Nebenwirkungen am Auge vom Grad 3 und bei < 1 % vom Grad 4. Die häufigsten Nebenwirkungen am Auge  $\geq$  Grad 3 waren verschwommenes Sehen und Keratopathie (jeweils 5 %, Sammelbegriffe) sowie Katarakt (4 %).

Die Zeitspanne bis zum Auftreten der ersten Nebenwirkung am Auge betrug im Median 5,1 Wochen (Spannweite: 0,1 bis 68,6 Wochen). Bei den Patientinnen, bei denen Ereignisse am Auge auftraten, klangen diese bei 53 % vollständig ab (Grad 0) und 38 % verzeichneten eine partielle Verbesserung (definiert als Verringerung des Schweregrads um einen oder mehrere Grade im Vergleich zum schlechtesten Grad). Bei der letzten Nachuntersuchung hatten 0,3 % (2/682) der Patientinnen Nebenwirkungen am Auge  $\geq$  Grad 3 (1 Patientin mit verminderter Sehschärfe vom Grad 3 und 1 Patientin mit Katarakt vom Grad 4).

Nebenwirkungen am Auge führten bei 24 % der Patientinnen zu einer Verzögerung der Anwendung und bei 15 % zu einer Dosisreduktion. Nebenwirkungen am Auge führten bei 1 % der Patientinnen zum dauerhaften Absetzen von Mirvetuximab-Soravtansin.

### *Pneumonitis*

Pneumonitis (Sammelbegriffe) trat bei 10 % der mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelten Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom auf, darunter 0,9 % (6/682) mit Ereignissen vom Grad 3 und 0,2 % (1/682) vom Grad 4. Zwei Patientinnen (0,3 %) starben an Atemwegsversagen. Eine Patientin (0,2 %) starb an Atemwegsversagen bei Pneumonitis Grad 1 und Lungenmetastasen, die bei der Autopsie bestätigt wurden. Eine Patientin (0,2 %) starb an Atemwegsversagen unbekannter Ätiologie ohne gleichzeitig bestehende Pneumonitis.

Die Zeitspanne bis zum Auftreten einer Pneumonitis betrug im Median 18,1 Wochen (Spannweite 1,6 bis 97,0 Wochen). Pneumonitis führte bei 3 % der Patientinnen zu einer Verzögerung der Anwendung von Mirvetuximab-Soravtansin, bei 1 % zu einer Dosisreduktion und bei 3 % zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

#### *Periphere Neuropathie*

Periphere Neuropathie (Sammelbegriffe) trat in klinischen Studien bei 36 % der mit Mirvetuximab-Soravtansin behandelten Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom auf; bei 3 % trat eine periphere Neuropathie vom Grad 3 auf.

Die Zeitspanne bis zum Auftreten einer peripheren Neuropathie betrug im Median 5,9 Wochen (Spannweite 0,1 bis 126,7 Wochen). Eine periphere Neuropathie führte bei 2 % der Patientinnen zu einer Verzögerung der Anwendung von Mirvetuximab-Soravtansin, bei 4 % zu einer Dosisreduktion und bei 0,7 % zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **Überdosierung**

Es gibt keine bekannte Behandlung für/kein bekanntes Gegenmittel gegen eine Überdosierung mit Mirvetuximab-Soravtansin. Im Falle einer Überdosierung sind die Patientinnen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIB des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die im Risk-Management-Plan (RMP) aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind in Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 dargestellt [3]:

