

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirvetuximab-Soravtansin (ELAHERE[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis.....	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	24
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	25
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	42
4.2.3 Informationsbeschaffung	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	44
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	83
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	84
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	132
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	134
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT	135
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	139
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT	148

4.3.1.3.2.1	Progressionsfreies Überleben – RCT	148
4.3.1.3.2.2	Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie – RCT	163
4.3.1.3.2.3	Gesamtansprechrates (ORR) – RCT	171
4.3.1.3.2.4	Zeit bis zum Ansprechen – RCT	176
4.3.1.3.2.5	EQ-5D-VAS – RCT	184
4.3.1.3.2.6	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) – RCT	201
4.3.1.3.2.7	EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) – RCT	240
4.3.1.3.3	Lebensqualität	266
4.3.1.3.3.1	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – RCT	266
4.3.1.3.3.2	EORTC QLQ-OV28 (Funktionsskalen) – RCT	296
4.3.1.3.4	Sicherheit – RCT	308
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	397
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	462
4.3.2	Weitere Unterlagen	462
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	462
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	462
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	463
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	463
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	463
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	466
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	466
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	466
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	466
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	467
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	468
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	468
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	469
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	469
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	470
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	470
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	470
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	471
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	471
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	472
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	472
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	473
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	473
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	474
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	486
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	486

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	486
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	487
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	487
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	487
4.6	Referenzliste.....	488
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		498
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		501
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		503
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		504
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		512
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		571
Anhang 4-G : Subgruppen-Analysen		607
Anhang 4-H : Ergänzende Wirksamkeits-Endpunkte.....		608
Anhang 4-I : Ergänzende SOC und PT		609
Anhang 4-J : MIRASOL Datenschnitt vom 26.09.2024		610

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4-2: Gegenüberstellung von signifikanten Effekten von MIRV vs. Chemotherapie in der Zielpopulation basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse aus den Studien MIRASOL (ITT) und FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	28
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-4: Matrix der dargestellten Patientencharakteristika mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-5: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens	53
Tabelle 4-6: EORTC QLQ-C30 Item-Zuordnung der Studie MIRASOL	57
Tabelle 4-7: EORTC QLQ-OV28 Item-Zuordnung in der Studie MIRASOL	59
Tabelle 4-8: Erfassungszeitpunkt der PRO und Zuweisung in der statistischen Analyse	69
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-16: Patientendisposition in der Studie MIRASOL.....	95
Tabelle 4-17: Patientendisposition in der Studie FORWARD 1.....	100
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCTs MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCTs MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Meta-Analyse der RCTs MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Meta-Analyse der RCTs MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-22: Patientendisposition der Patientinnen in der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1	110
Tabelle 4-23: Behandlungsinformationen und Behandlungszeit pro Endpunkt der Studie MIRASOL	112
Tabelle 4-24: Behandlungsinformationen und Behandlungszeit pro Endpunkt der Studie FORWARD 1	116
Tabelle 4-25: Behandlungsinformationen der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1	120
Tabelle 4-26: Erste Folgetherapien der Patientinnen in der Studie MIRASOL (ITT-Population)	125
Tabelle 4-27: Erste Folgetherapien der Patientinnen in der Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	125
Tabelle 4-28: Erste Folgetherapien der Patientinnen in der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 (ITT-Population/relevante Biomarker-Population).....	126
Tabelle 4-29: Übersicht der Therapieschemata und Empfehlungen aus Leitlinien, Praxisleitfäden und Studien.....	128
Tabelle 4-30: Bevacizumab-Vorbehandlung in der Studie MIRASOL (ITT-Population)	131
Tabelle 4-31: Bevacizumab-Vorbehandlung in der Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	131
Tabelle 4-32: Bevacizumab-Vorbehandlung in der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 (ITT-Population/relevante Biomarker-Population).....	132
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-34: Matrix der in Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	139
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population)	141
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	143
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	148
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population).....	151
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	153
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse.....	157
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse	159
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse	161
Tabelle 4-49: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie ...	163
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Tabelle 4-51: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse	165
Tabelle 4-52: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse	167
Tabelle 4-53: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse	169
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesamtansprechrte (ORR)	171
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechrte (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gesamtansprechrte (ORR) (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse.....	173

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse	174
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) (gemäß Prüfarzt) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse	175
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen.....	176
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse	178
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse.....	180
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse	182
Tabelle 4-64: Operationalisierung von EQ-5D-VAS.....	184
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-66: Rücklaufzeiten des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	186
Tabelle 4-67: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	187
Tabelle 4-68: Rücklaufzeiten des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1	191
Tabelle 4-69: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1	192
Tabelle 4-70: Rücklaufzeiten des EQ-5D-VAS aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-71: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-72: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome).....	201
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-74: Rücklaufzeiten des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	203
Tabelle 4-75: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	208

Tabelle 4-76: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	212
Tabelle 4-77: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	216
Tabelle 4-78: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	220
Tabelle 4-79: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	224
Tabelle 4-80: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	228
Tabelle 4-81: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	232
Tabelle 4-82: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	236
Tabelle 4-83: Operationalisierung von EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen).....	240
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-85: Rücklaufzeiten des EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	242
Tabelle 4-86: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (abdominale/gastrointestinale Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	246
Tabelle 4-87: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (periphere Neuropathie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	250
Tabelle 4-88: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (hormonelle Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	254
Tabelle 4-89: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	258
Tabelle 4-90: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (Nebenwirkungen der Chemotherapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	262
Tabelle 4-91: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus).....	266
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-93: Rücklaufzeiten des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL....	268
Tabelle 4-94: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL....	272

Tabelle 4-95: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (physische Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	276
Tabelle 4-96: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	280
Tabelle 4-97: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	284
Tabelle 4-98: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	288
Tabelle 4-99: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (soziale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	292
Tabelle 4-100: Operationalisierung von EORTC QLQ-OV28 (Funktionskalen)	296
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-OV28 (Funktionskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-102: Rücklaufzeiten des EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	298
Tabelle 4-103: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (Einstellung bez. Krankheit/Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	300
Tabelle 4-104: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (Sexualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	304
Tabelle 4-105: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	308
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	311
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	312
Tabelle 4-108: Vergleich der Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	313
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Gesamtraten UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	314
Tabelle 4-110: Vergleich der Gesamtraten UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	315
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	324
Tabelle 4-112: Vergleich der Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	325
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gesamtraten UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	326
Tabelle 4-114: Vergleich der Gesamtraten UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	327
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	335

