

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Modul 2

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (ADC) Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV).....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
AIBW	Angepasstes Idealkörpergewicht (Adjusted ideal body weight)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<i>BRCA</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
CA-125	Cancer Antigen 125
FBP	Folatbindendes Protein (Folate binding Protein)
FDA	Food and Drug Administration
FR $\alpha$	Folatrezeptor-alpha
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
IgG1	Immunglobulin G1
IHC	Immunhistochemie
IVD	<i>In vitro</i> -Diagnostikum
MIRV	Mirvetuximab-Soravtansin
PARPi	Poly (ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
sFR	Soluble Folate Receptor
Sulfo-SPDB	N-Succinimidyl 4-(2-Pyridyldithio)-2-Sulfo-Butanoat
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Mirvetuximab-Soravtansin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>ELAHERE®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01FX26</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19448080	EU/1/24/1866/001	5 mg/ml	1 Durchstechflasche (à 20 ml)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Mirvetuximab-Soravtansin (Handelsname: ELAHERE®) – nachfolgend als „MIRV“ bezeichnet – ist ein intravenös verabreichter Wirkstoff aus der Klasse der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Antibody-Drug Conjugate, ADC). Gemäß Fachinformation erfolgt der Einsatz von MIRV als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ )-positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben [1]. Hierbei sollen Patientinnen einen hohen FR $\alpha$ -positiven Tumorstatus aufweisen, definiert gemäß Fachinformation 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 [1].

Ovarialkarzinome, Karzinome der Tuben (Eileiter) und des Peritoneums werden in diesem Dossier unter dem Überbegriff des epithelialen Ovarialkarzinoms zusammengefasst, in Übereinstimmung mit der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [2]. Die gemeinsame Klassifikation basiert auf der medizinischen Feststellung, dass alle Tumore des kleinen Beckens direkt oder indirekt aus den Eileitern hervorgehen, und daher von der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) der Sammelbegriff „epitheliales Ovarialkarzinom“ verwendet wird [3; 4].

### Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom ist eine lebensbedrohliche onkologische Erkrankung des Müllerschen Gewebes. Mit 3,1 % aller malignen Neoplasmen und 5,2 % aller krebsbedingten Todesfälle bei Frauen stellt es die häufigste tödliche gynäkologische Krebserkrankung in Deutschland dar [2]. Dennoch handelt es sich beim Ovarialkarzinom um eine seltene Erkrankung [5]. Aufgrund unspezifischer oder vollständig fehlender Symptomatik insbesondere zu Beginn der Erkrankung sowie eines Mangels an verlässlichen Screening-Methoden erfolgt die Diagnose in ca. 80 % der Fälle erst im Stadium III oder IV [2; 6]. Fortgeschrittene Erkrankungsstadien sind jedoch nach wie vor mit einer schlechteren Prognose assoziiert, mit 5-Jahres-Überlebensraten von  $< 50$  % (Stadium III) bzw.  $< 30$  % (Stadium IV) [6; 7].

In der Behandlung des Ovarialkarzinoms gilt nur die Erstlinienbehandlung als potenziell kurativ. Diese beinhaltet gemäß der AWMF-Leitlinie eine zytorreduktive Operation mit dem Therapieziel der makroskopischen Tumorfreiheit, gefolgt von einer platinbasierten Chemotherapie mit anschließender Erhaltungstherapie [2; 8]. Allerdings kommt es bei 80 % der Patientinnen während oder nach der Erstlinientherapie zu einem Rezidiv [9; 10]. Tritt dieses innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der platinbasierten Chemotherapie auf, spricht man von einem platinresistenten Rezidiv. Dagegen wird ein Tumorrezidiv, das mehr als sechs Monate nach Therapieende auftritt, als platin sensitiv bezeichnet. Eine platinresistente Erkrankung ist mit einem ungünstigeren Gesamtüberleben von üblicherweise unter zwölf Monaten assoziiert [9].