Tabelle 3-24: RMP

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Augenerkrankungen (wichtige identifizierbare Risiken)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Reaktionen in Abschnitt 4.8 der SmPC</li> <li>• Nebenwirkungen in der Packungsbeilage Abschnitt 4</li> </ul> <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnung, dass ELAHERE schwere okuläre Nebenwirkungen verursachen kann, einschließlich Sehbehinderung (überwiegend verschwommenes Sehen), Keratopathie (Hornhauterkrankungen), trockenes Auge, Photophobie und Augenschmerzen, dass Patientinnen vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin unverzüglich an einen Augenarzt für eine ophthalmologische Untersuchung überwiesen werden sollten und dass ihnen geraten werden sollte, neue oder sich verschlechternde</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Augensymptome vor Beginn jedes Zyklus dem behandelnden Arzt oder einer qualifizierten Person zu melden in Abschnitt 4.4 der SmPC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlung, vor Beginn der Behandlung mit ELAHERE eine ophthalmologische Untersuchung einschließlich Sehschärfe- und Spaltlampenuntersuchung durchzuführen, und wenn eine Patientin vor der nächsten Dosis neue oder sich verschlechternde Augensymptome entwickelt, und dass bei Patientinnen mit <math>\geq</math> Grad 2 okulären Nebenwirkungen zusätzliche ophthalmologische Untersuchungen mindestens alle zwei Zyklen und wie klinisch indiziert durchgeführt werden sollten, bis zum Abklingen oder bis zur Rückkehr zum Ausgangswert in Abschnitt 4.2 der SmPC</li> <li>• Empfehlung zur Anweisung der Patientinnen zur Verwendung von benetzenden Augentropfen während der gesamten Behandlung mit ELAHERE in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC</li> <li>• Empfehlung für Patientinnen, die <math>\geq</math> Grad 2 Hornhautnebenwirkungen entwickeln, ophthalmologische topische Steroide als Sekundärprophylaxe für nachfolgende Zyklen von Mirvetuximab-Soravtansin zu verwenden in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC; Anleitung zur Verwendung von ophthalmologischen topischen Steroiden, einschließlich des Wartens von mindestens 15 Minuten nach der Verabreichung von ophthalmologischen topischen Steroiden vor dem Einträufeln von benetzenden Augentropfen und der Notwendigkeit einer Augeninnendruckkontrolle und einer Spaltlampenuntersuchung in Abschnitt 4.2 der SmPC</li> <li>• Hinweis zu Dosisanpassungen bei Keratitis/Keratopathie, einschließlich Überwachung, Zurückhaltung oder Reduzierung der Dosis oder dauerhafter Abbruch der Behandlung auf der Grundlage der Schwere der Nebenwirkung in Abschnitt 4.2 der SmPC</li> <li>• Empfehlung für Patientinnen, die Verwendung von Kontaktlinsen während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin zu vermeiden, es sei denn, dies wird von einer medizinischen Fachkraft angeordnet in Abschnitt 4.4 der SmPC</li> <li>• Empfehlung für Patientinnen, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, bis das vollständige Abklingen der Symptome bestätigt ist, wenn sie während der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin Sehstörungen, Müdigkeit oder Schwindel verspüren in Abschnitt 4.7 der SmPC</li> <li>• Warnung an die Patientin, vor der Verabreichung von ELAHERE mit ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen, wenn sie Seh- oder Augenprobleme hat, die eine aktive Behandlung oder Überwachung erfordern in der Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Warnung an die Patientin, dringend einen Arzt aufzusuchen, wenn sie einen Verlust des Sehvermögens, eine</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Schädigung der Hornhaut (die durchsichtige Schicht im vorderen Bereich des Auges; Keratopathie), trockene Augen, eine abnormale Lichtempfindlichkeit der Augen (Photophobie) oder Augenschmerzen hat, da ELAHERE schwere Augenprobleme verursachen kann, Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Warnung, dass die Patientin vor Beginn der Behandlung einen Augenarzt aufsucht und dass es wichtig ist, dass sie neue oder sich verschlimmernde Augenprobleme vor Beginn jedes Behandlungszyklus meldet; Es wird empfohlen, dass die Patientin während der Behandlung Tropfen verwendet, um die Augen mit Feuchtigkeit zu versorgen. Sie werden darauf hingewiesen, dass ihr Arzt bei bestimmten Nebenwirkungen, die die Augen betreffen, zusätzliche Augentropfen mit Kortikosteroiden empfehlen kann. Der Patientin wird empfohlen, während der Behandlung mit ELAHERE keine Kontaktlinsen zu verwenden, es sei denn, dies wird von einem Arzt empfohlen, in der Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Hinweis, dass ein Augenarzt die Augen der Patientin vor Beginn der Behandlung mit ELAHERE untersucht, dass es wichtig ist, dass die