

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 05.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Gegenüberstellung von signifikanten Effekten von MIRV vs. Chemotherapie in der Zielpopulation basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse aus den Studien MIRASOL (ITT) und FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) .....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BICR	Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded Independent Central Review)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire cancer module Core 30
EORTC QLQ-OV28	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire cancer module Ovarian 28
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol-5-Dimensions-Visual-Analog-Scale)
FR $\alpha$	Folatrezeptor-alpha
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention-to-treat
MIRV	Mirvetuximab-Soravtansin
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
ORR	Gesamtansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Pac	Paclitaxel
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (Second Progression-Free Survival)
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PROC	Platinresistentes Ovarialkarzinom (Platinum Resistant Ovarian Cancer)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
Topo	Topotecan
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time To Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
Verfo	Verfahrensordnung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Mirvetuximab-Soravtansin <sup>1</sup>
<b>Handelsname:</b>	ELAHERE®
<b>ATC-Code:</b>	L01FX26
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42743
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19448080
<b>ICD-10-GM-Code</b>	ICD-10 C48, ICD-10 C56, ICD-10 C57
<b>Alpha-ID</b>	I20720, I20717, I20723, I20722, I20716, I20721, I111205, I30227, I30228, I30230, I30114, I30115, I127389, I30116
1: Im vorliegenden Dossier wird die Bezeichnung MIRV verwendet.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	Nicht zutreffend <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
c: Mirvetuximab-Soravtansin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der ZVT nicht notwendig.

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

Bei Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Für Orphan Drugs, deren Umsatz in den letzten zwölf Kalendermonaten die Grenze von 30 Millionen Euro nicht übersteigt, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt und es müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie (ZVT) vorgelegt werden. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer ZVT.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

**Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV)** ist zugelassen zur Behandlung erwachsener 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. MIRV ist ein zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate; ADC), das mit hoher Affinität an den FR $\alpha$  bindet und somit ein neuartiges Wirkprinzip für das Ovarialkarzinom darstellt.

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

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

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von MIRV zu beurteilen, liegen zwei für die Nutzenbewertung relevante, internationale, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien vor: die Zulassungsstudie MIRASOL (IMGN853-0416) und die die Zulassung unterstützende Studie FORWARD 1 (IMGN853-0403). In beiden Studien wurde die Intervention MIRV als Monotherapie gegenüber einer Standard-Chemotherapie nach Auswahl des Arztes (Investigator's Choice) aus Paclitaxel (Pac), Topotecan (Topo) oder pegyliertem

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

liposomalen Doxorubicin (PLD) verglichen. Entsprechend des Anwendungsgebietes wurden Patientinnen mit platinresistentem, FR $\alpha$ -positivem, *high-grade* serösem epithelialen Ovarialkarzinom mit mindestens einer bis drei vorherigen systemischen Behandlungslinien eingeschlossen. Aus beiden Studien liegen Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor. Dazu werden die aktuellsten der Zulassung zugrundeliegenden Datenschnitte der Studie MIRASOL vom 27. Oktober 2023 sowie der Studie FORWARD 1 vom 18. März 2020 herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die beiden Studien auf Basis der patientenindividuellen Daten zu einer Meta-Analyse zusammengefasst, da die beiden Studien bezüglich Studiendesign und Studienpopulation hinreichend ähnlich sind. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor.