Tabelle 4-116: Vergleich der Gesamtraten UE aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	336
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gesamtraten UESI aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	337
Tabelle 4-118: Vergleich der Gesamtraten UESI aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	338
Tabelle 4-119: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen UE ($\geq 10\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	348
Tabelle 4-120: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Studie MIRASOL (Safety-Population) .	353
Tabelle 4-121: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen schweren UE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	354
Tabelle 4-122: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Studie MIRASOL (Safety-Population)	356
Tabelle 4-123: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen SUE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	357
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt (mindestens eine Patientin in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	358
Tabelle 4-125: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Anzahl der Patientinnen mit einem zum Tod führenden UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)	360
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population).....	363
Tabelle 4-127: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen UE ($\geq 10\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	367
Tabelle 4-128: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen schweren UE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	369
Tabelle 4-129: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	370

Tabelle 4-130: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen SUE (≥ 5 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	371
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt (mindestens eine Patientin in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	372
Tabelle 4-132: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Anzahl der Patientinnen mit einem zum Tod führenden UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	373
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	374
Tabelle 4-134: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen UE (≥ 10 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Tabelle 4-135: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	382
Tabelle 4-136: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen schweren UE (≥ 5 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Tabelle 4-137: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	386
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen SUE (≥ 5 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	387
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt (mindestens eine Patientin in einem Behandlungsarm) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	388
Tabelle 4-140: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Anzahl der Patientinnen mit einem zum Tod führenden UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	389
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	390
Tabelle 4-142: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	398
Tabelle 4-143: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1	398

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ im Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)“	402
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion“	405
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Physische Funktion“	411
Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ im Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie“	418
Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ im Endpunkt „Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“	426
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „BRCA-Status“ im Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“	429
Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „BRCA-Status“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Verstopfung“	431
Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „BRCA-Status“ im Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE	436
Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ im Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	438
Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall“ im Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit/Behandlung“	440
Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall“ im Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Körperbild“	445
Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit“	450
Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Baseline ECOG PS“ im Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Körperbild“	455
Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Baseline ECOG PS“ im Endpunkt „Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“	460
Tabelle 4-158: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	462
Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	463
Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	464
Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	464
Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	465
Tabelle 4-163: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	465

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	467
Tabelle 4-165: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	468
Tabelle 4-166: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	468
Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	469
Tabelle 4-168: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	471
Tabelle 4-169: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	471
Tabelle 4-170: Gegenüberstellung von signifikanten Effekten von MIRV vs. Chemotherapie in der Zielpopulation basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse aus den Studien MIRASOL (ITT) und FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)....	476
Tabelle 4-171: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	486
Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MIRASOL	512
Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FORWARD 1	539
Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MIRASOL	572
Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FORWARD 1	586

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – Studie MIRASOL (ITT-Population)	142
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	144
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – Studie MIRASOL (ITT-Population)	152
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	154
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse.....	158
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse	160
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse	162
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse.....	166
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse.....	168
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse	170
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse.....	179
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse	181
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse	183

Abbildung 4-17: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	190
Abbildung 4-18: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie FORWARD 1	195
Abbildung 4-19: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Abbildung 4-20: EORTC QLQ-C30 (Fatigue) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	211
Abbildung 4-21: EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	215
Abbildung 4-22: EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	219
Abbildung 4-23: EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	223
Abbildung 4-24: EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	227
Abbildung 4-25: EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	231
Abbildung 4-26: EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	235
Abbildung 4-27: EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL	239
Abbildung 4-28: EORTC QLQ-OV28 (abdominale/gastrointestinale Symptome) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	249
Abbildung 4-29: EORTC QLQ-OV28 (periphere Neuropathie) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	253
Abbildung 4-30: EORTC QLQ-OV28 (hormonelle Symptome) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	257
Abbildung 4-31: EORTC QLQ-OV28 (Körperbild) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	261
Abbildung 4-32: EORTC QLQ-OV28 (Nebenwirkungen der Chemotherapie) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL	265
Abbildung 4-33: EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	275

Abbildung 4-34: EORTC QLQ-C30 (physische Funktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	279
Abbildung 4-35: EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	283
Abbildung 4-36: EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	287
Abbildung 4-37: EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	291
Abbildung 4-38: EORTC QLQ-C30 (soziale Funktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	295
Abbildung 4-39: EORTC QLQ-OV28 (Einstellung bez. Krankheit/Behandlung) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	303
Abbildung 4-40: EORTC QLQ-OV28 (Sexualität) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL.....	307
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	316
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	317
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	317
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	318
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	318
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	319
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“ - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	319
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“ - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	320
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	320
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie MIRASOL (Safety-Population).....	321

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)	321
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)	322
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)	322
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)	323
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	328
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	329
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	329
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	330
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	330
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	331
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	331
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	332
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	332
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	333
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	333
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	334
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	339
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	340
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	341

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt –einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	341
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	342
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen" aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	343
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen" aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	343
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie" aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	344
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie" aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	344
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis" aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	345
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis" aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	345
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis" aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	346
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)“ der Subgruppe „Region - USA“	404
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)“ der Subgruppe „Region – Rest der Welt“	404
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen - Pegyliertes liposomales Doxorubicin“	427
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen - Paclitaxel“	428
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen - Topotecan“	428

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ der Subgruppe „BRCA-Status - Positiv“	430
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ der Subgruppe „BRCA-Status – Negativ/ Unbekannt“	430
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE der Subgruppe „BRCA-Status - Positiv“	437
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE der Subgruppe „BRCA-Status – Negativ/Unbekannt“	437
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE der Subgruppe „Alter - < 65 Jahre“	439
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE der Subgruppe „Alter - ≥ 65 Jahre“	439
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Baseline ECOG PS – 0“	461
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Baseline ECOG PS – 1“	461
Abbildung 4-93: Patienten-Flow-Chart der Studie MIRASOL	538
Abbildung 4-94: Patienten-Flow-Chart der Studie FORWARD 1	570

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-Drug Conjugate)
ADP	Adenosindiphosphat
AIBW	Angepasstes Idealkörpergewicht (Adjusted Ideal Body Weight)
AMIS/AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
APAC	Asien-Pazifik (Asia Pacific)
ARR	Absolute Risikoreduktion
BICR	Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium (Blinded Independent Central Review)
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
<i>BRCA</i>	<i>Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)</i>
CA-125	Cancer antigen 125
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CT	clinicaltrials.gov
CTg	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTFG	Clinical Trials Facilitation and Coordination Group
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DM4	N2'-[4-[(3-carboxypropyl)dithio]-4-methyl-1-oxo-2-sulfopentyl]-N2'- deacetylmaytansine
DOR	Ansprechdauer (Duration Of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