Für die Erstlinienbehandlung kann die Behandlungsstrategie anhand von prädiktiven molekularen Biomarkern teilweise individuell optimiert werden. Gemäß AWMF-Leitlinie wird Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (Stadien III – IV) bei komplettem oder partiellen Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie in der Regel eine Erhaltungstherapie mit einem Poly (ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor (PARPi) empfohlen [2]. Während der PARPi Niraparib bei diesen Patientinnen unabhängig vom Biomarker-Status als Monotherapie eingesetzt werden kann, liegt für Olaparib eine Empfehlung zur Monotherapie nur für Patientinnen mit einer Mutation im *Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) (BRCA)1*-Gen oder *BRCA2*-Gen vor. Eine Erhaltungstherapie mit Olaparib in Kombination mit dem Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab wird nach partiellem oder komplettem Ansprechen auf eine Kombinationstherapie (platinbasierte Chemotherapie und Bevacizumab) empfohlen, wenn der Tumor eine homologe Rekombinations-Defizienz (HRD) aufweist. Diese wird gemäß AWMF-Leitlinie anhand des Vorliegens einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation oder des Nachweises von genomischer Instabilität definiert [2].

Vor der Zulassung von MIRV gab es keine zugelassene Biomarker-gesteuerte Therapie zur Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms. So wird bei Vorliegen einer Platinresistenz auch Patientinnen mit *BRCA*-Mutation eine Monotherapie mit den PARPi Olaparib oder Rucaparib nicht mehr empfohlen [2]. Ergebnisse aus verschiedenen Studien zeigen jedoch bereits, dass der Biomarker FR $\alpha$  für die Therapie mit MIRV als prädiktiv einzustufen ist [11; 12]. Diesen Ergebnissen folgend, erfolgt die Therapie mit MIRV also nur bei Patientinnen mit bestätigter hoher FR $\alpha$ -Expression gemäß dem in der Fachinformation aufgeführten Schwellenwert [1]. Sie stellt daher in der Gruppe der platinresistenten Patientinnen erstmals eine zugelassene individualisierte Therapieoption basierend auf einem molekularen Biomarker dar.

### Wirkmechanismus

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 (N-Succinimidyl 4-(2-Pyridyldithio)-2-Sulfo-Butanoat [Sulfo-SPDB]) miteinander verbunden [13]. Im ersten Schritt bindet die Antikörperkomponente an eine spezifische

zelluläre Erkennungsstruktur. Anschließend wird das ADC endozytotisch in die Zielzelle aufgenommen. Im Endo- bzw. Lysosom kommt es zur Abspaltung der eigentlichen Wirkstoffkomponente und in der Folge zur Freisetzung in der Tumorzelle, wodurch sich die zytotoxische Wirkung entfalten kann [14]. Im Fall von MIRV bindet das ADC über die Antikörperkomponente mit hoher Spezifität und Affinität an FR $\alpha$  Moleküle auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen, welche durch die zytotoxische Wirkung des DM4 abgetötet werden [13].

Grundsätzlich wird FR $\alpha$  in geringer Menge auf der Zelloberfläche verschiedener epithelialer Gewebe exprimiert, einschließlich der Nieren, Lunge, Uterus und der Eileiter. Es handelt sich hierbei um einen Rezeptor aus der Familie der Folat-bindenden Proteine (Folate Binding Protein, FBP), welche für die Aufnahme von Folat in die Zellen verantwortlich sind [15; 16]. Folat ist ein essenzielles Vitamin, das dem menschlichen Körper über die Nahrung zugeführt werden muss und eine wichtige Rolle in der Embryonalentwicklung spielt [17]. Im Vergleich zu gesundem epitheliale Gewebe ist die FR $\alpha$ -Expression beim Ovarialkarzinom meist stark erhöht [15; 18]. Eine lösliche Form des FR $\alpha$  (soluble Folate Receptor, sFR) wurde für das epitheliale Ovarialkarzinom als geeigneter Rezidiv-Biomarker zusätzlich zum Cancer Antigen 125 (CA-125) beschrieben [19].

