

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatezeptor-alpha (FR α)-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

Stand: 05.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM und FIGO-Klassifikation der Tumoren des Ovars, der Tuben und des primären Peritonealkarzinoms.....	16
Tabelle 3-2: Literaturangaben für das mediane Gesamtüberleben, progressionsfreie Überleben und die Gesamtansprechrate für die Therapie des platinresistenten Ovarialkarzinom mit Standard-Chemotherapien	18
Tabelle 3-3: Inzidenz von Ovarial-, Tuben- und primärem Peritonealkarzinom in Deutschland ^a	27
Tabelle 3-4: Anzahl der Patientinnen mit platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem, epitheliale Ovarialkarzinom und ein bis drei systemischen Behandlungslinien.....	30
Tabelle 3-5: Anzahl der Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarialkarzinom und ein bis drei systemischen Behandlungslinien (Zielpopulation).....	32
Tabelle 3-6: Prognose der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von 2024 bis 2029.....	32
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-13: Berechnung des angepassten Idealkörpergewichts auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße einer erwachsenen Frau	51
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-16: Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit Mirvetuximab-Soravtansin gemäß Fachinformation	56
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	59

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	60
Tabelle 3-20: Risk Management Plan	79
Tabelle 3-21: Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen.....	82
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	86

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Histologische Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms [32].	15
Abbildung 3-2: Schematische Herleitung der Fallzahlen der Patientinnen mit <i>high-grade</i> serösem epitheliale PROC nach ein bis drei systemischen Behandlungslinien	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
AIBW	Angepasstes Idealkörpergewicht (Adjusted Ideal Body Weight)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AST	Aspartataminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMV-Ä	Bundesmantelvertrag-Ärzte
<i>BRCA</i>	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
BVA	Berufsverband der Augenärzte
CA-125	Cancer-Antigen-125
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CT	Computertomographie
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
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
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-fixiert und Paraffin-eingebettet
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FR α	Folatrezeptor-alpha
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRD	Homologe Rekombinations-Defizienz
HRP	Horseradish peroxidase
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Version (International

Abkürzung	Bedeutung
	Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IBW	Idealkörpergewicht (Ideal Body Weight)
IHC	Immunhistochemie
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
IVD	<i>In vitro</i> -Diagnostikum
MIRV	Mirvetuximab-Soravtansin
MRT	Magnetresonanztomographie
ORR	Gesamtansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARPi	Poly (ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
p.o.	per os
PROC	Platinresistentes Ovarialkarzinom (Platinum Resistant Ovarian Cancer)
RMP	Risikomanagement-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)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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)

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- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

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.

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 G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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 α)-positivem, platinresistentem *high-grade* serösem epitheliale

Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben“ zugelassen [1].

MIRV hat am 19.03.2015 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Kommission erhalten [2]. Der Status als Orphan Drug wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) bestätigt [3]. Gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von MIRV durch die Zulassung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sind nicht zu erbringen. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patientinnengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. 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, Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin) bei erwachsenen Patientinnen mit fortgeschrittenem platinresistenten Ovarialkarzinom verglichen.

Die Auswahl der Chemotherapien der Vergleichsarme beider Phase-III-Studien (MIRASOL und FORWARD 1) entspricht der vom G-BA benannten ZVT für den Fall der Vorlage vollständiger Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V, welche im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 12.06.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-096) mitgeteilt wurde [4].

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).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 12.06.2024 (Vorgangsnummer 2024-B-096) stattgefunden [4]. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug erfolgt keine Bestimmung einer ZVT entsprechend den gesetzlichen Vorgaben.

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 1 bis 4. 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 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden das SGB V, die Verfahrensordnung 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 Zulassungsverfahrens der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Europäische Kommission 2015. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.3.2015 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.
3. European Medicines Agency (EMA) 2024. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-096 - Mirvetuximab Soravtansin. 2024.

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 Folatezeptor-alpha (FR α)-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 platinresistenten Ovarialkarzinomen stark reduziert. Dies ist emotional belastend und beeinflusst die Lebensplanung und -qualität der Patientinnen erheblich. Das Ovarialkarzinom stellt unter den gynäkologischen Tumoren in Deutschland die am häufigsten 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. 80 % 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 platinresistente Ovarialkarzinom (Platinum Resistant Ovarian Cancer, PROC) beschreibt die Situation, in der der Tumor nicht mehr oder nur noch schwach auf den Therapiestandard Platin-haltige Chemotherapie anspricht, es sich also eine Resistenz entwickelt hat. Diese nun resistenten Tumore stellen häufig eine aggressivere Form des Ovarialkarzinoms mit wenig Behandlungsoptionen und schlechten Behandlungsergebnissen und damit schlechterer Prognose als das platinsensible oder unbehandelte Ovarialkarzinom dar. 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 Tumor-assoziierten Symptomen und beeinträchtigter Lebensqualität, oft einschließlich persistierender Nebenwirkungen aufgrund der platinbasierten 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 (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. Bis zur Zulassung von MIRV stand über Jahrzehnte kein innovativer Wirkstoff zur Verfügung, der das Gesamtüberleben der PROC-Patientinnen statistisch signifikant verbesserte. MIRV zeigt im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie konsistente patientenrelevante Vorteile von erheblichem Ausmaß über alle Endpunktkategorien hinweg (siehe Modul 4). 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 perimenopausalen und postmenopausalen Phase. Die Anzahl der Erkrankungen nimmt bis zum Alter von 85 Jahren stetig zu, wobei das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn 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 der Erkrankung zugrunde, wobei Keimbahnmutationen im *Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) (BRCA)1*- oder *BRCA2*-Gen am häufigsten vorkommen. 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 und 27 % liegt [22; 23]. Es besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko bei einer Vorgeschichte von Ovarialkarzinom in der familiären Anamnese eines 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 Sonographie 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 Transvaginalsonographie als erste diagnostische Maßnahme [4].

Die Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie (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 Serum-Cancer-Antigen-125 (CA-125)-Werts 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.

Das Ansprechen auf die Chemotherapie wird in erster Linie klinisch beurteilt. Zur weiteren Beurteilung können jedoch zusätzlich bildgebende Verfahren wie Sonographie, 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 Vaginalsonographie, 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 α überexprimierende Tumorzellen gerichtet. Die Expression von FR α in nichtmalignem Gewebe ist begrenzt; jedoch wird ein erhöhtes Auftreten in mehreren Krebsarten beobachtet, u. a. Eierstock-, Endometrium-, Lungen- und Brustkrebs. Die hohe Expressionsrate von FR α beim Ovarialkarzinom sowie der etablierte und einfach durchzuführende histologische Nachweis qualifizieren FR α als klinisch-nutzbaren Biomarker zur Diagnose [25-29].

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 % bis 95 % der Fälle ist der Großteil aller Ovarialkarzinome epithelialen Ursprungs [6; 30; 31]. 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].

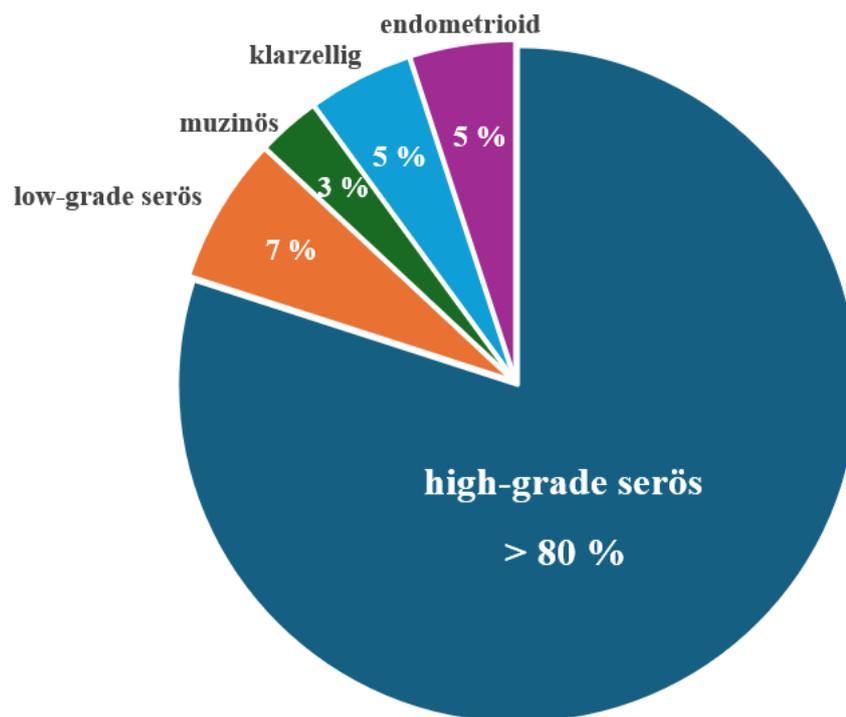


Abbildung 3-1: Histologische Subtypen des epithelialen Ovarialkarzinoms [32].
Eigene Abbildung basierend auf [33]

Das *high-grade* seröse Ovarialkarzinom ist mit > 80 % der Ovarialkarzinome der häufigste Subtyp des epithelialen Ovarialkarzinoms [33; 34]. *High-grade* seröse Tumore werden in den meisten Fällen erst im fortgeschrittenen Stadium (FIGO Stadium III und IV) diagnostiziert und sind im Vergleich zu anderen histologischen Typen mit einer schlechteren Prognose und höherer Sterblichkeitsrate assoziiert [32].

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 [35; 36]. 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 [36]. 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

TNM	FIGO	Definition
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 ≤ 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 ≤ 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]		

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; 37]. 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; 38; 39].

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 [40]. Die derzeitigen Standard-Chemotherapien haben nur eine begrenzte und kurzlebige 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 zwischen Abschluss der Behandlung und einem Rezidiv hin und impliziert zudem eine resistenterere und aggressivere Erkrankung [41]. Im Vergleich zu anderen fortgeschrittenen Krebsarten ist PROC besonders schwierig zu behandeln [9; 12; 42]. 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 [43]. Das platininsensitive 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 platinresistenten Ovarialkarzinom mit Standard-Chemotherapien

Medianes Gesamtüberleben	Medianes progressionsfreies Überleben	Gesamtansprechrare
<p>9 – 13 Monate</p> <p>Luvero et al. [11] Davis et al. [12] Pujade-Lauraine et al. [9] Pujade-Lauraine et al. [10] Gaillard et al. [8]</p>	<p>3 – 4 Monate</p> <p>Luvero et al. [11] Davis et al. [12] Pujade-Lauraine et al. [9] Pujade-Lauraine et al. [10] Gaillard et al. [8]</p>	<p>10 – 15 %</p> <p>Luvero et al. [11] Pujade-Lauraine et al. [9] Pujade-Lauraine et al. [10] Gaillard et al. [8]</p>

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 (ADC) beim fortgeschrittenen (FIGO III/IV) epithelialen *high-grade* Karzinom wichtig: Dazu zählt der Nachweis der Homologen-Rekombinations-Defizienz, die Analyse von Keimbahn-Mutationen oder somatischen Mutationen in BRCA 1/2 oder anderer Gene mit Einfluss auf den Mechanismus der Homologen Rekombination sowie die Expression von FR α .