EOC	Epitheliales Ovarialkarzinom (Epithelial Ovarian Cancer)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire cancer module Core 30
EORTC QLQ-OV28	European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire cancer module Ovarian 28
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension 5-Level
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EuroQol-5-Dimensions-Visual-Analog-Scale)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-O	Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer
FDA	Food and Drug Administration
FIGO	Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)
FOSI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index
FR α	Folatzeptor-alpha
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IHC	Immunhistochemie
INR	International normalized ratio
INV	Prüfarzt (Investigator)
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
i.v.	Intravenös
IVD	<i>In vitro</i> -Diagnostikum
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LS MD	Least Square Mittelwertdifferenz (Least Square Mean Difference)

MAR	Missing at random
MDR1	Multi-Drug-Resistance-Genes 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimaler relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
MIRV	Mirvetuximab-Soravtansin
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl an Patienten in der Population
n	Anzahl an Patienten mit Ereignis/Merkmal
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrare (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Pac	Paclitaxel
PARP	Poly (adenosine diphosphate ribose [ADP]-ribose) polymerase
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PFS2	Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (Second Progression-Free Survival)
PGIS	Patient global impression of severity
PK	Pharmakokinetik
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome)
PROC	Platinresistentes Ovarialkarzinom (Platinum Resistant Ovarian Cancer)
PS	Performance Status
PS2+	Positive Staining 2+
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q3W	Alle 3 Wochen
Q4W	Alle 4 Wochen

QoLP	Primary endpoint for Quality of Life
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Ansprechen der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)
RMST	Eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (Restricted Mean Survival Time)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events)
Topo	Topotecan
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time To Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV) als Monotherapie 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 [1]. MIRV hat am 19.03.2015 eine Orphan Drug Designation von der Europäischen Kommission erhalten [2]. Die Aufrechterhaltung des Orphan Drug-Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [3]. Gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung (VerfO) 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 11 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 Patienten und Patientengruppen 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 Studien der Phase-III vor, die Zulassungsstudie MIRASOL (IMGN853-0416) und die die Zulassung unterstützende Studie FORWARD 1 (IMGN853-0403).

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer einstufigen Meta-Analyse unter Verwendung patientenindividueller Daten der beiden randomisierten, offenen, multizentrischen und aktivkontrollierten Phase-III-Studien MIRASOL und FORWARD 1.

Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine Suche in Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitt 4.2.3 und 4.3.1 sowie Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Relevante Studien wurden anhand prädefinierter Einschlusskriterien für die Bewertung selektiert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben ¹	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Mirvetuximab-Soravtansin nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Mirvetuximab-Soravtansin muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Es wurde aufgrund des Orphan Drug-Status keine Einschränkung vorgenommen
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo
6	Studiendauer	Keine Einschränkung		Die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab.

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerFO des G-BA
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
<p>1: Gemäß Fachinformation: Der FRα-Status 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 <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.</p>				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

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

MIRV repräsentiert den ersten Biomarker-gestützten Therapieansatz für Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom (Platinum Resistant Ovarian Cancer, PROC). PROC ist eine tödliche Erkrankung mit besonders schlechter Prognose. Unter den derzeitigen Therapiestandards (nicht-Platin-haltige Monochemotherapien), beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit etwa 9 bis 13 Monate [4-8]. Patientinnen mit PROC sind oft stark vortherapiert, durch Komorbiditäten und persistierende Nebenwirkungen aufgrund vorangegangener Chemotherapiebehandlungen zusätzlich belastet und sehen sich mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert.

Die therapeutischen Möglichkeiten für PROC sind sehr begrenzt, was den erheblichen ungedeckten Bedarf an neuen Behandlungsoptionen in diesem Anwendungsgebiet verdeutlicht. Indem MIRV neue therapeutische Perspektiven für FR α -positive Patientinnen eröffnet, trägt es

in relevantem Maße dazu bei, den ungedeckten medizinischen Bedarf zu füllen. MIRV bietet eine innovative Behandlungsoption für eine Patientengruppe, deren Krankheitsverlauf unter den bisherigen Therapiestandards äußerst ungünstig ist.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von MIRV zu beurteilen, liegen zwei für die Nutzenbewertung relevante, internationale, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien vor: die Zulassungsstudie MIRASOL (IMGN853-0416) und die die Zulassung unterstützende Studie FORWARD 1 (IMGN853-0403). In beiden Studien wurde die Intervention MIRV als Monotherapie gegenüber einer Standard-Chemotherapie nach Auswahl des Arztes (Investigator's Choice) aus Paclitaxel (Pac), Topotecan (Topo) oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) verglichen. Entsprechend des Anwendungsgebietes wurden Patientinnen mit platinresistentem, FR α -positivem, *high-grade* serösem epithelialen Ovarialkarzinom mit mindestens einer bis drei vorherigen systemischen Behandlungslinien eingeschlossen. Aus beiden Studien liegen Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor. Dazu werden die der Zulassung zugrundeliegenden und aktuellsten Datenschnitte der Studie MIRASOL vom 27. Oktober 2023 sowie der Studie FORWARD 1 vom 18. März 2020 herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die beiden Studien auf Basis der patientenindividuellen Daten zu einer Meta-Analyse zusammengefasst, da die beiden Studien bezüglich Studiendesign und Studienpopulation hinreichend ähnlich sind. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor.

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

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

Tabelle 4-2: Gegenüberstellung von signifikanten Effekten von MIRV vs. Chemotherapie in der Zielpopulation basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse aus den Studien MIRASOL (ITT) und FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
OS HR: 0,67 [0,542; 0,834]; 0,0003	-
Morbidität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
PFS (gemäß Prüfarzt)	-