Patientin ihren Arzt oder Augenarzt vor jedem Behandlungszyklus darüber informiert, ob sie neue oder sich verschlimmernde Augenprobleme hat, dass ihr Arzt die Dosis ihrer Behandlung reduzieren kann, wenn sie während der Behandlung mittelschwere oder schwere Augenprobleme entwickelt, bis sich die Probleme bessern, und dass ihr Arzt die Behandlung mit ELAHERE anpassen, abbrechen oder dauerhaft abbrechen kann, wenn Anzeichen und Symptome eine Verschlechterung der Probleme in den Augen zeigen in der Packungsbeilage Abschnitt 3</li> <li>• Hinweis, dass Patientinnen während der Behandlung mit ELAHERE bei Bedarf benetzende Augentropfen verwenden sollten gemäß Abschnitt 3 der Packungsbeilage</li> <li>• Hinweis, dass, wenn die Patientin mittelschwere oder schwere Augenebenwirkungen hat, ihr Arzt empfehlen kann, topische Steroid-Augentropfen zu verwenden, und dass es wichtig ist, die Anweisungen ihres Arztes zu befolgen, wann Steroid-Augentropfen eingenommen werden sollen, einschließlich des Wartens von mindestens 15 Minuten nach der Anwendung der topischen Steroid-Augentropfen, vor der Verwendung von benetzenden Augentropfen gemäß der Packungsbeilage Abschnitt 3</li> <li>• Warnung an die Patientin, während der Behandlung mit ELAHERE keine Kontaktlinsen zu tragen, es sei denn, sie wird von ihrem Arzt oder Augenarzt dazu aufgefordert gemäß der Packungsbeilage Abschnitt 2 und 3</li> <li>• Warnung, dass ELAHERE die Fähigkeit der Patientin beeinträchtigen kann, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, und dass Patientinnen nicht fahren, Werkzeuge benutzen oder Maschinen bedienen sollten, wenn sie unter verschwommenem Sehen, Müdigkeit oder Schwindel leiden, bis</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	ihre Symptome vollständig abgeklungen sind gemäß Abschnitt 2 der Packungsbeilage Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen: Eingeschränkte ärztliche Verschreibung
Anwendung bei Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (fehlende Information)	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Informationen, dass die Pharmakokinetik von Mirvetuximab-Soravtansin bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (TBL &gt; 1,5 ULN mit beliebiger AST) nicht bekannt ist in Abschnitt 5.2 der SmPC</li> </ul> Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hinweis, dass ELAHERE bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (TBL &gt; 1,5 ULN mit beliebiger AST) vermieden werden sollte gemäß Abschnitt 4.2 der SmPC</li> </ul> Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformationen hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul>
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 3-25: Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Augenerkrankungen (wichtige identifizierbare Risiken)	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Warnung vor schweren okulären Nebenwirkungen und zur Überwachung von Patientinnen in Abschnitt 4.4 der SmPC</li> <li>Empfehlung für ophthalmologische Untersuchungen in der SmPC Abschnitte 4.2 und 4.4 sowie der Packungsbeilage Abschnitt 3</li> <li>Hinweis für die Patientinnen, neue oder sich verschlimmernde Augenprobleme vor Beginn jedes Behandlungszyklus zu melden gemäß der Packungsbeilage in den-Abschnitten 2 und 3</li> <li>Empfehlung zur Verwendung von benetzenden</li> </ul>	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Augentropfen während der Behandlung in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation und den Abschnitten 2 und 3 der Packungsbeilage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlung zur Anwendung ophthalmischer topischer Steroide bei mittelschweren oder schweren Hornhautnebenwirkungen in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der SmPC und den Abschnitten 2 und 3 der Packungsbeilage</li> <li>• Warnung an die Patientin, vor der Verabreichung von ELAHERE mit ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen, wenn sie Seh- oder Augenprobleme hat gemäß der Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Dosisanpassungen bei Keratitis/Keratopathie nach Schweregrad gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation</li> <li>• Warnung an die Patientin, dringend einen Arzt aufzusuchen, wenn sie schwere Augenprobleme hat, Packungsbeilage Abschnitt 2</li> <li>• Empfehlung, die Verwendung von Kontaktlinsen während der Behandlung zu vermeiden, es sei denn, dies wird von einer medizinischen Fachkraft angeordnet gemäß Abschnitt 4.4 und Packungsbeilage Abschnitte 2 und 3</li> <li>• Hinweis zum Fahren und Bedienen von Maschinen in Abschnitt 4.7 der SmPC und Abschnitt 2 der Packungsbeilage</li> <li>• Unerwünschte Reaktionen in Abschnitt 4.8 der SmPC und Abschnitt 4 der Packungsbeilage</li> <li>• Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p>	