In den letzten Jahren hat sich die wissenschaftliche Literatur verstärkt mit dem Zelloberflächen-Glykoprotein FR α befasst, welches durch das *FOLR1*-Gen kodiert wird. FR α 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 α . Allerdings wurden differenzielle Expressionsniveaus über verschiedene histologische Typen beobachtet; ein hohes Niveau (50 – 100 % FR α -positiver Zellen) weisen insbesondere Ovarialkarzinome mit *high-grade* serösem Histotyp auf [25-29].

In der wissenschaftlichen Literatur wird FR α 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 α -Rezeptorexpression aufwiesen [44; 45]. Weiterhin zeigten Kurosaki *et al.*, dass hohe Level von löslichem FR α signifikant mit einer kürzeren progressionsfreien Überlebenszeit sowohl bei frühen Stadien als auch bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom assoziiert sind [46].

Die Expression von FR α 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 α -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 α -Expression im Laufe der Tumorprogression und unter Chemotherapie nicht wesentlich verändert [25; 47; 48].

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 [37; 39]. *High-grade* Ovarialkarzinome sind mäßig bis schlecht differenzierte Ovarialkarzinome und treten in der Histologie am häufigsten auf (> 80 %) [33; 34].

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; 30].

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 gefolgt von einer 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; 49]. 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 homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) und/oder *BRCA 1/2*-Mutationen – eine Erhaltungstherapie mit dem Angiogenese-Hemmer Bevacizumab oder den Poly (ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren (PARPi) Olaparib oder Niraparib alleine oder in Kombination 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; 50]. 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, spricht man von platinempfindlicher Erkrankung. 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 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; 43]. Im Gegensatz dazu sind bei platinresistenten Rezidiven die verfügbaren 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 vor allem 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 beobachtet [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 [43]. Eine Therapie mit Bevacizumab kommt beim PROC gemäß des Anwendungsgebietes und entsprechend der Leitlinienempfehlungen nur für einzelne Patientinnen infrage, welche keine Kontraindikationen aufweisen (ausgewählte Beispiele sind Blutungsneigung oder Bluthochdruck die im vorliegenden Anwendungsgebiet häufige Komorbiditäten darstellen), die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen gegen vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) gerichtete Therapie erhalten haben und ist darüber hinaus mit zusätzlichen unerwünschten Ereignissen verbunden [51; 52].

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt als Behandlungsoptionen für das PROC die folgenden Monochemotherapien: Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin, 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; 53]. In Europa ist Gemcitabin als Monotherapie zur Behandlung des PROC nicht zugelassen, sondern nur als Teil einer Kombinationstherapie mit Carboplatin nach der platinbasierten Erstlinientherapie. Es gab bis zur Zulassung von MIRV seit mehr als zehn Jahren (seit 2014) keine Neuzulassung für das PROC [54-56].

Die AWMF-Leitlinie befindet sich derzeit in Überarbeitung; basierend auf der verfügbaren Konsultationsfassung sind aktuell keine Änderungen hinsichtlich der Behandlungsempfehlungen für Patientinnen in der hier gegenständlichen Indikation „Platin-resistentes Ovarialkarzinom“ zu erwarten.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von MIRV umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor eine bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. Der FR α -positive Tumorstatus ist gemäß Fachinformation definiert als Nachweis von ≥ 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 [57]. MIRV ist ein zielgerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das mit hoher Affinität an den FR α bindet und somit ein neuartiges Wirkprinzip für das Ovarialkarzinom darstellt. Bei FR α handelt es sich um ein Glykoprotein an der Zelloberfläche, das Folat bindet und in die Zelle schleust. Es wird hauptsächlich von malignen Tumorzellen exprimiert. Über 90 % der Ovarialkarzinom-Tumore exprimieren FR α , wobei 36 % der Tumore eine hohe FR α -Expression gemäß der in der Fachinformation vorgegebenen Methodik aufweisen [58; 59]. Dies macht FR α zu einem spezifischen und geeigneten Biomarker für die Behandlung des Ovarialkarzinoms.

Die Patientinnen der Zielpopulation sind bereits mit platinbasierter Chemotherapie therapiert und befinden sich in Rezidivsituation, d. h. eine platinhaltige Therapie stellt für diese Patientinnen keine Option mehr dar. Die verbleibenden 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 zehn Jahren konnte diesen Patientinnen keine relevante Therapieverbesserung angeboten werden, welche zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und Vermeidung schwerwiegender

Nebenwirkungen führte [5; 60-62]. Der medizinische Bedarf in dieser Indikation ist somit sehr hoch.

Mit MIRV steht nun Patientinnen mit FR α -positivem platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, erstmals seit 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 α 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). 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 Ansprechraten 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 verbunden. 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 [58].

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; 50]. Dies schließt die Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen mit ein, da zugelassene zytotoxische Behandlungslinien in der platinresistenten Behandlungssituation mit erheblichen Toxizitäten verbunden sind [10]. Patientinnen mit PROC weisen ein medianes Gesamtüberleben von 9 – 13 Monaten auf. Die objektive Ansprechraten mit den bisher verfügbaren nicht-

platinhaltigen Monochemotherapien ist gering und die Ansprechdauer kurz: 10 – 15 % der Patientinnen sprechen auf die Therapie an (objektive Gesamtansprechraten) und es werden kurze progressionsfreie Intervalle von nur ca. drei bis vier Monaten im Median beobachtet (siehe Tabelle 3-2) [4-6; 53]. Die für Patientinnen mit PROC verfügbaren empfohlenen nicht-platinbasierten Monochemotherapien weisen relevante Nebenwirkungen bei nur begrenztem Nutzen auf. Eine Kombinationstherapie mit dem anti-VEGF Antikörper Bevacizumab und einer Monochemotherapie erreicht zwar höhere objektive Ansprechraten und eine Steigerung des progressionsfreien Überleben im Vergleich zu einer Monochemotherapie, allerdings übertragen sich die Effekte nicht in eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens [4; 63]. Die Anwendung von Bevacizumab in Kombination beim PROC gemäß dem Anwendungsgebiet und unter Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen ist auf Patientinnen beschränkt, die keine Kontraindikationen aufweisen und bisher nicht mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor therapiert wurden. Darüber hinaus ist diese Kombinationstherapie mit zusätzlichen vaskulären oder gastrointestinalen Nebenwirkungsrisiken assoziiert, die die Anwendung bei einigen Patientinnen ausschließen [51; 52].

Therapeutischer Bedarf

Die Herausforderung, neue klinisch relevante Wirkstoffe für diese heterogene 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; 64-66].

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 Verringerung von Nebenwirkungen einschließt, bedarf es dringend neuer Behandlungsansätze [6; 11; 50]. 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 an das FR α -Molekül. 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) [67].

Bei FR α handelt es sich um ein Zelloberflächen-Glykoprotein, das Folat bindet und in die Zelle schleußt. Es wird hauptsächlich von malignen Tumorzellen exprimiert. Über 90 % der Ovarialkarzinom-Tumore exprimieren FR α [68], wobei 36 % der Tumore eine hohe FR α -Expression gem. der in der Fachinformation vorgegebenen Methodik aufweisen [59]. Notaro *et al.* zeigten, dass eine höhere FR α -Expression mit fortgeschrittenen FIGO-Stadien III und IV sowie mit dem serösen Subtyp assoziiert ist [69]. Dies macht FR α 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[®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epithelialem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben“ zugelassen [57]. 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 α ist ein von der Histologie unabhängiger und über verschiedene Entitäten hinweg exprimierter prädiktiver Biomarker für den Behandlungserfolg mit MIRV [26; 70; 71]. Insbesondere wurde das Level der Rezeptorexpression an der Zelloberfläche und die Anzahl dieser FR α hoch exprimierenden Zellen im Tumor als entscheidender Faktor für die Sensitivität gegenüber MIRV identifiziert. Zellen, die höhere FR α -Spiegel exprimieren, reagieren empfindlicher auf die zytotoxischen Effekte der MIRV-Exposition [72; 73]. Entsprechend erfolgt die Therapie mit MIRV nur bei Patientinnen mit bestätigter FR α -Positivität gemäß dem Schwellenwert der Fachinformation (≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung) [57]. Die Erkenntnis, dass die hohe Expression von FR α für die Wirksamkeit und Aktivität von MIRV entscheidend sind, ist von Bedeutung, da Patientinnen vorab für die Behandlung ausgewählt werden können, die voraussichtlich am meisten von der Behandlung profitieren werden. Bei Patientinnen mit rezidivierender Erkrankung kann die FR α -Positivität mithilfe eines standardisierten 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 α -Expression getestet wurde [72; 74].

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 α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem 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 bis 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 (24 % vs. 39 %

zu Monat 21, siehe Modul 4) 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 Gesamtansprechrates (Objective Response Rate; ORR). Unter MIRV war die Ansprechrates mehr als doppelt 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 eine spürbar geringere Symptomlast und trägt zu einer signifikant höheren Lebensqualität bei, etwa durch eine Verbesserung der emotionalen-, physischen-, sozialen- und Rollenfunktion sowie der verbesserten Einstellung bez. Krankheit/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 [75]. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (Preferred Term) als auch in der Symptomatik, gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire cancer module 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 unerwünschter Ereignisse (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 Wirksamkeitsdaten sowie das gut charakterisierte Sicherheitsprofil positionieren MIRV somit als neue Standardtherapie für Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem Ovarialkarzinom. MIRV zeigt im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie konsistente patientenrelevante Vorteile von erheblichem Ausmaß über alle Endpunktkategorien hinweg (siehe Modul 4). Erstmals seit Einführung der Chemotherapie für diese Indikation wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen.

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. 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 (z. B. 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 bzw. 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 Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Karzinome des Ovars repräsentieren fast ein Drittel aller bösartigen Neubildungen des weiblichen Genitales und zählen somit zu den häufigsten tödlichen gynäkologischen Krebserkrankungen. MIRV ist gemäß Fachinformation indiziert für erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben [57]. Im Folgenden wird die Anzahl der Patientinnen im Indikationsgebiet in mehreren Schritten hergeleitet. Zunächst wird die Anzahl der Patientinnen mit fortgeschrittenem *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom bestimmt. Hiervon wird die Anzahl der Patientinnen mit platinresistenter Erkrankung nach den einzelnen systemischen Behandlungslinien abgeleitet. In einem letzten Schritt wird der Anteil der Patientinnen mit FR α -positivem Tumor auf diese Population bezogen, um die Anzahl der Patientinnen im Indikationsgebiet zu errechnen.