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
HR: 0,65 [0,538; 0,792]; < 0,0001	
PFS (gemäß BICR) HR: 0,71 [0,570; 0,882]; 0,0022	
PFS2 (gemäß Prüfarzt) HR: 0,60 [0,496; 0,731]; < 0,0001	
Gesamtansprechrage (ORR) (gemäß Prüfarzt) RR: 2,85 [2,055; 3,961]; < 0,0001	
Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) HR: 3,06 [2,119; 4,414]; < 0,0001	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Hedges' g: 0,45 [0,256; 0,646]	
<i>EORTC QLQ-C30^l</i> Appetitverlust Hedges' g: -0,27 [-0,489; -0,058] Dyspnoe Hedges' g: -0,58 [-0,797; -0,358] Fatigue Hedges' g: -0,54 [-0,756; -0,319] Übelkeit und Erbrechen Hedges' g: -0,47 [-0,690; -0,254]	
<i>EORTC QLQ-OV28^l</i> Abdominale/gastrointestinale Symptome Hedges' g: -0,36 [-0,575; -0,138] Körperbild Hedges' g: -0,35 [-0,568; -0,129]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>EORTC QLQ-C30^l</i> Globaler Gesundheitsstatus Hedges' g: 0,48 [0,265; 0,699] Physische Funktion Hedges' g: 0,53 [0,311; 0,747] Rollenfunktion Hedges' g: 0,43 [0,212; 0,647] Emotionale Funktion Hedges' g: 0,28 [0,060; 0,493] Soziale Funktion Hedges' g: 0,36 [0,139; 0,572]	-
<i>EORTC QLQ-OV28^l</i>	

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
Einstellung bez. Krankheit/Behandlung Hedges' g: 0,48 [0,260; 0,702]	
Sicherheit: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
<i>Gesamtraten²</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) HR: 0,51 [0,396; 0,661]; < 0,0001 Schwerwiegende UE HR: 0,52 [0,372; 0,721]; 0,0001 Therapieabbruch aufgrund von UE ³ HR: 0,36 [0,227; 0,575]; < 0,0001	
<i>UE (alle Grade) nach SOC/PT</i> <i>Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4</i>	
<i>Schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR: 0,07 [0,033; 0,150]; < 0,0001 PT Anämie HR: 0,08 [0,025; 0,292]; < 0,0001 PT Neutropenie HR: 0,02 [0,005; 0,094]; < 0,0001 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort HR: 0,29 [0,151; 0,562]; 0,0001 PT Ermüdung HR: 0,30 [0,117; 0,777]; 0,0104 SOC Untersuchungen HR: 0,21 [0,082; 0,529]; 0,0003 PT Dünndarmobstruktion HR: 0,21 [0,065; 0,688]; 0,0059	<i>Schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> SOC Augenerkrankungen ⁴ RR: 5,83 [2,625; 12,942]; < 0,0001 PT Keratopathie ⁴ RR: 3,60 [1,591; 8,139]; 0,0021 PT Sehen verschwommen ⁴ RR: 3,40 [1,491; 7,743]; 0,0036
<i>Schwerwiegende UE nach SOC/PT</i> SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR: 0,15 [0,034; 0,707]; 0,0046 SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts HR: 0,57 [0,339; 0,946]; 0,0302 PT Dünndarmobstruktion HR: 0,18 [0,056; 0,559]; 0,0012	-
<i>UESI (alle Grade, schwere (CTCAE-Grad ≥ 3)⁵, schwerwiegende⁵ UESI)</i> <i>Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4</i>	
Gesamtschau: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
<p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen werden für die Ableitung des Zusatznutzens – soweit relevant – die Ereigniszeitanalysen basierend auf dem Hazard Ratio (HR) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO) werden aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte Mittelwertänderungen in Form des Hedges' g auf Basis eines MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) herangezogen.</p> <p>Datenschnitt vom 26.09.2024: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 werden im Anhang 4-J dargestellt und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts.</p> <p>1: Dargestellt ist der Effekt über den gesamten Studienzeitraum nur für die Studie MIRASOL. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wurden für die Ableitung des Zusatznutzens für dieses Instrument die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und dargestellt.</p> <p>2: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für UE alle Grade und UE, die zum Tod führten (Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).</p> <p>3: Abbruch von MIRV vs. Abbruch von Topotecan oder Paclitaxel oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD)</p> <p>4: Hazard Ratio nicht berechenbar (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)</p> <p>5: UESI „Augenerkrankungen“ ist identisch mit SOC „Augenerkrankungen“, daher unter schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT dargestellt. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwerwiegende UESI „Augenerkrankungen“. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwere und schwerwiegende UESI „Pneumonitis“ und UESI „Periphere Neuropathie“ (Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MIRV: Mirvetuximab-Soravtansin; ORR: Gesamtansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie; PT: Preferred Term nach MedDRA; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-OV28: Quality of life questionnaire cancer module Ovarian 28; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p> <p>Quelle: [9]</p>	

Mortalität

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

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

Ansprechen

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

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

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

Allgemeiner Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-VAS

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

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

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

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

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OV28

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

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

Fazit zur Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-OV28

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

Fazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Sicherheit

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigen sich trotz der längeren Nachbeobachtungszeit im Interventionsarm statistisch signifikante Vorteile zugunsten von MIRV sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (HR: 0,52 [0,372; 0,721]; $p = 0,0001$), schwere UE (HR: 0,51 [0,396; 0,661]; $p < 0,0001$) als auch Therapieabbruch wegen UE (HR: 0,36 [0,227; 0,575]; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE war im MIRV-Arm mit 44 % vs. 55 % im Chemotherapie-Arm erheblich geringer. Die Anteile der Patientinnen mit mindestens einem SUE (MIRV: 26 % vs. Chemotherapie: 34 %) und Therapieabbruch aufgrund von UE (MIRV: 12 % vs. Chemotherapie: 20 %) waren ebenso relevant reduziert. Für UE, die zum Tod geführt haben, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hämatotoxizität und hämatologische unerwünschte Ereignisse

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

Chemotherapie-bedingte Haut- und Nageltoxizitäten sowie PT Alopezie

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

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

UEs weiterer SOC/PT

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

Okuläre UE und UESI

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

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

Weitere UESI

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

Gesamteinschätzung zur Sicherheit

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Die von der Zulassung von MIRV umfasste Patientinnenpopulation befindet sich in einem fortgeschrittenen Stadium einer schwerwiegenden und tödlichen Erkrankung. Der therapeutische Bedarf bei Patientinnen mit PROC ist sehr hoch durch die besonders schlechte Prognose bei bisher begrenzten Behandlungsoptionen. Patientinnen mit PROC leiden häufig unter schweren Symptomen und beeinträchtigter Lebensqualität, regelhaft einschließlich persistierender Nebenwirkungen aufgrund der vorangegangenen Chemotherapien. MIRV ist

ein zielgerichtetes ADC mit neuartigem Wirkprinzip, das mit hoher Affinität an $FR\alpha$ bindet und stellt die erste Biomarker-gesteuerte Therapie für die Zielpopulation dar. MIRV zeigt gegenüber der bisherigen Standard-Chemotherapie konsistente patientenrelevante Vorteile von teils erheblichem Ausmaß über alle Endpunktkategorien hinweg.