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

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

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

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	
OS HR: 0,67 [0,542; 0,834]; 0,0003	-
<b>Morbidität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	
PFS (gemäß Prüfarzt) HR: 0,65 [0,538; 0,792]; < 0,0001	-
PFS (gemäß BICR) HR: 0,71 [0,570; 0,882]; 0,0022	
PFS2 (gemäß Prüfarzt) HR: 0,60 [0,496; 0,731]; < 0,0001	
Gesamtansprechrage (ORR) (gemäß Prüfarzt) RR: 2,85 [2,055; 3,961]; < 0,0001	
Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) HR: 3,06 [2,119; 4,414]; < 0,0001	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Positive Aspekte von MIRV</b> <b>Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie</b> <b>[95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Negative Aspekte von MIRV</b> <b>Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie</b> <b>[95 %-KI]; p-Wert</b>
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Hedges' g: 0,45 [0,256; 0,646]	
<i>EORTC QLQ-C30<sup>1</sup></i> Appetitverlust Hedges' g: -0,27 [-0,489; -0,058] Dyspnoe Hedges' g: -0,58 [-0,797; -0,358] Fatigue Hedges' g: -0,54 [-0,756; -0,319] Übelkeit und Erbrechen Hedges' g: -0,47 [-0,690; -0,254]	
<i>EORTC QLQ-OV28<sup>1</sup></i> Abdominale/gastrointestinale Symptome Hedges' g: -0,36 [-0,575; -0,138] Körperbild Hedges' g: -0,35 [-0,568; -0,129]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	
<i>EORTC QLQ-C30<sup>1</sup></i> Globaler Gesundheitsstatus Hedges' g: 0,48 [0,265; 0,699] Physische Funktion Hedges' g: 0,53 [0,311; 0,747] Rollenfunktion Hedges' g: 0,43 [0,212; 0,647] Emotionale Funktion Hedges' g: 0,28 [0,060; 0,493] Soziale Funktion Hedges' g: 0,36 [0,139; 0,572]	-
<i>EORTC QLQ-OV28<sup>1</sup></i> Einstellung bez. Krankheit/Behandlung Hedges' g: 0,48 [0,260; 0,702]	
<b>Sicherheit: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	
<i>Gesamtraten<sup>2</sup></i> Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) HR: 0,51 [0,396; 0,661]; < 0,0001 Schwerwiegende UE HR: 0,52 [0,372; 0,721]; 0,0001 Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>3</sup>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
HR: 0,36 [0,227; 0,575]; < 0,0001	
<i>UE (alle Grade) nach SOC/PT</i> <i>Siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.4</i>	
<i>Schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR: 0,07 [0,033; 0,150]; < 0,0001 PT Anämie HR: 0,08 [0,025; 0,292]; < 0,0001 PT Neutropenie HR: 0,02 [0,005; 0,094]; < 0,0001 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort HR: 0,29 [0,151; 0,562]; 0,0001 PT Ermüdung HR: 0,30 [0,117; 0,777]; 0,0104 SOC Untersuchungen HR: 0,21 [0,082; 0,529]; 0,0003 PT Dünndarmobstruktion HR: 0,21 [0,065; 0,688]; 0,0059	<i>Schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> SOC Augenerkrankungen <sup>4</sup> RR: 5,83 [2,625; 12,942]; < 0,0001 PT Keratopathie <sup>4</sup> RR: 3,60 [1,591; 8,139]; 0,0021 PT Sehen verschwommen <sup>4</sup> RR: 3,40 [1,491; 7,743]; 0,0036
<i>Schwerwiegende UE nach SOC/PT</i> SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR: 0,15 [0,034; 0,707]; 0,0046 SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts HR: 0,57 [0,339; 0,946]; 0,0302 PT Dünndarmobstruktion HR: 0,18 [0,056; 0,559]; 0,0012	-
<i>UESI (alle Grade, schwere (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>5</sup>, schwerwiegende<sup>5</sup> UESI)</i> <i>Siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.4</i>	
<b>Gesamtschau: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</b>	
<p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen werden für die Ableitung des Zusatznutzens – soweit relevant – die Ereigniszeitanalysen basierend auf dem Hazard Ratio (HR) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO) werden aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte Mittelwertänderungen in Form des Hedges' g auf Basis eines MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) herangezogen.</p> <p>Datenschnitt vom 26.09.2024: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 werden im Anhang 4-J dargestellt und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts.</p> <p>1: Dargestellt ist der Effekt über den gesamten Studienzeitraum nur für die Studie MIRASOL. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wurden für die Ableitung des Zusatznutzens für dieses Instrument die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und dargestellt.</p> <p>2: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für UE alle Grade und UE, die zum Tod führten (Siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.4).</p>	



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
<p>3: Abbruch von MIRV vs. Abbruch von Topotecan oder Paclitaxel oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD)</p> <p>4: Hazard Ratio nicht berechenbar (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.4)</p> <p>5: UESI „Augenerkrankungen“ ist identisch mit SOC „Augenerkrankungen“, daher unter schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) nach SOC/PT dargestellt. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwerwiegende UESI „Augenerkrankungen“. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwere und schwerwiegende UESI „Pneumonitis“ und UESI „Periphere Neuropathie“ (Siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.4)</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MIRV: Mirvetuximab-Soravtansin; ORR: Gesamtansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie; PT: Preferred Term nach MedDRA; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-OV28: Quality of life questionnaire cancer module Ovarian 28; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	

**Mortalität**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]]: 0,67 [0,542; 0,834];  $p = 0,0003$ ). Die mediane Überlebenszeit lag im Interventionsarm bei 16,5 Monaten und im Kontrollarm bei 13,1 Monaten. Die Behandlung mit MIRV führte zu einer Reduktion des Sterberisikos um 33 %. Zudem konnte durch die Therapie mit MIRV der Anteil an Langzeitüberlebenden von 24 % auf 39 % (Monat 21) erhöht werden (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1). Dies verdeutlicht zusammengenommen den therapeutisch höchst bedeutsamen Fortschritt von MIRV für die Behandlung des PROC.