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul>	
Anwendung bei Patientinnen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (fehlende Information)	<p>Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hinweis, dass ELAHERE bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung vermieden werden sollte in der SmPC: Abschnitt 4.2</li> <li>Information, dass die Pharmakokinetik von Mirvetuximab-Soravtansin bei Patientinnen mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht bekannt ist in der SmPC: Abschnitt 5.2</li> <li>Eingeschränkte ärztliche Verschreibung</li> </ul> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung unerwünschter Reaktionen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Studie IMGN853-0425</li> </ul>
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.		

Der Anhang II D der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC) enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [2]:

### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

#### **RMP**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen wurden der Fachinformation, der SmPC sowie dem RMP zu Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere<sup>®</sup>) entnommen [1-3].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Elahere® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Elahere (Mirvetuximab-Soravtansin). Stand: August 2025.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Risk management plan. 2024.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Nachweis oder Ausschluss des FR $\alpha$ -Status bzw. FR $\alpha$ -positiver Expression gem. Fachinformation	S.1 Abschnitt 4.1: „ELAHERE als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2).“  S.1 Abschnitt 4.2: „Bei infrage kommenden Patientinnen muss der FR $\alpha$ -Status des Tumors vorliegen, definiert als Nachweis von $\geq 75$ % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC), bewertet durch ein CE-gekennzeichnetes In vitro-Diagnostikum (IVD), das für den entsprechenden Verwendungszweck	Ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.“	
2	Augenärztliche Untersuchungen	S. 4, Abschnitt 4.2 „ <u>Augenuntersuchung:</u> Vor Einleitung der Behandlung mit ELAHERE und wenn bei einer Patientin vor der nächsten Dosis neue oder sich verschlechternde Augensymptome auftreten, ist eine augenärztliche Untersuchung einschließlich der Bestimmung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung durchzuführen. Bei Patientinnen mit Nebenwirkungen am Auge $\geq$ Grad 2 sind mindestens in jedem zweiten Zyklus und wie klinisch angezeigt zusätzliche Augenuntersuchungen durchzuführen, bis sie abgeklungen oder zum Ausgangswert zurückgekehrt sind.“	Ja
Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: August 2025

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

### 1. Obligatorischer immunhistochemischer Nachweis des FR $\alpha$ -Status für die Patientinnen-Selektion mit MIRV gemäß Fachinformation

Gemäß dem Anwendungsgebiet von MIRV ist der Nachweis einer FR $\alpha$ -Expression eine Voraussetzung für die Therapie. Bei infrage kommenden Patientinnen muss der FR $\alpha$ -Status des Tumors vorliegen, definiert als Nachweis von  $\geq 75$  % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch IHC, bewertet durch

ein CE-gekennzeichnetes IVD, das für den entsprechenden Verwendungszweck validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden. Im Rahmen der Phase-III-Studien von MIRV wurde der Roche VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Test verwendet, welcher CE-zertifiziert wurde [1].

Bei MIRV handelt es sich um ein ADC mit zwei Hauptkomponenten: einem Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der gegen FR $\alpha$  gerichtet ist, und einer Wirkstoffkomponente, dem zytotoxischen Maytansinoid DM4. Beide sind über einen lysosomal spaltbaren Peptid-Linker (Sulfo-SPDB) miteinander verbunden [2].

Ergebnisse aus dem Entwicklungsprogramm von MIRV haben gezeigt, dass der Biomarker FR $\alpha$  für die Therapie mit MIRV als prädiktiv einzustufen ist [3-5]. Diesen Ergebnissen folgend, erfolgt die Therapie mit MIRV ausschließlich bei Patientinnen mit immunhistochemisch nachgewiesener hoher FR $\alpha$ -Expression gemäß dem in der Fachinformation aufgeführten Schwellenwert [6]. MIRV ist die erste Therapieoption basierend auf einem molekularen Biomarker für das PROC.

Ein spezifischer Nachweis für FR $\alpha$  ist bislang nicht im EBM als *in-vitro* Diagnostikum zur Indikationsstellung der medikamentösen Therapie mit MIRV abgebildet.

Im Kapitel 19.4 des EBM wurde lediglich die unspezifische EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) identifiziert. Es bleibt jedoch unklar, inwiefern der spezifische Nachweis von FR $\alpha$  mittels eines CE-zertifizierten IHC-Assays, bzw. eines alternativen validierten Tests, wenn kein CE gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, im Kontext der Identifikation von FR $\alpha$ -positiven Patientinnen für eine Therapie mit MIRV dadurch abgebildet wird. Im Vergleich zum herkömmlichen ICH-Test, muss bei dem FR $\alpha$ -Nachweis gemäß Fachinformation zusätzlich zur Expressionsbreite auch die Expressionshöhe im Gewebe bestimmt werden, ist überdies unklar, inwiefern die damit verbundenen zusätzlichen Aufwände durch die aktuelle Ziffer angemessen berücksichtigt werden.