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt aufgrund der bereits fortgeschrittenen Erkrankung und hohen Mortalitätsrate der Patientinnen mit PROC einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung der betroffenen Patientinnen im Indikationsgebiet dar. Erstmals konnte seit Einführung der Chemotherapien als Therapiestandard eine statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit in der Indikation PROC gezeigt werden. Vor dem Hintergrund einer bisher berichteten medianen Gesamtüberlebensdauer für Patientinnen mit PROC von 9 bis 13 Monaten ist die Verlängerung (Meta-Analyse im vorliegenden Dossier: medianes OS = 16,5 Monate) aus klinischer Perspektive als erheblicher Fortschritt einzustufen. Insbesondere wurde unter MIRV ein höherer Anteil von Langzeitüberlebenden (24 % vs. 39 % zu Monat 21, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) beobachtet, was die langfristige Überlegenheit der Wirksamkeit von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie hervorhebt.

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

Gestützt werden die verlängerte Überlebenszeit und die Verlängerung der progressionsfreien Zeit durch die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von MIRV in der Gesamtansprechrates (ORR). Wie in der aktuellen S3-Leitlinie verankert, ist insbesondere in der platinresistenten Situation das Ansprechen und die damit einhergehende Tumorreduktion und Erleichterung der Symptomatik ein relevantes Behandlungsziel [10]. 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 Gesamtansprechrates (ORR) sowie im PFS verdeutlichen eine erheblich gesteigerte Tumorkontrolle unter MIRV.

Die Patientinnen im Indikationsgebiet verfügen über eine eingeschränkte Lebensqualität und oft hohe Symptomlast zu Beginn der Therapie, häufig aufgrund persistierender Nebenwirkungen vorheriger chemotherapeutischer Behandlungen. Die S3-Leitlinie betont im platinresistenten Therapie-Setting die Symptomkontrolle und den Erhalt der Lebensqualität als zentrale Therapieziele [10]. MIRV erfüllt diese, indem es eine im Vergleich zur Chemotherapie spürbar geringere Symptomlast bewirkt und zu einer signifikant höheren Lebensqualität beiträgt, etwa durch eine Verbesserung der emotionalen-, physischen-, sozialen- und Rollenfunktion sowie der verbesserten Einstellung bez. Krankheit/Behandlung und einem verbesserten Körperbild. 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 [11]. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (PT) als auch in der Symptomatik, gemessen

anhand des EORTC QLQ-C30. Die Reduktion von Tumor- und Symptomlast zeigt sich daneben etwa durch signifikante Vorteile bei abdominalen/gastrointestinalen Symptomen (EORTC QLQ-OV28) und bei SUE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“. Insgesamt werden die in der S3-Leitlinie für PROC formulierten Therapieziele unter MIRV erreicht und durch den gezeigten signifikanten OS-Vorteil sogar noch übertroffen.

Das gegenüber der Chemotherapie überlegenere Sicherheitsprofil trägt maßgeblich zu den Vorteilen in der patientenberichteten Lebensqualität bei. In dieser häufig stark vorbehandelten, teils fragilen Patientinnenpopulation mit schlechter Prognose ist die Reduktion schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen und damit einhergehender Komplikationen von sehr großer Bedeutung. Insbesondere vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Erkrankung und intensiver Vorbehandlungen stellt die statistisch signifikante längere Zeit ohne schwere sowie schwerwiegende Nebenwirkungen für Patientinnen mit PROC einen erheblichen Vorteil im Vergleich zu den existierenden Behandlungsmöglichkeiten dar. Der in der Meta-Analyse gezeigte statistisch signifikante Vorteil auf der Ebene der Gesamtraten zugunsten von MIRV bedeutet nicht nur eine geringere Last der Therapie für die Patientinnen, sondern auch geringere Therapieabbruchraten durch Nebenwirkungen.

Positiv hervorzuheben ist zudem der Vorteil für die Patientinnen im Hinblick auf das Auftreten von Alopezie. Der therapiebedingte Haarausfall kann sehr belastend sein und die Selbstwahrnehmung der Patientinnen sowie die Lebensqualität beeinträchtigen. Aus Patientinnensicht zählt die Reduktion bzw. Vermeidung von Alopezie zu den am dringendsten benötigten Verbesserungen in Bezug auf die Therapie [11]. Unter der Therapie mit MIRV tritt Alopezie statistisch signifikant seltener auf, was sich positiv in den Nebenwirkungen widerspiegelt.

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

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

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

Gesamtfazit

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigt sich in der Zielpopulation eine nachhaltige und eine im Vergleich zur Chemotherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für MIRV gegenüber der Chemotherapie abgeleitet. Dies basiert maßgeblich auf den überzeugenden klinischen Studienergebnissen und zudem auf der deutlichen Reduzierung der bestehenden, großen Therapielücke für Patientinnen mit PROC. Die zielgerichtete Wirkung von MIRV in der Tumorzelle, basierend auf der spezifischen Bindung an FR α , führt zu einer verbesserten Wirksamkeit und Sicherheit. Insbesondere durch die erstmals statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung von OS und PFS, die verstärkte Tumor- und Symptomkontrolle, die positive Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie sowie die therapeutisch höchst bedeutsame Reduktion Chemotherapie-bedingter schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen ist zu erwarten, dass sich MIRV bei der Behandlung von Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, als neuer Therapiestandard etabliert.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

MIRV wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU durch die Europäische Kommission zugelassen. Gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von MIRV durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt. Nachweise für einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer ZVT gemäß § 35a Abs 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V sind nicht erforderlich.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von MIRV als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben [1]. Der Vergleich erfolgt gegenüber den Komparatoren der jeweiligen Studien, die die Zulassung begründen. Der Zusatznutzen wird basierend auf randomisiert kontrollierten Studien für patientenrelevante Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2) abgeleitet. Mit der die Zulassung begründenden bzw. die Zulassung unterstützenden Studien MIRASOL und FORWARD 1 liegen zwei RCT von MIRV als Monotherapie gegenüber einer vom Prüfarzt ausgewählten

(Investigator's Choice) Standard-Chemotherapie aus Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Topotecan vor.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation der zu bewertenden Intervention umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben [1]. Gemäß Fachinformation müssen Patientinnen einen hohen FR α -positiven Tumorstatus aufweisen, definiert als Nachweis von $\geq 75\%$ der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC), bewertet durch ein CE-gekennzeichnetes *In vitro*-Diagnostikum (IVD), das für den entsprechenden Verwendungszweck validiert ist. Wenn kein CE-gekennzeichnetes IVD zur Verfügung steht, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Monotherapie MIRV. Die Dosierung gemäß Fachinformation beträgt 6 mg/kg angepasstes ideales Körpergewicht (Adjusted Ideal Body Weight, AIBW), jeweils an Tag eins eines Dreiwochen-Zyklus intravenös (i.v.) verabreicht.