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

**Morbidität*****Progressionsfreies Überleben***

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival; PFS) gemäß Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,538; 0,792];  $p < 0,0001$ ) zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag unter MIRV bei 5,6 Monaten und im Kontrollarm bei 4,0 Monaten. Analog zeigte sich in der Meta-Analyse für die Auswertung gemäß verblindetem unabhängigem Bewertungsgremium (Blinded Independent Central Review; BICR) ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (Second Progression-Free Survival; PFS2) gemäß Prüfarzt zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR: 0,60 [0,496; 0,731];  $p < 0,0001$ ).

***Ansprechen***

Für den Endpunkt Gesamtansprechrates (Objective Response Rate; ORR) gemäß Prüfarzt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie (Relatives Risiko [RR]: 2,85 [2,055; 3,961];  $p < 0,0001$ ). Unter der Behandlung mit MIRV erreichten 42 % der Patientinnen eine ORR im Gegensatz zu 15 % der Patientinnen im Chemotherapie-Arm.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen (Time To Response; TTR) gemäß Prüfarzt zeigt sich ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil (HR: 3,06 [2,119; 4,414];  $p < 0,0001$ ) zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag unter MIRV bei 4,4 Monaten. Unter Chemotherapie ist diese nicht erreicht.

Die Ergebnisse für das Ansprechen sind in der Indikation PROC bisher unerreicht und zeigen eine für die Patientinnen relevante Erreichung des Therapieziels der Erleichterung der Symptomatik durch Tumorreduktion.

***Allgemeiner Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-VAS***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol-5-Dimensions-Visual-Analog-Scale; EQ-5D-VAS) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für MIRV in der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ : 0,45 [0,256; 0,646]) (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3). Damit ergibt sich für die Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV insgesamt ein besserer allgemeiner Gesundheitszustand im Vergleich zur Chemotherapie.

***Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigen sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von MIRV in der Mittelwertdifferenz für „Appetitverlust“ (Hedges'  $g$ : -0,27 [-0,489; -0,058]), „Dyspnoe“ (Hedges'  $g$ : -0,58 [-0,797; -0,358]), „Fatigue“ (Hedges'  $g$ : -0,54 [-0,756; -0,319]) und „Übelkeit und Erbrechen“ (Hedges'  $g$ : -0,47 [-0,690; -0,254]). Das bedeutet für die Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV insgesamt eine niedrigere Symptomlast im Vergleich zur Chemotherapie.

***Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OV28***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich in den Symptomskalen des EORTC QLQ-OV28 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von MIRV in der Mittelwertdifferenz für „abdominale/gastrointestinale Symptome“ (Hedges'  $g$ : -0,36 [-0,575; -0,138]) und für „Körperbild“ (Hedges'  $g$ : -0,35 [-0,568; -0,129]). Das bedeutet für die

---

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV insgesamt eine niedrigere Symptomlast im Vergleich zur Chemotherapie.

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

### ***Fazit zur Morbidität***

Für die Kategorie Morbidität liegt eine in der Indikation bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens vor. Unter MIRV zeigt sich im Vergleich zur Chemotherapie eine höhere Ansprechrate kombiniert mit einer deutlich kürzeren Zeit bis zum Ansprechen und eine verlängerte progressionsfreie Zeit, wodurch eine erheblich gesteigerte Tumorkontrolle unter Erhaltung und Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht wird. In der Gesamtschau aller Endpunkte der Endpunktkategorie „Morbidität“ liegt für MIRV **ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** vor.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Mittelwertdifferenz zugunsten von MIRV für „globaler Gesundheitsstatus“ (Hedges' g: 0,48 [0,265; 0,699]), „physische Funktion“ (Hedges' g: 0,53 [0,311; 0,747]), „Rollenfunktion“ (Hedges' g: 0,43 [0,212; 0,647]), „emotionale Funktion“ (Hedges' g: 0,28 [0,060; 0,493]) und „soziale Funktion“ (Hedges' g: 0,36 [0,139; 0,572]). Daher zeigt sich für die Patientinnen unter der Behandlung mit MIRV insgesamt eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie.

### ***Funktionsskalen des EORTC QLQ-OV28***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-OV28 ein statistisch signifikanter Vorteil in der Mittelwertdifferenz zugunsten von MIRV für „Einstellung bez. Krankheit/Behandlung“ (Hedges' g: 0,48 [0,260; 0,702]).