In Xenograft-Modellen des Ovarialkarzinoms in Mäusen wurde gezeigt, dass der Grad der Wirksamkeit von MIRV vom Level der FR $\alpha$ -Expression im Tumor abhängt. Während Xenograft-Tumore mit klinisch relevanter hoher FR $\alpha$ -Expression ein teilweises oder vollständiges Ansprechen erreichten, wurde bei Tumoren mit niedriger Expression eine geringere Antitumor-Aktivität beobachtet [13]. Die sehr stark unterschiedliche Expression von FR $\alpha$  in gesundem Gewebe und im epitheliale Ovarialkarzinom wird als Grundlage für die spezifische Wirkung des ADC auf die Tumorzellen angesehen. Bisherige Untersuchungen an Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom, die eine platinbasierte Chemotherapie erhielten, zeigten, dass primäre Tumorproben und die dazugehörigen Proben aus einer zytoreduktiven Operation im Intervall eine vergleichbare FR $\alpha$ -Expression aufwiesen [20; 21]. Ebenso konnte bei einem Vergleich zwischen Primärtumor und Rezidiv nach Chemotherapie eine nahezu gleichbleibende FR $\alpha$ -Expression gezeigt werden, mit nur vereinzelten Ausnahmen [20-22]. Eine solche Übereinstimmung wurde auch zwischen Proben des Primärtumors und Proben von gleichzeitig vorliegenden Metastasen nachgewiesen [22]. Diese Studien legen nahe, dass sich die FR $\alpha$ -Expression im Laufe der Tumorprogression und unter Chemotherapie nicht wesentlich verändert. Weiterhin zeigte eine Phase-I Expansionsstudie, dass die FR $\alpha$ -Expression in dem Tumorgewebe nach Gabe von zwei MIRV-Dosen in der Mehrzahl der Patientinnen stabil blieb. Eine Reduktion nach Behandlung wurde nur in wenigen Fällen und vorrangig in Patientinnen mit einer bereits initial niedrigen FR $\alpha$ -Expression beobachtet [23]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Dauer der MIRV-Anwendung nicht durch den Biomarker limitiert wird.

Die Bindung von MIRV über die Antikörperkomponente an FR $\alpha$  auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen ermöglicht die Aufnahme ins Zellinnere mittels rezeptorvermittelter Endozytose (siehe Abbildung 2-1). Das Ziel ist es daher nicht, FR $\alpha$  über die Antikörperbindung

zu blockieren, sondern über diese Bindung einen Transport des eigentlichen Wirkstoffes ins Zellinnere zu erreichen. Im Gegensatz zu anderen Rezeptoren hat FR $\alpha$  die Fähigkeit, besonders große Moleküle zu transportieren, weshalb er für das Einschleusen von MIRV ins Zellinnere geeignet ist [16].

Da MIRV über rezeptorvermittelte Endozytose in die Ovarialkarzinomzellen aufgenommen wird, liegt es im Zellinneren zunächst innerhalb von membranumschlossenen Kompartimenten, den Vesikeln, vor. Im Rahmen der intrazellulären Weiterverarbeitung der Vesikel gelangt MIRV in die Lysosomen, wo eine Spaltung des ADC stattfindet. Durch den Abbau des spaltbaren Linkers wird die zytotoxische Komponente DM4 vom Antikörper getrennt und schließlich ins Zytoplasma abgegeben. Weiterhin entstehen auch Metabolite des DM4, hauptsächlich S-Methyl-DM4, das zur zytotoxischen Wirkung beiträgt [13; 16]. Wie andere Maytansinoide sind DM4 und S-Methyl-DM4 antimitotische Wirkstoffe, welche die Tubulinpolymerisation und damit den Mikrotubulizusammenbau hemmen. Es kommt zum Zellzyklusarrest, Störung der Zellteilung und schließlich zur Apoptose der Tumorzelle (Abbildung 2-1). Da die zytotoxischen Komponenten über die Zellmembran ins umliegende Gewebe diffundieren können, können auch benachbarte Tumorzellen erreicht und abgetötet werden [13].