Vergleichstherapie

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 SGB V und Kapitel 5 § 12 Verfahrensordnung des 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 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 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 [12].

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur RCT eingeschlossen. Bei adäquater Durchführung bieten diese die höchste Ergebnissicherheit.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign, Publikationstyp und die Studiendauer; eine Übersicht befindet sich in Tabelle 4-3. Für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die in Tabelle 4-3 definierten Einschlusskriterien herangezogen.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	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 ¹	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Mirvetuximab-Soravtansin nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Mirvetuximab-Soravtansin muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung		Es wurde aufgrund des Orphan Drug-Status keine Einschränkung vorgenommen

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerFO
6	Studiendauer	Keine Einschränkung		Die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerFO des G-BA
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
<p>1: Gemäß Fachinformation: Der FRα-Status 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 <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.</p>				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT am 16.09.2024 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet. In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl konnte auf einen Indikationsblock sowie die Verwendung von Filtern verzichtet werden. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde beim Design der Suchstrategien verzichtet. Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, ehemals AMIS) durchgeführt. Die Suche wurde am 16.09.2024 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Es wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Generelle Einschränkungen der Recherche wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 16.09.2024 eine Suche zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig (z. B. via bibliografische Recherche oder Studienregister/Studiendatenbank) identifiziert wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert. Die Selektion der Treffer erfolgte in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien. Die weitere Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander anhand der Volltexte. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials wurde anhand der o.g. Aspekte unter Zuhilfenahme von Anhang 4-F durchgeführt. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen oder aus Volltextpublikationen der Studie.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossiervorlage wurden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wurde für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCT auf Endpunktebene wurden – im Einklang mit der Dossiervorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wurde zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als „hoch“.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtete sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurden die Studien MIRASOL (IMGN853-0416) und FORWARD 1 (IMGN853-0403) identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien MIRASOL und FORWARD 1 wurden in den Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E. Da mit den Studienmedikamenten, die den Patientinnen durch die Randomisierung zugeteilt wurde, jeweils ein unterschiedlicher Behandlungsplan und eine unterschiedliche Dosierung verbunden ist, ist die Dauer der Behandlung in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Zudem unterscheiden sich die medianen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen (MIRV: 14,7 Monate; Chemotherapie: 12,3 Monate) (Tabelle 4-25).

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientenpopulation

Für die Studie MIRASOL wurde als Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die ITT-Population herangezogen. Für die Sicherheitsendpunkte der Studie MIRASOL basiert die Auswertung auf der Sicherheitspopulation. In dieser sind alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, enthalten. Für die Studie FORWARD 1 wurde als Analysepopulationen für die Wirksamkeitsendpunkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Teilpopulation mit fachinformationskonformem Biomarker (FORWARD 1; Abschnitt 4.3.1.2.1) herangezogen, die eine Teilpopulation der ITT-Population darstellt. Für die Sicherheitsendpunkte der Studie FORWARD 1 basiert die Auswertung ebenfalls auf der Biomarker-Population, die aber für diese Endpunkte eine Teilpopulation der Sicherheitspopulation darstellt. Für beide Studien werden die Wirksamkeitsendpunkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der bei der Randomisierung zugeordneten Studienmedikation analysiert; die Auswertung der Sicherheitsendpunkte basiert auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

Patientencharakteristika

In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowie in der einstufigen Meta-Analyse werden die Patientinnen anhand der folgenden demographischen- sowie krankheitsspezifischen Charakteristika beschrieben:

Tabelle 4-4: Matrix der dargestellten Patientencharakteristika mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	MIRASOL	FORWARD 1	Meta-Analyse
Demographische-Charakteristika			
Alter (Jahre)	•	•	•
Ethnizität	•	•	•
Abstammung	•	•	•
Geografische Region	•	•	•
Gewicht (kg) zu Baseline	•	•	•
AIBW (kg) zu Baseline	•	•	•
Krankheitsspezifische-Charakteristika			
Primärtumorstelle	•	•	•
FIGO-Stadium	•	•	•
Jegliche <i>BRCA</i> -Mutationen	•	•	•
<i>BRCA1</i> -Mutationen	•	•	•
<i>BRCA2</i> -Mutationen	•	•	•
Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (Monate)	•	•	•
Vorherige Therapielinien	•	•	•
Vorherige Exposition gegenüber PARP-Inhibitoren	•	•	•
Vorherige Exposition gegenüber Taxanen	•	•	•
Vorherige Exposition gegenüber Doxorubicin/PLD	•	•	•
Vorherige Exposition gegenüber Topo	•	•	•
Primäres platinfreies Intervall	•	•	•
Platinfreies Intervall	•	•	•
ECOG-Performance-Status	•	•	•
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	•	•	•
<p>•: Wurde dargestellt; -: Wurde nicht dargestellt</p> <p>AIBW: Angepasstes Idealkörpergewicht; <i>BRCA</i>: <i>Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen</i>; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FIGO: Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde; PARP: Poly (adenosine diphosphate ribose [ADP]-ribose) polymerase; PLD: Pegyliertes liposomales Doxorubicin; Topo: Topotecan</p>			

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung der medizinisch relevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patientinnen wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Ausführliche Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.3.1.3 zu finden.