### ***Fazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## **Sicherheit**

### ***Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse***

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigen sich trotz der längeren Nachbeobachtungszeit im Interventionsarm statistisch signifikante Vorteile zugunsten von MIRV sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (HR: 0,52 [0,372; 0,721];  $p = 0,0001$ ), schwere UE (HR: 0,51 [0,396; 0,661];  $p < 0,0001$ ) als auch Therapieabbruch wegen UE (HR: 0,36 [0,227; 0,575];  $p < 0,0001$ ). Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE war im MIRV-Arm mit 44 % vs. 55 % im Chemotherapie-Arm erheblich

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

geringer. Die Anteile der Patientinnen mit mindestens einem SUE (MIRV: 26 % vs. Chemotherapie: 34 %) und Therapieabbruch aufgrund von UE (MIRV: 12 % vs. Chemotherapie: 20 %) waren ebenso relevant reduziert. Für UE, die zum Tod geführt haben, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

***Hämatotoxizität und hämatologische unerwünschte Ereignisse***

Sowohl für UEs jeglichen Grades, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), als auch SUE der Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ liegen statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit MIRV gegenüber der Chemotherapie vor. Die Behandlung mit MIRV führte gegenüber Chemotherapie zu statistisch signifikant niedrigeren Raten von schwerer Neutropenie und Anämie, welche potentiell lebensbedrohliche Komplikationen darstellen.

***Chemotherapie-bedingte Haut- und Nageltoxizitäten sowie PT Alopezie***

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

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

***UEs weiterer SOC/PT***

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

***Okuläre UE und UESI***

Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von MIRV ergaben sich bei den schweren UE ausschließlich in der SOC „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 5,83 [2,625; 12,942];  $p < 0,0001$ ) mit dem PT „Keratopathie“ (RR [95 %-KI]: 3,60 [1,591; 8,139];  $p = 0,0021$ ) und dem PT „Sehen verschwommen“ (RR [95 %-KI]: 3,40 [1,491; 7,743];  $p = 0,0036$ ). Die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) „Augenerkrankungen“ sind deckungsgleich mit der hier dargestellten SOC „Augenerkrankungen“. Dementsprechend zeigt sich für die Zeit bis zum ersten schweren UESI das identische Ergebnis wie für die Analysen nach SOC/PT (schwere UE).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Nur in 2 % der Fälle führten Augenerkrankungen unter der Behandlung mit MIRV zum Abbruch der Therapie. Die im Zusammenhang mit MIRV auftretenden Augenerkrankungen sind bekannt und erwartbar. Sie sind in der Regel reversibel und durch in der Fachinformation beschriebene Maßnahmen wie beispielsweise ophthalmologische Begleitmedikationen und gegebenenfalls Dosisreduktionen effektiv handhabbar (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.4).

**Weitere UESI**

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

**Gesamteinschätzung zur Sicherheit**

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

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

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene 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	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insbesondere wurde unter MIRV ein höherer Anteil von Langzeitüberlebenden (24 % vs. 39 % zu Monat 21, siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1) beobachtet, was die langfristige Überlegenheit der Wirksamkeit von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie hervorhebt.

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

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

Die Patientinnen im Indikationsgebiet verfügen über eine eingeschränkte Lebensqualität und oft hohe Symptomlast zu Beginn der Therapie, häufig aufgrund persistierender Nebenwirkungen vorheriger chemotherapeutischer Behandlungen. Die S3-Leitlinie betont im platinresistenten Therapie-Setting die Symptomkontrolle und den Erhalt der Lebensqualität als zentrale Therapieziele. MIRV erfüllt diese, indem es eine im Vergleich zur Chemotherapie spürbar geringere Symptomlast bewirkt und zu einer signifikant höheren Lebensqualität beiträgt, etwa durch eine Verbesserung der emotionalen-, physischen-, sozialen- und Rollenfunktion sowie der verbesserten Einstellung zur Erkrankung/Behandlung und einem verbesserten Körperbild. 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. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (PT) als auch in der Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30. Die Reduktion von Tumor- und Symptomlast zeigt sich daneben etwa durch signifikante Vorteile bei abdominale/gastrotintestinalen Symptomen (EORTC QLQ-OV28) und bei SUE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Insgesamt werden die in der S3-Leitlinie für PROC formulierten Therapieziele unter MIRV erreicht und durch den gezeigten signifikanten OS-Vorteil sogar noch übertroffen.