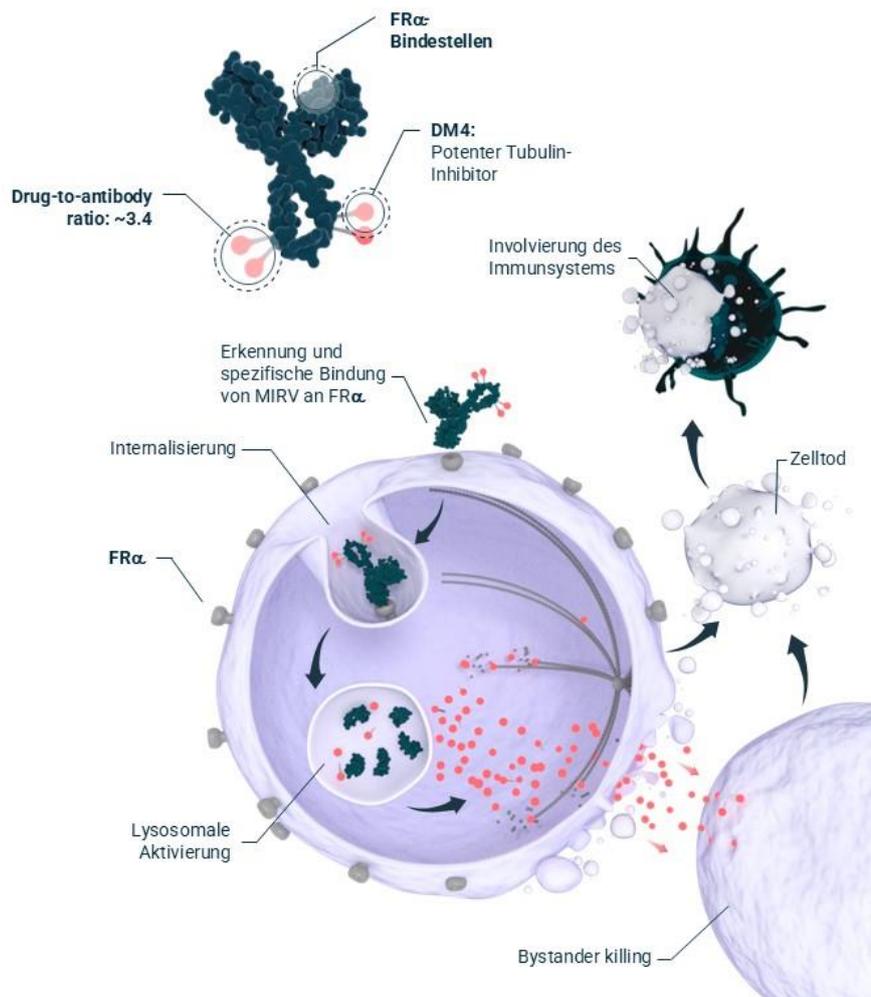


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (ADC)

#### Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV)

Das ADC besteht aus einem gegen den Folatrezeptor-alpha (FR $\alpha$ ) gerichteten Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der über einen lysosomal spaltbaren Linker mit dem zytotoxischen Maytansinoid DM4 verbunden ist. Nach Bindung an den FR $\alpha$  auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen wird MIRV über rezeptorvermittelte Endozytose ins Zellinnere aufgenommen und gelangt in die Lysosomen. Dort findet die Abspaltung des DM4 statt, welches ins Zytoplasma abgegeben wird und zur Hemmung des Mikrotubulizusammenbaus führt. In der Folge kommt es zur Apoptose der Ovarialkarzinomzelle. Die zytotoxischen Komponenten können über die Zellmembran diffundieren und benachbarte Zellen unabhängig von ihrer FR $\alpha$ -Expression abtöten („Bystander-Killing“).