Schritt 1: Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom

Die absolute Fallzahl in Deutschland im Jahr 2024 wurde prognostiziert auf 6.806 bis 6.822 Patientinnen für das Ovarialkarzinom, 632 bis 634 Patientinnen für das Tubenkarzinom und 234 bis 236 Patientinnen für das primäre Peritonealkarzinom. Diese Fallzahlen wurden einem vorherigen Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom zum Wirkstoff Rucaparib entnommen. Hierbei handelt es sich um eine Prognose für das Jahr 2024 basierend auf den Fallzahlen des RKI der Jahre 2010 bis 2019 der 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]) [76]. Die prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2024 wurde mit 20.658 angegeben. 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]. Es ergibt sich folglich eine Anzahl von 7.672 bis 7.692 Patientinnen (Tabelle 3-3).

Patientinnen unter 18 Jahren werden nicht vom Anwendungsgebiet eingeschlossen, da MIRV gemäß Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist [57]. Da das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn bei 68 Jahren liegt [20],

kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patientinnen unter 18 Jahren an den Fallzahlen nicht relevant ist. Daher wird auf eine Reduktion der Patientenzahlen verzichtet.

Tabelle 3-3: Inzidenz von Ovarial-, Tuben- und primärem Peritonealkarzinom in Deutschland^a

Diagnose	Anzahl
Ovarialkarzinom	6.806 - 6.822
Tubenkarzinom	632 - 634
Primäres Peritonealkarzinom	234 - 236
Summe Fallzahlen	7.672 - 7.692
a: Prognose für 2024 [76]	

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist eine schwerwiegende Erkrankung, die im Median innerhalb von ca. einem Jahr zum Tod führt (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher wird zur Herleitung der Zielpopulation die Inzidenz zugrunde gelegt.

Schritt 1a: Epitheliales Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom

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 [6; 30; 31; 77]. Dies resultiert in einer Spanne von 6.138 bis 7.308 Patientinnen in Herleitungsschritt 1a.

Schritt 1b: High-grade seröses epitheliales Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom

Der Anteil der *high-grade* serösen Histologie als häufigster Subtyp des epithelialen Ovarialkarzinoms wurde in verschiedenen vorherigen Nutzenbewertungsverfahren mit 80 % bis 86,6 % beschrieben [6; 33; 78-81]. Bezogen auf Schritt 1a resultiert daraus eine Spanne von 4.911 bis 6.329 Patientinnen in diesem Herleitungsschritt. 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 α -Expression aufweisen, unklar ist. Wie in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, gibt es in der Literatur Hinweise auf ein erhöhtes Expressionsniveau von FR α 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* seröse Tumoren könnte der Anteil für das platinresistente Ovarialkarzinom daher höher ausfallen. Hieraus ableitend ist nicht auszuschließen, dass für Schritt 1 eine Unterschätzung vorliegt, jedoch werden aufgrund mangels alternativer Daten die beschriebenen Anteile als Annäherung betrachtet.

Schritt 2: Platinresistentes Ovarialkarzinom nach ein bis drei systemischen Behandlungslinien

Die Entwicklung einer Platinresistenz beim fortgeschrittenen epithelialen 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; 43]. 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. Das Vorgehen ist in Abbildung 3-2 schematisch dargestellt.

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 platinsensitiver 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 platinsensitiver Erkrankung nach der Erstlinie ein dauerhaftes Ansprechen zeigt, erleben die meisten dieser Patientinnen ein Rezidiv. Ab dem ersten Rezidiv liegt selbst bei Vorliegen einer platinsensitiven Erkrankung kein kuratives Therapieziel mehr vor [4; 7]. Patientinnen mit platinsensitivem Rezidiv kommen in der Zweit- und Drittlinie grundsätzlich für eine weitere platinhaltige Therapie in Frage [4]. In Abhängigkeit von individuellen erkrankungsspezifischen und persönlichen Gründen erhält jedoch nur ein Teil dieser Patientinnen eine weitere platinhaltige Therapie. Dies wird in der Berechnung berücksichtigt, welche in Tabelle 3-4 dargelegt ist.

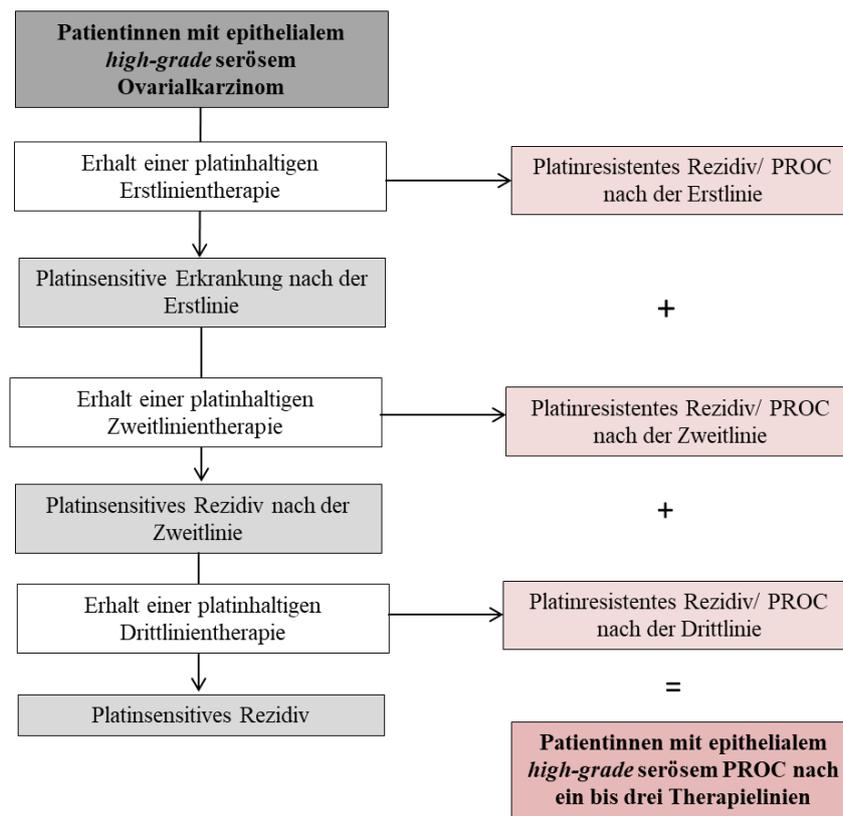


Abbildung 3-2: Schematische Herleitung der Fallzahlen der Patientinnen mit *high-grade* serösem epitheliale PROC nach ein bis drei systemischen Behandlungslinien

Quelle: Eigene Darstellung

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]. Wie in vorherigen Dossiers zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beschrieben, befindet sich der Großteil der Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium bei Neudiagnose [76; 78; 79]. Als Ausgangsbasis für Schritt 2 dient die in Schritt 1 hergeleitete Population des *high-grade* serösen epithelialen Ovarialkarzinoms. Seröse Karzinome werden meist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Dabei entfallen 80 % auf Stadium III und IV. Notaro *et al.* zeigen, dass eine höhere FR α -Expression mit fortgeschrittenen FIGO-Stadien III und IV assoziiert ist [69]. Nach erfolgreicher zytoreduktiver Chirurgie wird nahezu allen Patientinnen mit *high-grade* serösem Ovarialkarzinom die Durchführung einer Chemotherapie empfohlen [24]. 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 gegenständliche Anwendungsgebiet (erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben) übertragen lässt [77; 79; 81; 82].

Ausgehend von 4.911 bis 6.329 Patientinnen mit *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom ergibt sich somit eine Spanne von 4.857 bis 6.260 Patientinnen mit platinbasierter Erstlinienchemotherapie. Hiervon weisen 68,4 % - 85,4 % der Patientinnen einen platin sensitiven Tumor auf, d. h. sie erleben ein dauerhaftes Ansprechen oder ein Rezidiv nach mehr als sechs Monaten [78; 81; 83]. Im Umkehrschluss ergeben sich 14,6 % - 31,6 % der Patientinnen mit PROC nach der Erstlinie, entsprechend einer Anzahl von 710 bis 1.979 Patientinnen.

Tabelle 3-4: Anzahl der Patientinnen mit platinresistentem, *high-grade* serösem, epitheliale Ovarialkarzinom und ein bis drei systemischen Behandlungslinien

Parameter	Anteil (%)	Anzahl (n)
Fallzahlen Ovarial-, Tuben- und primäres Peritonealkarzinom ^{a,b}	-	7.672 - 7.692
Epitheliales Ovarialkarzinom ^c [6; 30; 31; 77]	80 - 95	6.138 - 7.308
<i>High-grade</i> seröses epitheliales Ovarialkarzinom [6; 33; 78-81]	80 – 86,6	4.911 - 6.329
Erhalt einer platinhaltigen Erstlinientherapie [77; 79; 81; 82]	98,9	4.857 - 6.260
Platinresistentes Rezidiv nach der Erstlinie ^d	14,6 - 31,6	710 - 1.979
Platinsensitive Erkrankung nach der Erstlinie (Ansprechen oder platinsensitives Rezidiv) [43; 77; 78; 81; 83]	68,4 – 85,4	3.323 - 5.347
Erhalt einer platinhaltigen Zweitlinientherapie [83-85]	64	2.127 - 3.423
Platinresistentes Rezidiv nach der Zweitlinie ^d	43,2	919 - 1.479
Platinsensitives Rezidiv nach der Zweitlinie [77; 78; 81; 86]	56,8	1.209 - 1.945
Erhalt einer weiteren platinhaltigen Therapie nach der Zweitlinie [78; 84; 87; 88]	30	363 - 584
Platinresistentes Rezidiv nach der Drittlinie ^d [77]	88	320 - 514
Summe Platinresistentes Rezidiv nach 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien		1.949 - 3.972
a: Prognose für 2024; 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		

Der Anteil an Patientinnen mit platinsensitiver Erkrankung, die aufgrund eines Rezidivs eine platinhaltige Zweitlinientherapie erhalten, wurde in verschiedenen vorherigen Nutzenbewertungsverfahren mit 64 % angegeben [83-85]. Bezogen auf 3.323 bis 5.347 Patientinnen mit platinsensitiver Erkrankung nach der Erstlinie ergibt sich eine Spanne von 2.127 bis 3.423 Patientinnen mit einer platinbasierten Zweitlinientherapie.

Nach Erhalt einer platinbasierten zweiten Therapielinie wird der Anteil an Patientinnen mit erneutem platinsensitivem Rezidiv als 56,8 % angegeben [77; 78; 81; 86], dies entspricht 1.209 bis 1.945 Patientinnen. Hieraus ergeben sich, wiederum im Umkehrschluss, 919 bis 1.479 Patientinnen (43,2 %) mit PROC nach der zweiten Therapielinie. In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren wurde ein Anteil von 30 % an Patientinnen berichtet, die nach einem platinsensitiven Rezidiv in der zweiten Therapielinie anschließend eine weitere platinhaltige Therapie erhalten [78; 84; 87; 88]. Hiervon entwickeln wiederum 88 % (320 bis 514 Patientinnen) ein platinresistentes Rezidiv [77]. Addiert man die Anzahl der Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv nach der ersten-, zweiten- und dritten Therapielinie, ergibt sich eine Spanne von 1.949 bis 3.972 Patientinnen mit PROC nach ein bis drei systemischen Behandlungslinien (Tabelle 3-4).