Das gegenüber der Chemotherapie überlegenere Sicherheitsprofil trägt maßgeblich zu den Vorteilen in der patientenberichteten Lebensqualität bei. In dieser häufig stark vorbehandelten, teils fragilen Patientinnenpopulation mit schlechter Prognose ist die Reduktion schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen und damit einhergehender Komplikationen von sehr großer Bedeutung. Insbesondere vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Erkrankung und intensiver Vorbehandlungen stellt die statistisch signifikante längere Zeit ohne schwere sowie schwerwiegende Nebenwirkungen für Patientinnen mit PROC einen erheblichen Vorteil im

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleich zu den existierenden Behandlungsmöglichkeiten dar. Der in der Meta-Analyse gezeigte statistisch signifikante Vorteil auf der Ebene der Gesamtraten zugunsten von MIRV bedeutet nicht nur eine geringere Last der Therapie für die Patientinnen, sondern auch geringere Therapieabbruchraten durch Nebenwirkungen.

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

Unter MIRV traten spezifische, die Cornea betreffende Nebenwirkungen auf. Okuläre UE traten relativ früh (2-3 Zyklus) während der Behandlung auf und waren durch kurze Behandlungspausen und Dosisreduktion in der Mehrheit reversibel. Dies zeigt sich auch in der geringen Therapieabbruchrate, aufgrund okulärer Nebenwirkungen von 2 %. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die unter MIRV auftretenden Augenerkrankungen bekannt, erwartbar, in der Regel reversibel und gut handhabbar sind (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.4).

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

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

### **Gesamtfazit**

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigt sich in der Zielpopulation eine nachhaltige und eine im Vergleich zur Chemotherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für MIRV gegenüber der Chemotherapie abgeleitet. Dies basiert maßgeblich auf den überzeugenden klinischen Studienergebnissen und zudem auf der deutlichen Reduzierung der bestehenden, großen Therapielücke für Patientinnen mit PROC. Die zielgerichtete Wirkung von MIRV in der Tumorzelle, basierend auf der spezifischen Bindung an  $FR\alpha$ , führt zu einer verbesserten Wirksamkeit und Sicherheit. Insbesondere durch die erstmals statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung von OS und PFS, die verstärkte Tumor- und Symptomkontrolle, die



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

positive Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie sowie die therapeutisch höchst bedeutsame Reduktion Chemotherapiebedingter schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen ist zu erwarten, dass sich MIRV bei der Behandlung von Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, als neuer Therapiestandard etabliert.

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

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

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

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

Der FR $\alpha$ -positive Tumorstatus ist gemäß Fachinformation definiert als ein Nachweis von 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC). MIRV ist ein zielgerichtetes ADC, das mit hoher Affinität an den FR $\alpha$  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. 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. Ein platinresistenter Tumor liegt vor, wenn die Erkrankung ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der initialen platinhaltigen Chemotherapie zeigt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

MIRV adressiert den hohen medizinischen Bedarf effektiv, indem es neue therapeutische Perspektiven für FR $\alpha$ -positive Patientinnen eröffnet. MIRV bietet daher eine innovative Behandlungsoption für eine Patientengruppe, deren Krankheitsverlauf unter den bisherigen Therapiestandards äußerst ungünstig ist. Die Ergebnisse der Meta-Analyse der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1 belegen die Vorteile von MIRV als wichtige Therapieoption für erwachsene Patientinnen mit FR $\alpha$ -positivem, platinresistentem *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben (siehe Modul 1 Abschnitt 1.5, Modul 4).

Die Bedeutung von MIRV für die Behandlung von Patientinnen mit PROC wird durch die Bestätigung der Orphan 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 bieten.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	629 - 1.282
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	Erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (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	629 - 1.282
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer<sup>b</sup>:</u> 132.045,00 € - 132.045,07 €  <u>Gemäß Fachinformation<sup>c</sup>:</u> 247.022,38 € - 247.023,80 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Mirvetuximab-Soravtansin entspricht in der zu erwartenden Versorgungsrealität 9,3 Zyklen (basierend auf der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1). c: Die maximal erreichbare Zyklenzahl entspricht 17,4 Zyklen pro Patientin in einem Behandlungsjahr. Die Behandlung mit MIRV erfolgt gemäß Fachinformation bis zur Progression der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	nicht zutreffend <sup>b</sup>	---	---

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Mirvetuximab-Soravtansin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine ZVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf der für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

Eine Dosisanpassung kann ggf. bei Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Schweregrad notwendig sein. Bei Patientinnen  $\geq$  65 Jahren, Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz sowie Patientinnen mit leichter Leberinsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

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

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

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

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