Tabelle 4-5: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben: Zeit bis zum Tod
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS): Zeit bis zur Progression oder Tod (Prüfarzt und BICR)¹ • Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (PFS2) (Prüfarzt)¹ • Gesamtansprechrates (ORR) (Prüfarzt und BICR): binäre Analyse^{1; 2} • Zeit bis zum Ansprechen (Prüfarzt und BICR)^{1; 2} • EQ-5D-VAS: MMRM-Analyse • EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome): MMRM-Analyse (MIRASOL)³ • EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen): MMRM-Analyse (MIRASOL)³ • FOSI: MMRM-Analyse (FORWARD 1)⁴ • PGIS: MMRM-Analyse (MIRASOL)⁴
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus): MMRM-Analyse (MIRASOL)³ • EORTC QLQ-OV28 (Funktionsskalen): MMRM-Analyse (MIRASOL)³
Sicherheit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum ersten UE; Gesamtraten und nach SOC und PT ○ Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Gesamtraten und nach SOC und PT ○ Zeit bis zum ersten SUE; Gesamtraten und nach SOC und PT ○ Zeit bis zum ersten UE, das zum Tod führt; Gesamtraten und nach SOC und PT ○ Zeit bis zum ersten Therapieabbruch aufgrund von UE, Gesamtraten und deskriptive Analyse nach SOC und PT ○ Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) der Kategorien „Augenerkrankungen“, „Periphere Neuropathie“ und „Pneumonitis“, Gesamtraten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit bis zum ersten UESI ▪ Zeit bis zum ersten schweren UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) ▪ Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI
<p>1: Die Endpunkte PFS gemäß BICR, PFS2, ORR und TTR werden ergänzend dargestellt. 2: Die Analyse gemäß BICR wird im Anhang 4-H dargestellt. 3: Die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 werden für die Studie MIRASOL dargestellt. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie FORWARD 1 und der Meta-Analyse im Anhang 4-H dargestellt. 4: Die Endpunkte FOSI und PGIS sind nur für die Einzelstudien verfügbar. Die Ergebnisse werden im Anhang 4-H dargestellt.</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Als primäre Analyse wurde aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen die Zeit bis zum Tod ausgewertet. Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Mortalität gilt – entsprechend § 2 Absatz 3 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) – als objektiver und patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS) und progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (PFS2)

Das PFS gemäß Prüfarzt war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie MIRASOL und ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie FORWARD 1.

Die PFS2 gemäß Prüfarzt war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie MIRASOL und ein explorativer Wirksamkeitsendpunkt der Studie FORWARD 1.

Die Endpunkte PFS gemäß BICR und PFS2 werden ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der radiologisch festgestellten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Ergänzend wurde das PFS von einem BICR evaluiert („PFS gemäß BICR“). Zur Erhebung des Endpunktes wurde die radiologische Progression herangezogen.

Das PFS2 war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was früher eintrat. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde basierend auf einer radiologischen oder klinischen Bewertung gemäß den response evaluation criteria in solid tumor (RECIST) Version (v) 1.1-Kriterien vom Prüfarzt festgestellt („PFS gemäß Prüfarzt“).

Als primäre Analyse wurde aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen eine Ereigniszeitanalyse des progressionsfreien Überlebens sowie das progressionsfreie Überleben nach Folgetherapie ausgewertet.

Validität

Das Fortschreiten der Erkrankung wurde basierend auf einer radiologischen Bewertung gemäß den RECIST v1.1-Kriterien festgestellt und daher mit Hilfe standardisierter und international anerkannter Kriterien erhoben. Computertomographische (CT) oder Magnetresonanztomografische (MRT) Aufnahmen wurden erstellt und durch den Prüfarzt

sowie für die ergänzende Analyse durch ein BICR ausgewertet. Das BICR wurde bezüglich der zugewiesenen Therapie verblindet, um die unabhängige und Zentren übergreifend vergleichbare Beurteilung von radiographischen Tumormessungen sicherzustellen.

Patientenrelevanz

Für die EMA und für die Food and Drug Administration (FDA) stellen das PFS und die Ansprechrate neben dem Gesamtüberleben und der Heilungsrate wichtige Endpunkte bei Studien für onkologische Indikationen dar, die Auskunft über die Wirksamkeit von Krebstherapien geben können [13; 14]. Für die Patientinnen selbst ist eine erneute Progression ihrer Krebserkrankung eine hohe psychische wie auch körperliche Belastung. Eine Krankheitsprogression in einem späten Stadium der Krebserkrankung hat auch einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und auf die kognitive und soziale Funktion der betroffenen Patientinnen.

Somit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen durch das Ansprechen, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung, auf eine Therapie mit MIRV, als patientenrelevant zu bewerten.

Gesamtansprechrates (Objective Response Rate, ORR) und Zeit bis zum Ansprechen (Time To Response, TTR)

Die ORR wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 jeweils als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Im Rahmen der ORR wurde auch die TTR als weiterer sekundärer Endpunkt mit erhoben.

Die Endpunkte ORR und TTR werden ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Das Gesamtansprechen wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 anhand des besten Gesamtansprechens (Best Overall Response, BOR) in Form von vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) und partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt ermittelt. Die ORR wurde aus der Anzahl an Patientinnen mit CR und PR geteilt durch die Anzahl der gesamten Patienten der Analysepopulation berechnet.

Die TTR wurde in beiden Studien definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines CR oder eines PR.

Das BOR wurde zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer objektiv dokumentierten Krankheitsprogression, dem Start einer neuen Krebsbehandlung oder dem Ausscheiden aus der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt nach den RECIST v1.1-Kriterien. Patientinnen ohne Beurteilung gemäß RECIST-Kriterien nach Baseline wurden als Non-Responder behandelt.

Für Patientinnen mit CR oder PR wurde der Tumor mindestens vier Wochen (28 Tage) nachdem die Kriterien des Ansprechens zuerst erfüllt wurden, erneut beurteilt.

Validität

Das Ansprechen der Erkrankung auf die antitumorale Therapie wurde basierend auf einer radiologischen Bewertung gemäß den RECIST v1.1-Kriterien festgestellt. CT- oder MRT-Aufnahmen wurden erstellt und durch den Prüfarzt ausgewertet.

Patientenrelevanz

Für die EMA und für die FDA stellen die Ansprechrate und das PFS neben dem Gesamtüberleben und der Heilungsrate wichtige Endpunkte bei Studien für onkologische Indikationen dar, die Auskunft über die Wirksamkeit von Krebstherapien geben können [13; 14]. Die ORR ist ein patientenrelevanter Endpunkt bei platinresistentem Ovarialkarzinom, da sie die Wirksamkeit der Therapie durch eine quantifizierbare Reduktion der Tumorgroße misst, was häufig mit einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität einhergeht. Generell ist bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen eine Korrelation zwischen einer Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik und dem Erreichen eines CR oder PR zu beobachten [15].

Somit ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV die Verbesserung der Symptome und damit einhergehend die Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen durch das Ansprechen, einschließlich der Stabilisierung der Erkrankung, auf eine Therapie mit MIRV, als patientenrelevant zu bewerten.

EQ-5D-VAS

Die EQ-5D-VAS wurde in der Studie MIRASOL als präspezifizierter explorativer Endpunkt und in der Studie FORWARD 1 als sekundärer Endpunkt untersucht und ermöglicht Aussagen über den Gesundheitszustand.