Fazit: Zum jetzigen Zeitpunkt ist die für die Anwendung von MIRV zwingend erforderliche Identifikation der FR $\alpha$ -Expression mittels eines CE-zertifizierten IHC-Assays, bzw. eines alternativen validierten Tests, wenn kein CE gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, möglicherweise nicht hinreichend abgebildet, was eine Anpassung hinsichtlich einer spezifischen Abbildung im EBM erforderlich macht.

## 2. Augenärztliche Untersuchungen

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

Für die genannten augenärztlichen Untersuchungen kommen in Abschnitt 6.2 des EBM augenärztliche Grundpauschalen, insbesondere die GOP 06211 (6. – 59. Lebensjahr) und 06212 (ab 60. Lebensjahr) und Zuschlagspositionen (06220, 06222, 06227) in Betracht. Die Abrechnungsbestimmung für die Grundpauschalen ist einmal im Behandlungsfall. Gemäß den vorgelegten Analysen im Rahmen dieses Dossiers in Modul 4 A traten bei 59 % der Patientinnen im MIRV-Arm okuläre Nebenwirkungen jeglichen Grades auf, sowie bei 14 % der Patientinnen schwere Nebenwirkungen (unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse [UESI] Augenerkrankungen Grad  $\geq 3$ ). Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen betrug in der Studie MIRASOL 5,4 Wochen, zwischen Zyklus 2 und 3 [7]. Gemäß Fachinformationen sollten bei Patientinnen mit Nebenwirkungen am Auge  $\geq$  Grad 2 mindestens in jedem zweiten Zyklus und wie klinisch angezeigt zusätzliche Augenuntersuchungen durchgeführt werden, bis sie abgeklungen oder zum Ausgangswert zurückgekehrt sind. Es ist davon auszugehen, dass für eine relevante Anzahl an Patientinnen, die notwendigen ophthalmologischen Kontroll- und Begleituntersuchungen nicht durch den Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) als vierteljährlich definierter Behandlungsfall abgedeckt sind [8], insbesondere für das erste Quartal nach Beginn der Therapieeinleitung mit MIRV.

Fazit: Zum jetzigen Zeitpunkt ist die für die Anwendung von MIRV notwendige höhere Frequenz ophthalmologischer Kontroll- und Begleituntersuchungen nicht hinreichend abgebildet, was eine Anpassung hinsichtlich einer spezifischen Abbildung im EBM bzw. Erweiterung der bestehenden EBM-Ziffern erforderlich macht.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Der Stand der referenzierten EBM-Version ist 2025/4 [9].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

### **Immunhistochemie**

Die Anwendung von MIRV ist gemäß der Fachinformation bei Patientinnen mit einem mittels validierten IHC-Tests nachgewiesenen FR $\alpha$ -positiven Tumor vorgesehen. Die IHC ist eine Methode, um zelluläre Strukturen mit Hilfe von markierten Antikörpern sichtbar machen zu können. In der medizinischen Histologie dient die IHC in der Regel der Identifikation und

Klassifizierung von Tumorzellen, die bestimmte Antigene exprimieren. So kann sichergestellt werden, dass zielgerichtete, Biomarker-spezifische Therapien wie MIRV nur bei denjenigen Patienten eingesetzt werden, die auch über die entsprechenden molekularen Zielstrukturen verfügen.

Die IHC wird auf Gewebeprobe durchgeführt und benötigt daher Formalin-fixiertes und Paraffin-eingebettetes (FFPE) Gewebe. Die Vorbereitung von Gewebeproben für die mikroskopische Untersuchung umfasst mehrere Schritte, darunter Fixierung, Dehydratisierung, Einbettung, Schneiden und Färbung. Jeder dieser Schritte ist notwendig für die Erhaltung der Gewebestruktur und die genaue Analyse der Zellmorphologie.

### ***Fixierung***

Der erste Schritt in der Gewebepreparation ist die Fixierung. Diese Phase ist entscheidend, um die Zellstruktur und -morphologie zu bewahren. Die häufigste Fixierlösung ist eine 10%ige Formalinlösung, die Formaldehyd enthält. Formalin fixiert Gewebe, indem es Proteine chemisch vernetzt. Dabei reagiert Formaldehyd mit den Aminogruppen in Proteinen und bildet stabile Methylenbrücken zwischen den Proteinmolekülen. Dies führt zur Denaturierung der Proteine. Obwohl diese Denaturierung die Aktivität von Enzymen blockiert und den Abbau des Gewebes verhindert, bleibt die grundlegende Zellstruktur erhalten.