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 [24; 58; 89]. Die Mehrheit der anfangs platinsensitiven Patientinnen wird nach mehreren Rückfällen mit zunehmend kürzerem progressionsfreiem Überleben eine sekundäre Platinresistenz entwickeln [90].

Schritt 3: FR α -Positivität

Gemäß Fachinformation wird MIRV nur bei Patientinnen mit FR α -positivem Tumor angewendet. Dies ist definiert als Nachweis von ≥ 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 [57]. Bei epithelialen Ovarialkarzinomen wird ein Anteil der FR α -Positivität gemäß Fachinformation von 36 % beschrieben [58]. Bezogen auf die im vorherigen Schritt ermittelten 1.949 bis 3.972 Patientinnen ergibt sich eine Spanne von 702 bis 1.430 Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom mit ein bis drei systemischen Behandlungslinien (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Anzahl der Patientinnen mit FR α -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 %	1.949 - 3.972
Patientinnen mit FRα-positivem , platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarialkarzinom und 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien [58]	36	702 - 1.430

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Tabelle 3-6: Prognose der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von 2024 bis 2029

	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Weibliche Bevölkerung in Deutschland in 1.000 ^a [91]	43.001	43.076	43.142	43.197	43.241	43.273
Weibliche GKV-Versicherte in Deutschland, Anteil (%) ^b [91; 92]	89,59	89,59	89,59	89,59	89,59	89,59
Patientinnen mit platinresistentem, FRα-positivem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarialkarzinom mit 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien in Deutschland						
Untere Spanne, Anteil an weiblicher Bevölkerung (%) ^c	0,0016	0,0016	0,0016	0,0016	0,0016	0,0016
Obere Spanne, Anteil an weiblicher Bevölkerung (%) ^c	0,0033	0,0033	0,0033	0,0033	0,0033	0,0033
Untere Spanne, Anzahl	702	704	705	706	706	707
Obere Spanne, Anzahl	1.430	1.433	1.435	1.437	1.438	1.440
Untere Spanne, GKV-versichert	629	631	632	633	633	634
Obere Spanne, GKV-versichert	1.282	1.284	1.286	1.288	1.289	1.291
a: Prognose unter Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W); b: Berechnet anhand der weiblichen Bevölkerung und der weiblichen GKV-Versicherten für das Jahr 2023, für die Folgejahre als gleichbleibend angenommen; c: als konstant angenommen						

Die Prognose wurde auf Basis der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland des statistischen Bundesamts (Destatis) unter Annahme einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W) erstellt [91]. Der prozentuale Anteil der weiblichen GKV-Versicherten an der weiblichen

Bevölkerung in Deutschland wurde bezogen auf das Jahr 2023 errechnet, da zum jetzigen Zeitpunkt nur für das Jahr 2023 Daten zur Anzahl der GKV-Versicherten vorliegen [92]. In 2023 ergab sich bei 38.451.022 weiblichen GKV-Versicherten [92] und 42.919.000 Einwohnerinnen [91] ein Anteil von 89,59 %. Dieser 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 3-6).

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 aufgrund eines höheren Durchschnittsalters in der Gesamtbevölkerung und einem Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn von 68 Jahren ist als mögliche langfristige Entwicklung zu sehen, die jedoch in den nächsten fünf Jahren höchstwahrscheinlich keinen Einfluss auf die Patientenzahlen haben wird [20]. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich die Fallzahl in der Zielpopulation pro Jahr in den nächsten fünf Jahren nicht wesentlich verändert.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE®)	702 - 1.430 Patientinnen pro Jahr	629 - 1.282 Patientinnen pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Anzahl der in der GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation basiert auf der im Abschnitt 3.2.3 berechneten Anzahl der Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben (Tabelle 3-8) [93]. Diese wurde bezogen auf das Jahr 2024 in Deutschland berechnet. Für die Berechnung des prozentualen Anteiles der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung wurde die Anzahl der weiblichen GKV-Versicherten und die Anzahl der Einwohnerinnen in Deutschland im Jahr 2023 verwendet, da zum jetzigen Zeitpunkt nur für das Jahr 2023 Daten zur Anzahl der GKV-Versicherten vorliegen [92]. Bei 38.451.022 weiblichen GKV-Versicherten und 42.919.000 Einwohnerinnen ergab sich ein Anteil von 89,59 % für das Jahr 2023 [91; 92]. Dieser wurde für die Folgejahre als konstant angenommen. Hieraus ergibt sich eine Spanne von 629 bis 1.282 GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation pro Jahr.

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation

Population	Untere Spanne	Obere Spanne
Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	702	1.430
Anteil der weiblichen GKV-Versicherten in Deutschland ^b [91; 92]: 89,59 %		
GKV-versicherte Patientinnen mit FR α -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: Bezogen auf das Jahr 2024; b: Berechnet anhand der weiblichen Bevölkerung und der weiblichen GKV-Versicherten für das Jahr 2023, für die Folgejahre als gleichbleibend angenommen		

Da MIRV das erste Medikament für die Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms ist, das im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet wird, ist es nicht

möglich, die hier dargestellte Berechnung der Zielpopulation gegenüber vorherigen Verfahren zu kontextualisieren bzw. die hier berechnete Zielpopulationsgröße im Vergleich zu vorherigen Annahmen zu bestätigen oder gegenüberzustellen. Die einzelnen Herleitungsschritte für die Anteile platinresistenter Patientinnen wurden, wenn möglich, auf der Methodik vorheriger Nutzenbewertungsverfahren für die platin-sensitive Erkrankung basiert (Umkehrschlüsse).

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 ggf. 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 α -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

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 3.2.2 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 3.2.2 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 bzw. 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 (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. 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 bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. 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 [91; 92].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Cobb, L. P., Gaillard, S., Wang, Y., Shih Ie, M. & Secord, A. A. 2015. Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. *Gynecol Oncol Res Pract*, 2, 1.
2. Grant, D. J., Moorman, P. G., Akushevich, L., Palmieri, R. T., Bentley, R. C. & Schildkraut, J. M. 2010. Primary peritoneal and ovarian cancers: an epidemiological comparative analysis. *Cancer Causes Control*, 21, 991-8.

3. 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. *Int J Mol Sci*, 14, 13687-703.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V & Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2024 2024. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren.
5. Lheureux, S., Braunstein, M. & Oza, A. M. 2019. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*, 69, 280-304.
6. Ledermann, J. A., Raja, F. A., Fotopoulou, C., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N., Sessa, C. & Group, E. G. W. 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 24 Suppl 6, vi24-32.
7. 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.
8. Gaillard, S., Oaknin, A., Ray-Coquard, I., Vergote, I., Scambia, G., Colombo, N., Fernandez, C., Alfaro, V., Kahatt, C., Nieto, A., Zeaiter, A., Aracil, M., Vidal, L., Pardo-Burdalo, B., Papai, Z., Kristeleit, R., O'Malley, D. M., Benjamin, I., Pautier, P. & Lorusso, D. 2021. 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*, 163, 237-45.
9. Pujade-Lauraine, E., Banerjee, S. & Pignata, S. 2019. Management of Platinum-Resistant, Relapsed Epithelial Ovarian Cancer and New Drug Perspectives. *J Clin Oncol*, 37, 2437-48.
10. Pujade-Lauraine, E., Hilpert, F., Weber, B., Reuss, A., Poveda, A., Kristensen, G., Sorio, R., Vergote, I., Witteveen, P., Bamias, A., Pereira, D., Wimberger, P., Oaknin, A., Mirza, M. R., Follana, P., Bollag, D. & Ray-Coquard, I. 2014. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32, 1302-8.
11. Luvero, D., Milani, A. & Ledermann, J. A. 2014. Treatment options in recurrent ovarian cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*, 6, 229-39.
12. Davis, A., Tinker, A. V. & Friedlander, M. 2014. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol*, 133, 624-31.
13. Campbell, R., Costa, D. S. J., Stockler, M. R., Lee, Y. C., Ledermann, J. A., Berton, D., Sehouli, J., Roncolato, F. T., Connell, R. O., Okamoto, A., Bryce, J., Oza, A. M., Avall-Lundqvist, E., Berek, J. S., Lanceley, A., Joly, F., Hilpert, F., Feeney, A., Kaminsky, M. C., Diamante, K., Friedlander, M. L., King, M. T. & Group, G. S. B. 2022. Measure of Ovarian Symptoms and Treatment concerns (MOST) indexes and their associations

- with health-related quality of life in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 166, 254-62.
14. Colombo, N., Lorusso, D. & Scollo, P. 2017. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer*, 27, 1134-40.
 15. Ferrell, B., Ervin, K., Smith, S., Marek, T. & Melancon, C. 2002. Family perspectives of ovarian cancer. *Cancer Pract*, 10, 269-76.
 16. Lee, Y. C., King, M. T., O'Connell, R. L., Lanceley, A., Joly, F., Hilpert, F., Davis, A., Roncolato, F. T., Okamoto, A., Bryce, J., Donnellan, P., Oza, A. M., Avall-Lundqvist, E., Berek, J. S., Ledermann, J. A., Berton, D., Sehouli, J., Feeney, A., Kaminsky, M. C., Diamante, K., Stockler, M. R., Friedlander, M. L. & Group, G. S. B. 2022. Symptom burden and quality of life with chemotherapy for recurrent ovarian cancer: the Gynecologic Cancer InterGroup-Symptom Benefit Study. *Int J Gynecol Cancer*, 32, 761-8.
 17. Mersana Therapeutics, I. 2023. *Trial in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer and Strategic Reprioritization [press release]* [Online]. Verfügbar unter: <https://ir.mersana.com/news-releases/news-release-details/mersana-therapeutics-announces-topline-data-uplift-clinical> [Zugriff am 24.09.2024].
 18. European Medicines Agency (EMA) 2022. *EMA recommends restricting use of cancer medicine Rubraca*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-restricting-use-cancer-medicine-rubraca> [Zugriff am 16.10.2024].
 19. Sambasivan, S. 2022. Epithelial ovarian cancer: Review article. *Cancer Treat Res Commun*, 33, 100629.
 20. Robert-Koch-Institut 2023. Krebs in Deutschland für 2019/2020.
 21. Friedenreich, C. M., Ryder-Burbidge, C. & McNeil, J. 2021. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*, 15, 790-800.
 22. Budiana, I. N. G., Angelina, M. & Pemayun, T. G. A. 2019. Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 20, 47-54.
 23. Rebbeck, T. R., Kauff, N. D. & Domchek, S. M. 2009. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 101, 80-7.
 24. Lisio, M. A., Fu, L., Goyeneche, A., Gao, Z. H. & Telleria, C. 2019. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci*, 20.