Quelle: Eigene Darstellung

Da der Wirkmechanismus von MIRV auf einer ausreichend hohen FR $\alpha$ -Expression basiert, ist MIRV im vorliegenden Anwendungsgebiet für FR $\alpha$ -positive Patientinnen, definiert gemäß Fachinformation als Nachweis von  $\geq 75\%$  der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung, indiziert [1]. Folglich muss vor einer Behandlung mit MIRV der individuelle FR $\alpha$ -Status bestimmt werden. Gemäß Fachinformation kommt hierfür ein CE-gekennzeichnetes IVD infrage, das für den entsprechenden Verwendungszweck validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden [1]. Im Rahmen der MIRASOL-Studie

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

wurde der Ventana FOLR1-2.1-Test verwendet, welcher CE-zertifiziert wurde sowie von der Food and Drug Administration (FDA) bereits als Companion Diagnostic für MIRV zugelassen wurde [24; 25].

MIRV wird gemäß Fachinformation basierend auf dem angepassten Idealkörpergewicht (Adjusted ideal body weight; AIBW) dosiert, um die Expositionsvariabilität bei unter- oder übergewichtigen Patientinnen zu begrenzen [1].

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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).	ja	14.11.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Mirvetuximab-Soravtansin entnommen [1].

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

**2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Wirkmechanismus des beschriebenen Arzneimittels und zur Erkrankung stammen aus der Fachinformation und Behandlungsleitlinien sowie aus mittels einer ergänzenden nicht systematischen Handsuche identifizierten Publikationen.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2024. EPAR Product information Elahere.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Deutschen Krebsgesellschaft e.V; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2024. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren.
3. Meinhold-Heerlein, I., Fotopoulou, C., Harter, P., Kurzeder, C., Mustea, A., Wimberger, P., Hauptmann, S. & Sehouli, J. 2015. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 75, 1021-7.
4. Berek, J. S., Renz, M., Kehoe, S., Kumar, L. & Friedlander, M. 2021. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155 Suppl 1, 61-85.
5. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation: Humanised anti-folate receptor 1 monoclonal antibody conjugated to maytansinoid DM4 for the treatment of ovarian cancer.
6. Lheureux, S., Braunstein, M. & Oza, A. M. 2019. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69, 280-304.
7. Fortner, R. T., Trewin-Nybråten, C. B., Paulsen, T. & Langseth, H. 2023. Characterization of ovarian cancer survival by histotype and stage: A nationwide study in Norway. *International journal of cancer*, 153, 969-78.
8. Busse, A., Denkert, C., Harter, P., Kraywinkel, K., Lüftner, D., Schmalfeldt, B., Sehouli, J., Strasser-Weippl, K., Tesch, H., Vetter, M., Wagner, U. & Welt, A. 2023. Onkopedia: Leitlinie Ovarialkarzinom.
9. Ledermann, J. A., Raja, F. A., Fotopoulou, C., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N. & Sessa, C. 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi24-32.
10. González-Martín, A., Harter, P., Leary, A., Lorusso, D., Miller, R. E., Pothuri, B., Ray-Coquard, I., Tan, D. S. P., Bellet, E., Oaknin, A. & Ledermann, J. A. 2023. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 34, 833-48.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