### ***Dehydratisierung und Klärung***

Nach der Fixierung muss das Gewebe dehydratisiert werden, um Wasser zu entfernen, welches durch Alkohol ersetzt wird. Dieser Prozess erfolgt in aufeinanderfolgenden Stufen mit zunehmender Alkoholkonzentration.

Im Anschluss an die Dehydratisierung erfolgt die Klärung, bei der das Gewebe in ein organisches Lösungsmittel wie Xylol überführt wird. Xylol verdrängt den Alkohol und bereitet das Gewebe darauf vor, das geschmolzene Paraffin aufzunehmen.

### ***Einbettung in Paraffin***

Das Paraffin durchdringt die Gewebeproben und ersetzt das Xylol. Beim Abkühlen härtet das Paraffin aus und bildet eine feste Matrix, die es ermöglicht, das Gewebe in sehr dünne Schichten (typischerweise 4 µm dick) zu schneiden. Diese Schichten können dann auf Objektträgern aufgebracht und für die weitere Analyse vorbereitet werden.

### ***Färbung und Immunhistochemie***

Vor der Färbung wird das Paraffin aus den Gewebeproben entfernt, normalerweise durch ein Lösungsmittel wie Xylol, gefolgt von einer Rehydratisierung in abnehmenden Alkoholkonzentrationen. Nun können die Gewebeschnitte gefärbt werden, um verschiedene Zell- und Gewebestrukturen sichtbar zu machen.

Für die IHC werden spezifische Antikörper eingesetzt, um bestimmte Proteine in den Geweben nachzuweisen. Obwohl Formalin die Proteine denaturiert, bleiben viele der Epitope, also die spezifischen Erkennungsstellen für die Antikörper, erhalten. Die zu diesem Zeitpunkt kommerziell erhältlichen Kits zum Nachweis von FOLR1 beruhen auf unterschiedlichen

Kombinationen von Antikörpern, um in Anwesenheit von FOLR1 eine messbare Farbreaktion zu erzeugen. Allen Kits ist gemein, dass als primärer Antikörper ein Maus-Antikörper mit hoher Spezifität und Affinität zu FOLR1 dient und dass die Farbreaktion auf einem Umsatz von Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) durch eine Horseradish Peroxidase (HRP) beruht.

Anschließend kann der Umsatz von  $H_2O_2$  durch HRP mittels eines Farbumschlages direkt qualitativ und quantitativ bestimmt werden, welcher wiederum direkt mit dem Vorhandensein bzw. dem Ausmaß der Expression von FOLR1 korreliert.

Für die Bestimmung der FR $\alpha$ -Positivität bewertet ein qualifizierter Pathologe den immunohistochemisch gefärbten FFPE-Gewebeschnitt sowohl basierend auf der Expressionsbreite, als auch mit Blick auf die Expressionshöhe mittels des PS2+ Scores. Für die für eine MIRV-Therapie geeigneten Patientinnen muss der Pathologe feststellen, dass im gefärbten Gewebeschnitt  $\geq 75\%$  der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung vorhanden sind.

### **Augenärztliche Untersuchungen [10]**

Laut der Leitlinie Nr. 4 der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) wird die augenärztliche Basisdiagnostik ab dem 7. Lebensjahr als eine „umfassende augenärztliche Grunduntersuchung für alle Patienten ab dem beginnenden 7. Lebensjahr“ definiert. Ziel dieser Untersuchung ist es, „den optischen und gesundheitlichen Zustand der Augen, des visuellen Systems und der Augenanhangsgebilde“ zu überprüfen sowie „die Aufdeckung von deren Abweichungen oder Erkrankungen einschließlich sich ophthalmologisch manifestierender allgemeiner Krankheiten“. Dabei sollen mögliche Abweichungen, Erkrankungen oder ophthalmologisch erkennbare systemische Krankheiten frühzeitig aufgedeckt werden.