25. 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. *Gynecol Oncol*, 108, 619-26.
26. Bax, H. J., Chauhan, J., Stavraka, C., Santaolalla, A., Osborn, G., Khiabany, A., Grandits, M., Lopez-Abente, J., Palhares, L., Chan Wah Hak, C., Robinson, A., Pope, A., Woodman, N., Naceur-Lombardelli, C., Malas, S., Coumbe, J. E. M., Nakamura, M., Laddach, R., Mele, S., Crescioli, S., Black, A. M., Lombardi, S., Canevari, S., Figini, M., Sayasneh, A., Tsoka, S., FitzGerald, K., Gillett, C., Pinder, S., Van Hemelrijck, M., Kristeleit, R., Ghosh, S., Montes, A., Spicer, J., Karagiannis, S. N. & Josephs, D. H. 2023. Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes. *Br J Cancer*, 128, 342-53.
27. 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 Med*, 8, 920-7.
28. Basal, E., Eghbali-Fatourehchi, G. Z., Kalli, K. R., Hartmann, L. C., Goodman, K. M., Goode, E. L., Kamen, B. A., Low, P. S. & Knutson, K. L. 2009. Functional folate receptor alpha is elevated in the blood of ovarian cancer patients. *PLoS One*, 4, e6292.
29. Cheung, A., Bax, H. J., Josephs, D. H., Ilieva, K. M., Pellizzari, G., Opzoomer, J., Bloomfield, J., Fittall, M., Grigoriadis, A., Figini, M., Canevari, S., Spicer, J. F., Tutt, A. N. & Karagiannis, S. N. 2016. Targeting folate receptor alpha for cancer treatment. *Oncotarget*, 7, 52553-74.
30. Desai, A., Xu, J., Aysola, K., Qin, Y., Okoli, C., Hariprasad, R., Chinemerem, U., Gates, C., Reddy, A., Danner, O., Franklin, G., Ngozi, A., Cantuaria, G., Singh, K., Grizzle, W., Landen, C., Partridge, E. E., Rice, V. M., Reddy, E. S. & Rao, V. N. 2014. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med*, 3, 1-8.
31. Prat, J. 2012. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch*, 460, 237-49.
32. Gaona-Luviano, P., Medina-Gaona, L. A. & Magaña-Pérez, K. 2020. Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese clinical oncology*, 9, 47.
33. Friedrich, M., Friedrich, D., Kraft, C. & Rogmans, C. 2021. Multimodal Treatment of Primary Advanced Ovarian Cancer. *Anticancer Res*, 41, 3253-60.
34. Zwimpfer, T. A., Tal, O., Geissler, F., Coelho, R., Rimmer, N., Jacob, F. & Heinzelmann-Schwarz, V. 2023. Low grade serous ovarian cancer - A rare disease with increasing therapeutic options. *Cancer Treat Rev*, 112, 102497.
35. Berek, J. S., Renz, M., Kehoe, S., Kumar, L. & Friedlander, M. 2021. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*, 155 Suppl 1, 61-85.
36. Meinhold-Heerlein, I., Fotopoulou, C., Harter, P., Kurzeder, C., Mustea, A., Wimberger, P., Hauptmann, S., Sehouli, J. & Kommission Ovar of the, A. G. O. 2015.

- Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 75, 1021-7.
37. Ezzati, M., Abdullah, A., Shariftabrizi, A., Hou, J., Kopf, M., Stedman, J. K., Samuelson, R. & Shahabi, S. 2014. Recent Advancements in Prognostic Factors of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Int Sch Res Notices*, 2014, 953509.
 38. Fortner, R. T., Trewin-Nybraten, C. B., Paulsen, T. & Langseth, H. 2023. Characterization of ovarian cancer survival by histotype and stage: A nationwide study in Norway. *Int J Cancer*, 153, 969-78.
 39. Liu, S., Wu, M. & Wang, F. 2021. Research Progress in Prognostic Factors and Biomarkers of Ovarian Cancer. *J Cancer*, 12, 3976-96.
 40. Colombo, N., Sessa, C., du Bois, A., Ledermann, J., McCluggage, W. G., McNeish, I., Morice, P., Pignata, S., Ray-Coquard, I., Vergote, I., Baert, T., Belaroussi, I., Dashora, A., Olbrecht, S., Planchamp, F. & Querleu, D. 2019. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent diseasedagger. *Ann Oncol*, 30, 672-705.
 41. Greer, A., Gockley, A., Manning-Geist, B., Melamed, A., Sisodia, R. C., Berkowitz, R., Horowitz, N., Del Carmen, M., Growdon, W. B. & Worley, M., Jr. 2021. Impact of residual disease at interval debulking surgery on platinum resistance and patterns of recurrence for advanced-stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 31, 1341-7.
 42. St Laurent, J. & Liu, J. F. 2024. Treatment Approaches for Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*, 42, 127-33.
 43. Hanker, L. C., Loibl, S., Burchardi, N., Pfisterer, J., Meier, W., Pujade-Lauraine, E., Ray-Coquard, I., Sehouli, J., Harter, P., du Bois, A., Ago & group, G. s. 2012. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol*, 23, 2605-12.
 44. 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 (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*, 147, 402-7.
 45. Toffoli, G., Russo, A., Gallo, A., Cernigoi, C., Miotti, S., Sorio, R., Tumolo, S. & Boiocchi, M. 1998. Expression of folate binding protein as a prognostic factor for response to platinum-containing chemotherapy and survival in human ovarian cancer. *Int J Cancer*, 79, 121-6.
 46. Kurosaki, A., Hasegawa, K., Kato, T., Abe, K., Hanaoka, T., Miyara, A., O'Shannessy, D. J., Somers, E. B., Yasuda, M., Sekino, T. & Fujiwara, K. 2016. Serum folate receptor

- alpha as a biomarker for ovarian cancer: Implications for diagnosis, prognosis and predicting its local tumor expression. *Int J Cancer*, 138, 1994-2002.
47. 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. *Cell Oncol (Dordr)*, 35, 9-18.
 48. 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. *Gynecol Oncol*, 130, 192-9.
 49. du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I. & Pfisterer, J. 2009. 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*, 115, 1234-44.
 50. van Zyl, B., Tang, D. & Bowden, N. A. 2018. Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer: what can we use to improve treatment. *Endocr Relat Cancer*, 25, R303-R18.
 51. Roche Pharma AG 2022. Fachinformation Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Dezember 2022).
 52. Cannistra, S. A., Matulonis, U. A., Penson, R. T., Hambleton, J., Dupont, J., Mackey, H., Douglas, J., Burger, R. A., Armstrong, D., Wenham, R. & McGuire, W. 2007. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*, 25, 5180-6.
 53. Gonzalez-Martin, 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. *Ann Oncol*, 34, 833-48.
 54. European Medicines Agency (EMA) 2023. EPAR Product Information (Annex I) HYCAMTIN.
 55. European Medicines Agency (EMA) 2023. EPAR Product Information (Annex I) Caelyx.
 56. Hospira Deutschland GmbH 2011. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2011).
 57. European Medicines Agency (EMA) 2024. EPAR Product Information Elahere.
 58. 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. *J Clin Oncol*, 41, 2436-45.
59. James, R. L., Sisserson, T., Cai, Z., Dumas, M. E., Inge, L. J., Ranger-Moore, J., Mason, A., Sloss, C. M. & McArthur, K. 2024. Development of an FR α Companion Diagnostic Immunohistochemical Assay for Mirvetuximab Soravtansine. *Archives of pathology & laboratory medicine*.
60. American Society of Clinical Oncology 2024. *Cancer Progress Timeline* [Online]. Verfügbar unter: <https://society.asco.org/news-initiatives/cancer-progress-timeline/ovarian-cancer> [Zugriff am 16.10.2024].
61. Eskander, R. N., Moore, K. N., Monk, B. J., Herzog, T. J., Annunziata, C. M., O'Malley, D. M. & Coleman, R. L. 2023. Overcoming the challenges of drug development in platinum-resistant ovarian cancer. *Front Oncol*, 13, 1258228.
62. Manzano, A. & Ocana, A. 2020. Antibody-Drug Conjugates: A Promising Novel Therapy for the Treatment of Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*, 12.
63. Richardson, D. L., Eskander, R. N. & O'Malley, D. M. 2023. Advances in Ovarian Cancer Care and Unmet Treatment Needs for Patients With Platinum Resistance: A Narrative Review. *JAMA Oncol*, 9, 851-9.
64. Aravive Inc. 2023. *Aravive Announces Top-Line Results from Phase 3 AXLerate-OC Study of Batiraxcept in Platinum-Resistant Ovarian Cancer [press release]* [Online]. 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/> [Zugriff am 16.10.2024].
65. Novocure 2023. *Novocure Provides Update on Phase 3 ENGOT-ov50 / GOG-3029 / INNOVATE-3 Trial Evaluating Tumor Treating Fields Therapy in Platinum-resistant Ovarian Cancer [press release]* [Online]. 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/> [Zugriff am 16.10.2024].
66. Pujade-Lauraine, E., Fujiwara, K., Ledermann, J. A., Oza, A. M., Kristeleit, R., Ray-Coquard, I. L., Richardson, G. E., Sessa, C., Yonemori, K., Banerjee, S., Leary, A., Tinker, A. V., Jung, K. H., Madry, R., Park, S. Y., Anderson, C. K., Zohren, F., Stewart, R. A., Wei, C., Dychter, S. S. & Monk, B. J. 2021. 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*, 22, 1034-46.
67. Feroz, B., Marth, C. & Zeimet, A. G. 2024. Antibody–drug conjugates in ovarian cancer. *memo - Magazine of European Medical Oncology*.

68. Markert, S., Lassmann, S., Gabriel, B., Klar, M., Werner, M., Gitsch, G., Kratz, F. & Hasenburg, A. 2008. Alpha-folate receptor expression in epithelial ovarian carcinoma and non-neoplastic ovarian tissue. *Anticancer Res*, 28, 3567-72.
69. Notaro, S., Reimer, D., Fiegl, H., Schmid, G., Wiedemair, A., Rossler, J., Marth, C. & Zeimet, A. G. 2016. 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*, 16, 589.
70. Ledermann, J. A., Canevari, S. & Thigpen, T. 2015. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann Oncol*, 26, 2034-43.
71. Ruf, K. & Hasler-Strub, U. 2020. Folate Receptor α : A New Target for an Old Enemy? *healthbook TIMES Oncology Hematology*.
72. 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 (FRalpha)-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Exhibits Potent Targeted Antitumor Activity against FRalpha-Expressing Tumors. *Mol Cancer Ther*, 14, 1605-13.
73. 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. *Ann Oncol*, 32, 757-65.
74. Moore, K. N., Borghaei, H., O'Malley, D. M., Jeong, W., Seward, S. M., Bauer, T. M., Perez, R. P., Matulonis, U. A., Running, K. L., Zhang, X., Ponte, J. F., Ruiz-Soto, R. & Birrer, M. J. 2017. Phase 1 dose-escalation study of mirvetuximab soravtansine (IMGN853), a folate receptor alpha-targeting antibody-drug conjugate, in patients with solid tumors. *Cancer*, 123, 3080-7.
75. Oskay-Özcelik, G., Alavi, S., Richter, R., Keller, M., Chekerov, R., Cecere, S. C., Cormio, G., Joly, F., Kurtz, J. E., du Bois, A., Maciejewski, M., Jedryka, M., Vergote, I., Van Nieuwenhuysen, E., Casado, A., Mendiola, C., Achimas-Cadariu, P., Vlad, C., Reimer, D., Zeimet, A. G., Friedlander, M. & Sehouli, J. 2018. 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*, 29, 910-6.
76. pharmaand GmbH 2023. 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) - Rucaparib (Rubraca®).