11. Matulonis, U. A., Lorusso, D., Oaknin, A., Pignata, S., Dean, A., Denys, H., Colombo, N., Van Gorp, T., Konner, J. A., Marin, M. R., Harter, P., Murphy, C. G., Wang, J., Noble, E., Esteves, B., Method, M. & Coleman, R. L. 2023. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With High Folate Receptor Alpha Expression: Results From the SORAYA Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 41, 2436-45.
12. Moore, K. N., Oza, A. M., Colombo, N., Oaknin, A., Scambia, G., Lorusso, D., Konecny, G. E., Banerjee, S., Murphy, C. G., Tanyi, J. L., Hirte, H., Konner, J. A., Lim, P. C., Prasad-Hayes, M., Monk, B. J., Pautier, P., Wang, J., Berkenblit, A., Vergote, I. & Birrer, M. J. 2021. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32, 757-65.
13. Ab, O., Whiteman, K. R., Bartle, L. M., Sun, X., Singh, R., Tavares, D., LaBelle, A., Payne, G., Lutz, R. J., Pinkas, J., Goldmacher, V. S., Chittenden, T. & Lambert, J. M. 2015. IMGN853, a Folate Receptor- $\alpha$  (FR $\alpha$ )-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Exhibits Potent Targeted Antitumor Activity against FR $\alpha$ -Expressing Tumors. *Molecular cancer therapeutics*, 14, 1605-13.
14. Hafeez, U., Parakh, S., Gan, H. K. & Scott, A. M. 2020. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25.
15. Nawaz, F. Z. & Kipreos, E. T. 2022. Emerging roles for folate receptor FOLR1 in signaling and cancer. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 33, 159-74.
16. Mai, J., Wu, L., Yang, L., Sun, T., Liu, X., Yin, R., Jiang, Y., Li, J. & Li, Q. 2023. Therapeutic strategies targeting folate receptor  $\alpha$  for ovarian cancer. *Frontiers in immunology*, 14, 1254532.
17. Seelan, R. S., Mukhopadhyay, P., Philipose, J., Greene, R. M. & Pisano, M. M. 2021. Gestational folate deficiency alters embryonic gene expression and cell function. *Differentiation; research in biological diversity*, 117, 1-15.
18. O'Shannessy, D. J., Jackson, S. M., Twine, N. C., Hoffman, B. E., Dezso, Z., AgoulNIK, S. I. & Somers, E. B. 2013. Gene expression analyses support fallopian tube epithelium as the cell of origin of epithelial ovarian cancer. *International journal of molecular sciences*, 14, 13687-703.
19. Farran, B., Albayrak, S., Abrams, J., Tainsky, M. A., Levin, N. K., Morris, R., Matherly, L. H., Ratnam, M. & Winer, I. 2019. Serum folate receptor  $\alpha$  (sFR) in ovarian cancer diagnosis and surveillance. *Cancer medicine*, 8, 920-7.
20. Despierre, E., Lambrechts, S., Leunen, K., Berteloot, P., Neven, P., Amant, F., O'Shannessy, D. J., Somers, E. B. & Vergote, I. 2013. Folate receptor alpha (FRA) expression remains unchanged in epithelial ovarian and endometrial cancer after chemotherapy. *Gynecologic oncology*, 130, 192-9.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. Crane, L. M., Arts, H. J., van Oosten, M., Low, P. S., van der Zee, A. G., van Dam, G. M. & Bart, J. 2012. The effect of chemotherapy on expression of folate receptor-alpha in ovarian cancer. *Cellular oncology (Dordrecht)*, 35, 9-18.
22. Kalli, K. R., Oberg, A. L., Keeney, G. L., Christianson, T. J., Low, P. S., Knutson, K. L. & Hartmann, L. C. 2008. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 108, 619-26.
23. Martin, L. P., Konner, J. A., Moore, K. N., Seward, S. M., Matulonis, U. A., Perez, R. P., Su, Y., Berkenblit, A., Ruiz-Soto, R. & Birrer, M. J. 2017. Characterization of folate receptor alpha (FR $\alpha$ ) expression in archival tumor and biopsy samples from relapsed epithelial ovarian cancer patients: A phase I expansion study of the FR $\alpha$ -targeting antibody-drug conjugate mirvetuximab soravtansine. *Gynecologic oncology*, 147, 402-7.
24. Food and Drug Administration (FDA) 2022. VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay Approval Letter.
25. Roche 2024. 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 [Online]. 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> [Zugriff am 20.11.2024].