Die Leitlinie beschreibt folgendes Vorgehen als notwendig:

- Anamnese
- Inspektion der Augen und ihrer Adnexe
- Kontrolle vorhandener Sehhilfen
- Objektive Refraktionsbestimmung
- Monokulare subjektive Refraktionsbestimmung einschließlich Bestimmung der Sehschärfe
- Binokularer Abgleich bei Brillenverordnung
- Subjektive Bestimmung der Nahrefraktion bei Beschwerden und ab etwa dem 40. Lebensjahr
- Prüfung der Augenstellung und -beweglichkeit
- Prüfung auf efferente/afferente Pupillenstörung
- Spaltlampenuntersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte

- Untersuchung des zentralen Augenhintergrundes
- Tonometrie ab dem 40. Lebensjahr bzw. bei Glaukomverdacht oder -disposition
- Dokumentation
- Befundbesprechung und Beratung

Im Einzelfall kann folgendes erforderlich sein:

- Binokularstatus
- Objektive Refraktionsbestimmung in Zykloplegie
- Bei Auffälligkeiten weiterführende Diagnostik entsprechend den speziellen Leitlinien
- Kommunikation mit Hausarzt

Für Personen zwischen 40 und 64 Jahren werden Kontrolluntersuchungen alle zwei bis vier Jahre empfohlen, ab 65 Jahren alle ein bis drei Jahre.

### ***Bestimmung der Sehschärfe [11]***

Der Sehschärfe-Test (Visus-Test) ist ein zentrales diagnostisches Verfahren in der Augenheilkunde. Dabei sitzt die Testperson typischerweise in einem festgelegten Abstand – häufig 5 oder 6 Meter – zur Sehprobentafel. Die Tafeln zeigen Reihen von optotypischen Zeichen (Buchstaben, Zahlen oder Landolt-Ringe), deren Größe von oben nach unten abnimmt. Die Testperson soll die jeweils kleinsten, noch erkennbaren Zeichen identifizieren und benennen.

Für die Landolt-C-Tafel bestehen die Zeichen aus Ringen mit einer jeweils unterschiedlich orientierten Öffnung hingegen bei der Snellen-Tafel Buchstaben verwendet werden. Die korrekte Erkennung der Öffnungsrichtung oder die korrekte Buchstabenbenennung ist Voraussetzung für die Einstufung der Sehschärfe. Der Wert des Visus wird meist als dimensionslose Zahl angegeben (z. B. Visus 1,0 bedeutet normales Auflösungsvermögen, niedrige Werte zeigen Einschränkungen an).

Der Test ermöglicht somit die Beurteilung, wie gut das Auge Details voneinander abgrenzen kann – insbesondere zwei Punkte oder Linien als getrennt wahrzunehmen. Dies ist relevant für die Diagnostik von Fehlsichtigkeiten, die auftreten können.

### ***Spaltlampenuntersuchung [12]***

Während der Untersuchung mit der Spaltlampe sitzt der Patient dem Arzt gegenüber. Eine gepolsterte Unterlage stützt und fixiert das Kinn und die Stirn des Patienten, um Bewegungen während der Untersuchung zu verhindern. Damit der Arzt den Augenhintergrund gut einsehen kann, müssen die Pupillen des Patienten erweitert werden. Dazu erhält der Patient spezielle Augentropfen. Zusätzlich bekommt er ein örtliches Betäubungsmittel in Form von Augentropfen, sodass er die Augen nicht zusammenkneifen muss. Der Arzt verwendet einen gebündelten Lichtstrahl, um die Vorderseite der Augen auszuleuchten, wodurch er mögliche unnatürliche oder krankhafte Veränderungen erkennen kann.

Mit der Spaltlampe kann der Augenarzt kleinste Unebenheiten und Veränderungen der Hornhaut präzise erkennen. Sie bietet eine Vergrößerung von 6- bis 30-fach. Da der Arzt durch das Mikroskop mit beiden Augen schaut, entsteht ein dreidimensionales Bild, wodurch die Spaltlampe als Stereomikroskop fungiert. Seit 1911 wird sie für detaillierte Augenuntersuchungen eingesetzt, um Strukturen des Auges, die mit bloßem Auge kaum erkennbar sind, besser auszuleuchten und zu vergrößern. Insbesondere für die Untersuchung des Augeninneren und der feinen Details der Netzhaut ist die Spaltlampe unverzichtbar. Der Lichtspalt lässt sich in der Breite anpassen, und verschiedene Beleuchtungsmethoden (wie diffuse, direkte, seitliche oder frontale Beleuchtung) bieten flexible Anwendungsmöglichkeiten. Damit können alle vorderen und mittleren Augenabschnitte genau untersucht werden. Zudem lassen sich weitere Instrumente ergänzen, etwa zur Aufzeichnung von Fotos oder Videos sowie zur Messung des Augeninnendrucks.

Die Spaltlampe ermöglicht die Diagnose folgender Augenleiden: Verletzungen der Hornhaut, Trübungen der Linse (Grauer Star) und diverse Entzündungen und Einblutungen in die vorderen und mittleren Augenabschnitte. Im Augenhintergrund lassen sich Veränderungen der Netzhaut, Netzhautablösungen und Schäden am Sehnervenkopf feststellen.