77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung): Niraparib (Ovarialkarzinom).
78. TESARO Bio Germany GmbH 2017. 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) - Niraparib (Zejula®).
79. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2020. Modul 3 A - Erstlinien-Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms - Niraparib (Zejula)
80. Harter, P., Pfisterer, J., Hilpert, F., Sehouli, J., Lamparter, C., Kerkmann, M. & du Bois, A. 2020. Therapiequalität des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms in Deutschland. *Der Frauenarzt*, 61, 182-8.
81. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2021. Modul 3 A - Erhaltungstherapie des rezidivierten, platin-sensiblen Ovarialkarzinoms - Niraparib (Zejula).
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Niraparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung).
83. Clovis Oncology Germany GmbH 2019. Modul 3A - Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale 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 - Rucaparib (Rubraca®)
84. AstraZeneca GmbH 2015. 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) - Olaparib (Lynparza™).
85. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Niraparib (Ovarialkarzinom).
86. TESARO Bio Germany GmbH 2019. 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 - Niraparib (Zejula®).
87. Clovis Oncology Germany GmbH 2019. Modul 3B - Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem,

- high-grade epitheliales Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in Remission sind (vollständig oder partiell) - Rucaparib (Rubraca®).
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Rucaparib (Ovarialkarzinom; Erhaltungstherapie)
 89. Lokadasan, R., James, F. V., Narayanan, G. & Prabhakaran, P. K. 2016. Targeted agents in epithelial ovarian cancer: review on emerging therapies and future developments. *Ecancermedicalsecience*, 10, 626.
 90. Havasi, A., Cainap, S. S., Havasi, A. T. & Cainap, C. 2023. Ovarian Cancer-Insights into Platinum Resistance and Overcoming It. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 59.
 91. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2) [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=1&levelid=1674643512181&downloadname=12421-0002#abreadcrumb> [Zugriff am 04.10.2024].
 92. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2023.
 93. AbbVie Deutschland GmbH 2024. Berechnung der Anzahl der Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliales Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. 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 bzw. 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, z. B. 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, z. B. 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, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epithelialem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom und 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien	In Zyklen: 1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> 9,3 ^a Zyklen	1 Tag
			<u>Gemäß Fachinformation:</u> 17,4 ^b Zyklen	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nicht zutreffend ^c				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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).</p> <p>b: 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.</p> <p>c: 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 den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>Quelle: [1]</p>				

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

Gemäß der Fachinformation ist MIRV zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epithelialem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, indiziert [1].

MIRV wird als kontinuierliche Behandlung an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität verabreicht [1]. Die Behandlungsdauer ist somit patientenindividuell unterschiedlich.

Anzunehmende durchschnittliche Behandlungsdauer

Basierend auf den Erfahrungen aus dem klinischen Entwicklungsprogramm der Studien MIRASOL und FORWARD 1 liegen die durchschnittlichen Behandlungszyklen pro Patientin im vorliegenden Anwendungsgebiet regelhaft unter einem Jahr. In den Studien erhielten die Patientinnen MIRV durchschnittlich über eine Dauer von 9,3 Zyklen à 21 Tage (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.2.1).

Behandlungsdauer gemäß Fachinformation

Laut Fachinformation ist die Behandlungsdauer mit MIRV entweder durch Krankheitsprogression oder das Auftreten einer inakzeptablen Toxizität begrenzt [1]. Somit ist die Behandlungsdauer nicht auf eine bestimmte Anzahl an Zyklen begrenzt. Gemäß Modulvorlage des G-BA ergibt sich bei Betrachtung von einem Jahr mit jeweils 21-Tage-Zyklen eine Therapiedauer von 17,4 Zyklen pro Jahr.

In Tabelle 3-10 wird sowohl die Anzahl an durchschnittlichen Behandlungszyklen mit MIRV basierend auf der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie die Behandlungsdauer gemäß Fachinformation dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom und 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien	In Zyklen: 1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> 9,3 ^a Tage <u>Gemäß Fachinformation:</u> 17,4 ^b Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Nicht zutreffend ^c			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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).</p> <p>b: 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.</p> <p>c: 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 den für die Zulassung begründenden Studien beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Für die Bedeutung von Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>Quelle: [1]</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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.

Tabelle 3-12: 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 (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FRa-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom und 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> 9,3 ^a Tage	372 mg ^c (6 mg/kg) entspricht je 4 Durchstechflaschen à 100 mg	9,3 x 4 x 100 mg = 3.720 mg
		<u>Gemäß Fachinformation:</u> 17,4 ^b Tage	372 mg ^c (6 mg/kg) entspricht je 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 x 4 x 100 mg = 6.960 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nicht zutreffend ^d				
<p>a: 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).</p> <p>b: 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.</p> <p>c: Mirvetuximab-Soravtansin Verbrauch wird auf Basis des angepassten Idealkörpergewichts der Patientinnen ermittelt ($AIBW = IBW [kg] + 0,4 \times (\text{tatsächliches Körpergewicht [kg]} - IBW)$ wobei IBW sich herleitet aus $0,9 \times \text{Körpergröße [cm]} - 92$).</p> <p>d: 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.</p> <p>Quelle: [1]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die empfohlene Dosis von MIRV beträgt gemäß der Fachinformation 6 mg/kg angepasstes Idealkörpergewicht (AIBW) als intravenöse Infusion in einer 5 % Glukoselösung [1]. Die Verwendung des AIBW reduziert die Variabilität zwischen Patientinnen mit Unter- und Übergewicht. Das AIBW wird mit Hilfe des Idealkörpergewicht (IBW) wie folgt berechnet:

$$AIBW = \text{Ideales Körpergewicht (IBW [kg])} + 0,4 \times (\text{tatsächliches Körpergewicht [kg]} - IBW)$$

$$IBW = 0,9 \times \text{Körpergröße [cm]} - 92$$

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin für Arzneimittel, bei denen eine individuelle Dosierung anhand des Körpergewichts 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 [2; 3], werden für die nachfolgenden Kostenberechnungen des Ovarialkarzinoms als Erkrankung der weiblichen Fortpflanzungsorgane die durchschnittliche Körpergröße und das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Frau von 165,8 cm und 69,2 kg aus den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2021 herangezogen [4]. Die Berechnung des dazugehörigen AIBW und der dazu entsprechenden MIRV Dosis befindet sich in Tabelle 3-13.

Tabelle 3-13: Berechnung des angepassten Idealkörpergewichts auf Basis der durchschnittlichen Körpermaße einer erwachsenen Frau

Bezeichnung der Berechnung	Berechnung
Idealkörpergewicht (IBW)	$0,9 \times \text{Körpergröße [165,8 cm]} - 92 = 57,2 \text{ kg}$
angepasstes Idealkörpergewicht (AIBW)	$IBW [57,2 \text{ kg}] + 0,4 \times (\text{KG [69,2 kg]} - IBW [57,2 \text{ kg}]) = 62,0 \text{ kg}$
Mirvetuximab-Soravtansin Dosis	$AIBW [62,0 \text{ kg}] \times 6 \text{ mg/kg} = 372 \text{ mg}$
Quelle: [1; 4]	

Basierend auf der Herleitung in Tabelle 3-13 liegt die Dosis bei 372 mg MIRV pro Gabe [4]. Bei der Berechnung des Verbrauchs wurde davon ausgegangen, dass angebrochene Einheiten nicht weiterverwendet werden können. Für jeden Behandlungstag sind somit vier Packungen mit je 100 mg pro Vial anzusetzen [1].

Bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 9,3 Zyklen ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patientin von 3.720 mg ($4 \times 100 \text{ mg} \times 9,3 \text{ Zyklen} = 3.720 \text{ mg}$). Betrachtet man die maximale Behandlungsdauer pro Jahr gemäß Fachinformation ergibt sich ein Jahresverbrauch pro Patientin von 6.960 mg ($4 \times 100 \text{ mg} \times 17,4 \text{ Zyklen} = 6.960 \text{ mg}$).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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. 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirvetuximab-Soravtansin	5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	PZN: 19448080	3.734,76 €	3.522,76 € (3.734,76 € - 210,00 € - 2,00 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nicht zutreffend ^b				
a: Kosten abzüglich gesetzlich anfallender Abschläge gemäß § 130a SGB V und Apothekenrabatt gemäß § 130 SGB V 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. Quelle: [1; 5]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben für MIRV basieren auf firmeninternen Angaben von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und werden zum 15.12.2024 in der Lauer-Taxe veröffentlicht.

Zur Berechnung der Kosten wurde der Apothekenabgabepreis gemäß der Arzneimittelpreisverordnung herangezogen [6]. Aus GKV-Perspektive wurden der Apothekenabschlag von 2,00 € 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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der

notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 zusätzlicher 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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit Folatezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u>		
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	9,3 ^a
		Prämedikation mit 10 mg i.v. Dexamethason	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	9,3 ^a
		Prämedikation mit 25 – 50 mg p.o. oder i.v. Diphenhydramine	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	9,3 ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
	primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	Prämedikation mit 325 – 650 mg p.o. oder i.v. Acetaminophen oder Paracetamol	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	9,3 ^a	
		Prämedikation mit 5-HT3 Serotonin Rezeptorantagonisten p.o. oder i.v. (oder Äquivalent)	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	9,3 ^a	
		Voruntersuchung durch augenärztliche Grundversorgung	einmalig	1	
		<u>Gemäß Fachinformation:</u>			
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 ^b	
		Prämedikation mit 10 mg i.v. Dexamethason	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 ^b	
		Prämedikation mit 25 – 50 mg p.o. oder i.v. Diphenhydramine	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 ^b	
		Prämedikation mit 325 – 650 mg p.o. oder i.v. Acetaminophen oder Paracetamol	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 ^b	
		Prämedikation mit 5-HT3 Serotonin Rezeptorantagonisten p.o. oder i.v. (oder Äquivalent)	Einmal pro applikationsfertige Zubereitung	17,4 ^b	
	Voruntersuchung durch augenärztliche Grundversorgung	einmalig	1		
Zweckmäßige Vergleichstherapien:					
Nicht zutreffend ^c					
<p>a: 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).</p> <p>b: 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.</p> <p>c: 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.</p> <p>Quelle: [1; 7; 8]</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 wurde die Fachinformation zu MIRV sowie die Hilfstaxe und der Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog herangezogen [1; 7; 8]. Es werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patientinnen erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen 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 Fachinformation sind zu berücksichtigen:

Nachweis oder Ausschluss des FR α -Status bzw. FR α -positiver Expression gemäß Fachinformation

Gemäß Fachinformation müssen die Patientinnen einen FR α -positiven Tumorstatus dokumentiert haben, definiert gemäß Fachinformation als ein Score von ≥ 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 (siehe Abschnitt 3.5).

Augenärztliche Leistungen

Aufgrund des Risikos okulärer Nebenwirkungen ist vor dem Beginn der MIRV Therapie eine augenärztliche Untersuchung erforderlich. Es soll eine ophthalmologische Untersuchung, einschließlich einer Bestimmung der Sehstärke sowie Spaltlampenmikroskopie, erfolgen.

Herstellung einer parenteralen Lösung

MIRV ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches i.v. verabreicht wird. Somit muss bei jeder Behandlung mit MIRV eine Infusionslösung hergestellt werden. Da die Herstellung einer parenteralen MIRV-Lösung analog zu der Herstellung einer Lösung mit einem monoklonalen Antikörper (AK) erfolgt, ist diese in gleichem Maße abrechnungsfähig und ergibt sich gemäß „Hilfstaxe für Apotheken“ [5].

Prämedikation

Gemäß Fachinformation ist zur Reduktion infusionsbedingter Reaktionen, Übelkeit und Erbrechen vor jeder Verabreichung von MIRV, die in Tabelle 3-16 dargestellte Prämedikation aus Kortikosteroiden, Antihistaminika, Antipyretika sowie Antiemetika zu geben. In der Fachinformation wird die Prämedikation mit Antiemetika nicht weiter konkretisiert, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.

Tabelle 3-16: Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten im Rahmen einer Therapie mit Mirvetuximab-Soravtansin gemäß Fachinformation

Arzneimittel	Dosis	Anwendung vor Mirvetuximab-Soravtansin
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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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
Mirvetuximab-Soravtansin	
Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	100,00 €
Augenärztliche Leistung:	15,10 € ^a
o Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM-Ziffern 06211)	13,96 €
oder	16,23 €
o Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM-Ziffern 06212)	
Prämedikation mit Kortikosteroid: Dexamethason (10 mg i.v.)	2,98 € ^b
Prämedikation mit Antihistaminikum: Diphenhydramin (25 mg bis 50 mg i.v. oder p.o.)	0,13 € - 0,18 € ^b
Prämedikation mit Antipyretikum: Acetaminophen oder Paracetamol (325 mg bis 650 mg i.v. oder p.o.)	2,50 € - 2,63 € ^b
a: Mittelwert über die Gebührenordnungspositionen mit den EBM-Ziffern 06211 und 06212. b: errechnet aus Angaben aus Lauer-Taxe mit Stand 15. November 2024 Quelle: [7; 8]	

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

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von MIRV entnommen [1]. Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die „Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK“ pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig [7].

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 13,96 € bzw. EBM-Ziffer 06212 für Patientinnen ab 60 Jahren mit Kosten von 16,23 € herangezogen, da es sich um erwachsene Patientinnen handelt. Für die weiteren Kostendarstellungen wird mit dem Mittelwert in Höhe von 15,10 € aus beiden Positionen gearbeitet [8].

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.

Prämedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in der Anlage VI Abschnitt K der AM-RL gegebenen Bedingungen erfüllen.

Kortikosteroid

Gemäß Fachinformation wird Dexamethason i.v. im Rahmen der Prämedikation in einer Dosierung von 10 mg vor jeder MIRV Infusion verabreicht [1]. Die benötigte Wirkstärke von 10 mg kann mit der verordnungsfähigen Packung DEXAMETHASON PANPHARMA 5 mg/ml Injektionslösung, 10 Stück; PZN: 16199848 zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 14,88 € pro Packung, verursacht eine 10 mg Gabe unter Verbrauch von 2 Vails à 5 mg GKV-relevante Kosten in Höhe von 2,98 €.

Antihistaminikum

Gemäß der Fachinformation von MIRV muss in allen Behandlungszyklen ein Antihistaminikum wie beispielsweise Diphenhydramin i.v. oder p.o. in einer Dosierung von 25 mg bis 50 mg verabreicht werden [1]. Unter Berücksichtigung sämtlicher abzugsfähiger Abschläge und Rabatte wurden folgende Präparate als kostengünstigste Arzneimittel identifiziert: EMESAN Tabletten, 50 mg, dosisgleich teilbar, 10 Stück; PZN: 00651708 und BETADORM D Tabletten, 50 mg, nicht dosisgleich teilbar, 20 Stück; PZN: 03241684. Bei GKV-Kosten in Höhe von 2,51 € bis 3,51 € pro Packung, verursacht 0,5 Tablette à 50 mg GKV-Kosten in Höhe von 0,13 € und 1 Tablette à 50 mg GKV-Kosten in Höhe von 0,18 €. Pro Anwendung sind 0,5 Tablette à 50 mg oder 1 Tablette à 50 mg erforderlich. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 0,13 € bis 0,18 €.

Antipyretikum

Paracetamol zur Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 325 mg bis 650 mg Paracetamol i.v. oder p.o. kann durch auf dem deutschen Markt verfügbare orale Präparate nicht erreicht werden [1]. Die benötigte Wirkstärke kann mit den verschreibungspflichtigen Packungen PARACETAMOL Kabi 10 mg/ml 500 mg Infusionslösung, 10 Stück; PZN: 7717178 sowie PARACETAMOL Noridem 10 mg/ml 1000 mg Infusionslösung, 10 Stück; PZN: 10848636 zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Bei GKV-Kosten in Höhe von 24,97 € bis 26,29 € pro Packung, verursacht 1 Gabe à 325 mg GKV-Kosten in Höhe von 2,63 € und 1 Gabe à 650 mg GKV-Kosten in Höhe von 2,50 €. Pro Anwendung sind 1 Vail à 500 mg oder 1.000 mg erforderlich. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 2,50 € bis 2,63 €.

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 3-15 (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 bzw. 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 bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platin-resistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritoneal-karzinom und 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u>	
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	930,00 € ^a
		Voruntersuchung durch augenärztliche Grundversorgung	15,10 €
		Prämedikation mit Kortikosteroid (Dexamethason)	27,68 €
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin)	1,17 € - 2,33 €
		Prämedikation mit Antipyretikum (Acetaminophen oder Paracetamol)	23,22 € - 24,45 €
		<u>Gemäß Fachinformation:</u>	
		Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	1.740,00 € ^b
		Voruntersuchung durch augenärztliche Grundversorgung	15,10 €
		Prämedikation mit Kortikosteroid (Dexamethason)	51,78 €
		Prämedikation mit Antihistaminikum (Diphenhydramin)	2,18 € - 3,05 €
		Prämedikation mit Antipyretikum (Acetaminophen oder Paracetamol)	43,45 € - 45,74 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Nicht zutreffend ^c			
a: 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).			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>b: 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.</p> <p>c: 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.</p> <p>Quelle: [1; 7-9]</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 sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 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 bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern 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. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirvetuximab-Soravtansin	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platin-resistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom und	<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer^a:</u>			
		131.046,67 €	68,33 € - 68,40 €	930,00 €	132.045,00 € - 132.045,07 €
		<u>Gemäß Fachinformation^b:</u>			
		245.184,10 €	98,28 € - 99,70 €	1.740,00 €	247.022,38 € - 247.023,80 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	1 bis 3 systemischen Behandlungslinien				
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Nicht zutreffend ^c					
<p>a: 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).</p> <p>b: 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.</p> <p>c: 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.</p> <p>Berechnungsschritte der Kosten: [5] Quelle: [7; 9]</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.2 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. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anzahl der GKV-Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 629 bis 1.282 Patientinnen pro Jahr geschätzt. Der Einsatz von MIRV erfordert eine Biomarker-Testung zur Identifikation der FR α -positiven Patientinnen. Es ist unwahrscheinlich, dass in den ersten Jahren nach der Zulassung eine lückenlose Testung der PROC-Patientinnen erfolgen

wird. 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 [1]).

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

Therapieabbrüche

Die Ergebnisse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie die in Modul 4 dargestellte Meta-Analyse beider Studien zeigen ein handhabbares Verträglichkeitsprofil und somit sind wenige Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zu erwarten (siehe auch Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers).

Patientenpräferenzen

Die Behandlung mit MIRV ist im Allgemeinen für die Patientinnen gut verträglich. MIRV zeigt im Vergleich zur Chemotherapie ein überlegenes Sicherheitsprofil, sodass davon auszugehen ist, dass viele Patientinnen die Therapie mit MIRV bevorzugen. Die Präferenzen der Patientinnen wurden in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 nicht untersucht, somit können hierzu keine näheren Angaben gemacht werden.

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 bzw. Quellen, die

über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. 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 bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. 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 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 der Fachinformation entnommen [1]. Für die Angaben der Behandlungsdauer und zum Verbrauch in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurde neben der Fachinformation zusätzlich die mittlere Behandlungsdauer aus der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 herangezogen (siehe Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers) [1]. 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 [9]. Die Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Hilfstaxe entnommen [8].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. 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).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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).
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2023. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) - Ergebnisse des Mikrozensus (Unterstichprobe MZ-LFS)-Bevölkerung nach Hauptwohnsitzhaushalten.
 5. AbbVie Deutschland GmbH 2024. Kostenberechnung für Mirvetuximab Soravtansin
 6. Bundesministerium für Justiz 2024. *Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV)* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html> [Zugriff am 16.10.2024].
 7. GKV Spitzenverband 2022. *"Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand: 01.03.2022)"*.
 8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. *"Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM (4 Quartal 2024)"* [Online]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2024.pdf [Zugriff am 08.11.2024].
 9. Lauer-Fischer GmbH 2024. 2024. LAUER-TAXE® Online 4.0

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 α -Status des Tumors vorliegen, definiert als Nachweis von ≥ 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.

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:

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

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

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 1 aufgeführten Arzneimittel als Prämedikation zu verabreichen, um die Häufigkeit und den Schweregrad von IRRs, Übelkeit und Erbrechen zu reduzieren.

Tabelle 1: Prämedikation vor jeder ELAHERE-Infusion

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	5HT ₃ -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 ≥ 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).
- 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 2 und Tabelle 3 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 2: Schema zur Dosisreduktion

	ELAHERE-Dosisstufen
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: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad der Nebenwirkung*	Dosisanpassung
Keratitis/Keratopathie	Nicht konfluierende oberflächliche Keratitis/Keratopathie	Überwachen.
	Konfluierende oberflächliche Keratitis/Keratopathie, Defekt des Hornhautepithels oder Verlust von ≥ 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.
Pneumonitis	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.
Periphere Neuropathie	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
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion/Überempfindlichkeit	Grad 1	Infusionsrate beibehalten.
	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion unterbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. • 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. • Bei künftigen Zyklen am Tag vor der Infusion zusätzliche Prämedikation mit 8 mg Dexamethason oral zweimal täglich (oder lokales Äquivalent).
	Grad 3 oder 4	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion sofort abbrechen und unterstützende Behandlung einleiten. • 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. • Dauerhaft absetzen.
Hämatologische Reaktionen	Grad 3 oder 4	Behandlung pausieren, bis \leq Grad 1 erreicht ist, dann mit um eine Stufe reduzierter Dosis fortfahren.
Andere Nebenwirkungen	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 (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 ≥ 65 Jahren wird keine Dosisanpassung von ELAHERE empfohlen.

Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance [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 $> 1,5 \times$ 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

ELAHERE muss mit 5%iger Glukose-Lösung zur intravenösen Infusion verdünnt werden.

ELAHERE darf ausschließlich als intravenöse Infusion unter Verwendung eines 0,2 oder 0,22 μ 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 ≥ 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 CYP3A4-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

Gebärfähige Frauen/Verhütung

Bei gebärfähigen Patientinnen ist vor Beginn der Behandlung mit Mirvetuximab-Soravtansin der Schwangerschaftsstatus zu überprüfen.

Gebärfähige Patientinnen 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 %), Dehydration (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 epitheliales 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.

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

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 ¹ , Kopfschmerzen
	Häufig	Dysgeusie, Schwindelgefühl
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Keratopathie ² , Katarakt ³ , verschwommenes Sehen ⁴ , Photophobie, Augenschmerzen, trockenes Auge ⁵
	Häufig	Augenbeschwerden ⁶
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Pneumonitis ⁷ , Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Abdominalschmerz ⁸ , Obstipation, abdominelle Distension, Erbrechen, Übelkeit
	Häufig	Aszites, gastro-ösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie
Hepatobiliäre Erkrankungen	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

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
	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 ⁹

¹ 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).

² 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).

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

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

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

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

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

⁸ Der Sammelbegriff Abdominalschmerz umfasst abdominale Beschwerden, Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch und Schmerzen im Oberbauch.

⁹ 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 epithelalem 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 epithelalem 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 I Ib (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 I Ib 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 European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Risk Management Plan aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind in Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21 dargestellt [3]:

Tabelle 3-20: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Augenerkrankungen (wichtige identifizierbare Risiken)</p>	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Reaktionen in Abschnitt 4.8 der SmPC • Nebenwirkungen in der Packungsbeilage Abschnitt 4 <p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Risikominderung empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Augensymptome vor Beginn jedes Zyklus dem behandelnden Arzt oder einer qualifizierten Person zu melden in Abschnitt 4.4 der SmPC • 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 \geq 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 • 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 • Empfehlung für Patientinnen, die \geq 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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>dem Einträufeln von benetzenden Augentropfen und der Notwendigkeit einer Augeninnendruckkontrolle und einer Spaltlampenuntersuchung in Abschnitt 4.2 der SmPC</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 • 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 • 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 • Warnung an die Patientin, dringend einen Arzt aufzusuchen, wenn sie einen Verlust des Sehvermögens, eine 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 • 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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>ELAHERE keine Kontaktlinsen zu verwenden, es sei denn, dies wird von einem Arzt empfohlen, in der Packungsbeilage Abschnitt 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Hinweis, dass Patientinnen während der Behandlung mit ELAHERE bei Bedarf benetzende Augentropfen verwenden sollten gemäß Abschnitt 3 der Packungsbeilage • Hinweis, dass, wenn die Patientin mittelschwere oder schwere Augennebenwirkungen 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 • 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 • 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 ihre Symptome vollständig abgeklungen sind gemäß Abschnitt 2 der Packungsbeilage <p>Weitere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die</p>

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

Tabelle 3-21: Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>von benetzenden 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"> • 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 • 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 • Dosisanpassungen bei Keratitis/Keratopathie nach Schweregrad gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation • Warnung an die Patientin, dringend einen Arzt aufzusuchen, wenn sie schwere Augenprobleme hat, Packungsbeilage Abschnitt 2 • 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 • Hinweis zum Fahren und Bedienen von Maschinen in Abschnitt 4.7 der SmPC und Abschnitt 2 der Packungsbeilage • Unerwünschte Reaktionen in Abschnitt 4.8 der SmPC und Abschnitt 4 der Packungsbeilage • Eingeschränkte ärztliche 	

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

Der Anhang II D der 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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (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 ggf. 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[®]) entnommen [1-3]

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. 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 (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH 2024. Fachinformation Elahere.
2. European Medicines Agency (EMA) 2024. EPAR Product Information Elahere.
3. AbbVie Deutschland GmbH 2024. Risk management plan.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (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 3-11 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 ggf. 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 ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) 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 α -Status bzw. FR α -positiver Expression gem. Fachinformation	<p>S.1 Abschnitt 4.1: „ELAHERE als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FRα)-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).“</p> <p>S.1 Abschnitt 4.2: „Bei infrage kommenden Patientinnen muss der FRα-Status des Tumors vorliegen, definiert als Nachweis von $\geq 75\%$ der lebensfähigen</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC), bewertet durch ein CE-gekennzeichnetes <i>In vitro</i> -Diagnostikum (IVD), das für den entsprechenden Verwendungszweck 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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 14.11.2024

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

1. Nachweis oder Ausschluss des FR α Status bzw. FR α -positiver Expression gem. Fachinformation

Gemäß dem Anwendungsgebiet von MIRV ist der Nachweis einer FR α -Expression eine Voraussetzung für die Therapie. Bei infrage kommenden Patientinnen muss der FR α -Status des Tumors vorliegen, definiert als Nachweis von ≥ 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.

Bei MIRV handelt es sich um ein ADC mit zwei Hauptkomponenten: einem Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der gegen FR α gerichtet ist, und einer Wirkstoffkomponente, dem zytotoxischen Maytansinoid DM4. Beide sind über einen lysosomal spaltbaren Peptid-Linker (Sulfo-SPDB) miteinander verbunden [1].

Ergebnisse aus dem Entwicklungsprogramm von MIRV haben gezeigt, dass der Biomarker FR α für die Therapie mit MIRV als prädiktiv einzustufen ist [2-4]. Diesen Ergebnissen folgend, erfolgt die Therapie mit MIRV ausschließlich bei Patientinnen mit bestätigter hoher FR α -Expression gemäß dem in der Fachinformation aufgeführten Schwellenwert [5]. MIRV ist die erste Therapieoption basierend auf einem molekularen Biomarker für das PROC.

Da der Wirkmechanismus von MIRV auf einer ausreichend hohen FR α -Expression basiert, ist MIRV im vorliegenden Anwendungsgebiet für FR α -positive Patientinnen, definiert gemäß Fachinformation als Nachweis von ≥ 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, indiziert [6]. Folglich muss vor einer Behandlung mit MIRV der individuelle FR α -Status vorliegen. Gemäß Fachinformation kommen hierfür in erster Linie CE-gekennzeichnete IVD infrage. 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 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 [7; 8].

Ein spezifischer Nachweis für FR α 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 α mittels eines in erster Linie CE-zertifizierten IHC-Assays im Kontext der Identifikation von FR α -positiven Patientinnen für eine Therapie mit MIRV dadurch abgebildet wird. Da bei dem FR α -Nachweis gemäß Fachinformation zusätzlich zur Expressionshöhe auch die Expressionsbreite im Gewebe bestimmt werden soll, 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 α -Expression mittels in erster Linie CE-gekennzeichneter IVD 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. Gem. der vorgelegten Analysen dieses Dossiers in Modul 4 traten bei 59 % der Patientinnen im MIRV-Arm Augentoxizitäten 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 [9]. 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 definierten Behandlungsfall abgedeckt sind [10], insbesondere für das erste Quartal nach Beginn der Therapieeinleitung mit MIRV.

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

Der Stand der referenzierten EBM-Version ist 2024/4 [11].

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 ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. 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 IHC nachgewiesenen FR α -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 (H₂O₂) durch eine Horseradish peroxidase (HRP) beruht.

Anschließend kann der Umsatz von H₂O₂ 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.

Augenärztliche Untersuchungen [12]

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.

Spaltlampenuntersuchung [13]

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
- Seitlicher 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

Die Untersuchung mit der Spaltlampe

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.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. 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 (FRalpha)-Targeting Antibody-Drug Conjugate, Exhibits Potent Targeted Antitumor Activity against FRalpha-Expressing Tumors. *Mol Cancer Ther*, 14, 1605-13.
2. Bax, H. J., Chauhan, J., Stavrika, C., Santaolalla, A., Osborn, G., Khiabany, A., Grandits, M., Lopez-Abente, J., Palhares, L., Chan Wah Hak, C., Robinson, A., Pope, A., Woodman, N., Naceur-Lombardelli, C., Malas, S., Coumbe, J. E. M., Nakamura, M., Laddach, R., Mele, S., Crescioli, S., Black, A. M., Lombardi, S., Canevari, S., Figini, M., Sayasneh, A., Tsoka, S., FitzGerald, K., Gillett, C., Pinder, S., Van Hemelrijck, M., Kristeleit, R., Ghosh, S., Montes, A., Spicer, J., Karagiannis, S. N. & Josephs, D. H. 2023. Folate receptor alpha in ovarian cancer tissue and patient serum is associated with disease burden and treatment outcomes. *Br J Cancer*, 128, 342-53.
3. Ledermann, J. A., Canevari, S. & Thigpen, T. 2015. Targeting the folate receptor: diagnostic and therapeutic approaches to personalize cancer treatments. *Ann Oncol*, 26, 2034-43.
4. Ruf, K. & Hasler-Strub, U. 2020. Folate Receptor α : A New Target for an Old Enemy? *healthbook TIMES Oncology Hematology*.
5. European Medicines Agency (EMA) 2024. EPAR Product Information Elahere.
6. 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. *Gynecol Oncol*, 108, 619-26.
7. Food and Drug Administration (FDA) 2022. VENTANA FOLR1 (FOLR-2.1) RxDx Assay Approval Letter.

8. 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].
9. Moore, K. N., Angelergues, A., Konecny, G. E., Garcia, Y., Banerjee, S., Lorusso, D., Lee, J. Y., Moroney, J. W., Colombo, N., Roszak, A., Tromp, J., Myers, T., Lee, J. W., Beiner, M., Cosgrove, C. M., Cibula, D., Martin, L. P., Sabatier, R., Buscema, J., Estevez-Garcia, P., Coffman, L., Nicum, S., Duska, L. R., Pignata, S., Galvez, F., Wang, Y., Method, M., Berkenblit, A., Bello Roufai, D., Van Gorp, T., Gynecologic Oncology Group & the European Network of Gynaecological Oncological Trial 2023. Mirvetuximab Soravtansine in FRalpha-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 389, 2162-74.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & GKV-Spitzenverband 2024. *Bundesmantelvertrag – Ärzte vom 1. Oktober 2024* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/media/sp/BMV-Aerzte.pdf> [Zugriff am 13.11.2024].
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. *"Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM (4 Quartal 2024)"* [Online]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2024.pdf [Zugriff am 08.11.2024].
12. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands & Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft 2024. *Leitlinien von BVA und DOG: Leitlinie Nr. 4: Augenärztliche Basisdiagnostik bei Patienten ab dem 7. Lebensjahr* [Online]. Verfügbar unter: <https://augeninfo.de/leit/leitlinie.php?nr=leit04> [Zugriff am 16.10.2024].
13. Heindl, L. 2024. *Spaltlampenuntersuchung - Spezialisten und Informationen* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.leading-medicine-guide.com/de/diagnostik/spaltlampenuntersuchung> [Zugriff am 16.10.2024].