#### *Untersuchungsbereiche*

Im Folgenden sind die Augenbereiche aufgeführt, die mit ihrer Hilfe untersucht werden können:

- Augenlider
- Bindehaut
- Hornhaut
- Vordere Augenkammer
- Seitliche Bereiche der vorderen Augenkammer
- Linse
- Glaskörper
- Netzhaut
- Sehnervenkopf
- Bereich des schärfsten Sehens, die Makula

Mit einer Spaltlampenuntersuchung können folgende Störungen und Erkrankungen erkannt werden:

- Läsionen der Hornhaut
- Verletzung, Verätzung und Verbrennung
- Läsionen des Hornhautepithels
- Hornhautentzündung

- Anomalien in Wölbung und Größe der Hornhaut
- Geweberückgang, Hornhautdegeneration
- Dystrophie, bilateral, progressiv, erblich
- Hornhauttrübung
- Untersuchung der Sklera, also der Lederhaut
- Tiefe Schichten der Sklera in Bezug auf Verletzung, Verfärbung und Schwund des Gewebes
- Skleraektasie
- Degenerationen und Verkalkungen im Bereich der Lidspalten
- Episkleritis
- Skleritis
- Katarakt (Grauer Star)
- Lageveränderungen der Augenlinse
- Entzündungen der Iris sowie des Ziliarkörpers
- Neubildung von Gefäßen der Iris durch eine verminderte Durchblutung der Retina
- Tumoren aller Augenabschnitte
- Fehlbildungen der Iris, der Linse, des Augenlids oder der Aderhaut
- Aniridie
- Albinismus
- Trübung des Glaskörpers
- Entzündungen im Innern der Augen

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Roche. Roche receives CE Mark for VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay as the first IHC-based companion diagnostic to identify ovarian cancer patients eligible for ELAHERE. 18. November 2024 [01.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.prnewswire.com/news-releases/roche-receives-ce-mark-for-ventana-folr1-folr1-2-1-rxdx-assay-as-the-first-ihc-based-companion-diagnostic-to-identify-ovarian-cancer-patients-eligible-for-elahere-302307483.html>.

2. Ab O, Whiteman KR, Bartle LM, Sun X, Singh R, Tavares D, et al. IMGN853, a Folate Receptor-alpha (FRalpha)-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Exhibits Potent Targeted Antitumor Activity against FRalpha-Expressing Tumors. *Mol Cancer Ther.* 2015;14(7):1605-13.
3. Bax HJ, Chauhan J, Stavrika C, Santaolalla A, Osborn G, Khiabany A, et al. Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes. *Br J Cancer.* 2023;128(2):342-53.
4. Ledermann JA, Canevari S, Thigpen T. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2034-43.
5. Ruf K, Hasler-Strub U. Folate Receptor  $\alpha$ : A New Target for an Old Enemy? healthbook TIMES Oncology Hematology. 2020(5).
6. European Medicines Agency (EMA). Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Elahere (Mirvetuximab-Soravtansin). Stand: August 2025.
7. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, Garcia Y, Banerjee S, Lorusso D, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FRalpha-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2162-74.
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), GKV-Spitzenverband. Bundesmantelvertrag – Ärzte vom 1. April 2025.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM. 4. Quartal 2025.
10. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinien von BVA und DOG: Leitlinie Nr. 4: Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr. Stand: 20. Dezember 1998 [01.12.2025]; Verfügbar unter: <https://augeninfo.de/leit/leitlinie.php?nr=leit04>.
11. Tost F. Die Ärztliche Begutachtung - Funktionsprüfungen und Diagnostik in der augenärztlichen Begutachtung. Springer Medizin. 2023 [03.12.2025]; Verfügbar unter: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/die-aerztliche-begutachtung/funktionspruefungen-und-diagnostik-in-der-augenaerztlichen-begutachtung?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-61937-7\\_33](https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/die-aerztliche-begutachtung/funktionspruefungen-und-diagnostik-in-der-augenaerztlichen-begutachtung?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-61937-7_33).
12. Heindl L. Spaltlampenuntersuchung - Spezialisten und Informationen. Stand: 8. Februar 2024 [01.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.leading-medicine-guide.com/de/diagnostik/spaltlampenuntersuchung>.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Nicht zutreffend (Datum des Inverkehrbringens vor 1. Januar 2025).

Tabelle 3-27: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienresultatdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.