Operationalisierung

Der EuroQol-5 Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) ist ein internationales, standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D-5L Deskriptionssystem und der visuellen Analogskala (VAS). Der hier im Dossier relevante VAS-Score ist eine Selbsteinschätzung der Patientinnen ihres allgemeinen Gesundheitszustands anhand einer visuellen, vertikalen Skala von 20 cm, wobei ein Score von 0 für die schlechteste und 100 für die bestmögliche Gesundheit steht. Alle Analysen basieren auf dem EQ-5D-VAS. Im vorliegenden Dossier werden für die EQ-5D-VAS die Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analysen dargestellt.

Validität

Die EQ-5D-VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt und stellt ein weit verbreitetes valides Instrument zur Messung des Gesundheitszustands aus Patientensicht dar [16; 17]. Generell wird eine Veränderung des minimalen relevanten Unterschiedes (Minimal Important Difference, MID) um mindestens 7 – 10 Punkte im Vergleich zum Anfangswert in der Onkologie als klinisch relevant angesehen [18]. Auch der

G-BA stuft die EQ-5D-VAS als valides Messinstrument in der Endpunktkategorie Morbidität ein [19].

Patientenrelevanz

Eine Verbesserung des Gesundheitszustands – gemessen anhand der EQ-5D-VAS – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfassen patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik und wurden präspezifiziert als explorativer Endpunkt in der Studie MIRASOL und als sekundärer Endpunkt in der Studie FORWARD 1 untersucht. Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30-Fragebogens operationalisieren dabei die Morbidität, während weitere Skalen des Fragebogens die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden. Validität und Patientenrelevanz des EORTC QLQ-C30-Fragebogens werden zusammengefasst unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben.

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionaler Fragebogen, der zur Beurteilung der Lebensqualität bei Krebspatienten entwickelt wurde. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie sechs Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) zusammengefasst werden. Das Einzelitem finanzielle Schwierigkeiten ist nicht patientenrelevant und wird daher im Dossier nicht dargestellt. Zusätzlich sind Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten. Die genaue Zuteilung der Items und Skalen findet sich in Tabelle 4-6.

Gemäß dem EORTC-Framework werden die Items mit 1 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Die Items des globalen Gesundheitsstatus werden auf einer Skala von 1 („gar nicht“) bis 7 („exzellent“) bewertet. Alle Domain-Scores werden in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Score auf den Symptomskalen und Einzelskalen auf ein ungünstigeres Patientenergebnis hinweist.

Tabelle 4-6: EORTC QLQ-C30 Item-Zuordnung der Studie MIRASOL

Skala/Items	Anzahl der Items	Item-Nummer ¹
Globaler Gesundheitsstatus		
Globaler Gesundheitsstatus	2	29, 30
Funktionsskalen		
Physische Funktion	5	1 – 5
Rollenfunktion	2	6, 7
Emotionale Funktion	4	21 – 24

Kognitive Funktion	2	20, 25
Soziale Funktion	2	26, 27
Symptomskalen		
Fatigue	3	10, 12, 18
Übelkeit und Erbrechen	2	14, 15
Schmerzen	2	9, 19
Dyspnoe	1	8
Schlaflosigkeit	1	11
Appetitverlust	1	13
Verstopfung	1	16
Diarrhö	1	17
Finanzielle Schwierigkeiten	1	28
1: Details zu den einzelnen Items befinden sich im PRO-SAP [20]		

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse sind ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H).

EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen)

Der EORTC QLQ-OV28 ist ein krankheitsspezifisches Modul des QLQ-C30, das für Patientinnen mit lokalem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entwickelt wurde, die eine chirurgische Behandlung mit oder ohne Chemotherapie erhalten. Validität und Patientenrelevanz des EORTC QLQ-OV28-Fragebogens werden zusammengefasst unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben.

Operationalisierung

Der Endpunkt EORTC QLQ-OV28 ist ein patientenberichteter Endpunkt. Der Fragebogen besteht aus 28 Items.

Die in der Studie erhobenen Skalen zur Morbidität umfassten die folgenden Symptomskalen:

- Abdominale/gastrointestinale Symptome
- Periphere Neuropathie
- Hormonelle Symptome
- Körperbild
- Nebenwirkungen der Chemotherapie

Gemäß dem EORTC-Framework werden die Items mit 1 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Der Erinnerungszeitraum für die ersten 24 Fragen ist „in der letzten Woche“. Alle Domain-Scores werden in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Score auf den Symptomskalen auf ein ungünstigeres Patientenergebnis hinweist. Die Zuordnung der Items zu den entsprechenden Symptomskalen erfolgt entsprechend der Präspezifizierung der Studie MIRASOL (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: EORTC QLQ-OV28 Item-Zuordnung in der Studie MIRASOL

Skala/Items	Anzahl der Items	Item-Nummer ¹
Funktionsskalen		
Einstellung bez. Krankheit/Behandlung	3	52 – 54 ²
Sexualität	4	55 – 58 ²
Symptomskalen		
Abdominale/gastrointestinale Symptome	6	31 – 36
Periphere Neuropathie	3	41 – 43
Hormonelle Symptome	2	48 – 49
Körperbild	2	50 – 51
Nebenwirkungen der Chemotherapie	8	37 – 40, 44 – 47
1: Details zu den einzelnen Items befinden sich im PRO-SAP [20]		
2: Item 52 – 54, und 58 wurden umgekehrt bewertet.		

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse sind ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H).

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

Die Symptomskalen und Einzelsymptome des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfassen patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik. Die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30-Fragebogens operationalisieren dabei die Morbidität, während weitere Skalen des Fragebogens die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden.

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionaler Fragebogen, der zur Beurteilung der Lebensqualität bei Krebspatienten entwickelt wurde. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust,

Verstopfung und Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich sind Fragen zum globalen Gesundheitsstatus enthalten.

Die Funktionsskalen umfassen:

- Globaler Gesundheitsstatus
- Physische Funktion
- Rollenfunktion
- Emotionale Funktion
- Kognitive Funktion
- Soziale Funktion

Gemäß dem EORTC-Framework werden die Items mit 1 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Die Items des globalen Gesundheitsstatus werden auf einer Skala von 1 („gar nicht“) bis 7 („exzellent“) bewertet. Alle Domain-Scores werden in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Skalenwert der Funktionsskalen eine Verbesserung des Patientenergebnis indiziert.

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse sind ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H).

Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist als Erhebungsinstrument für Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität validiert und in anderen Verfahren der Indikation akzeptiert worden [21]. Der Fragebogen wird generell in zahlreichen Studien mit Krebspatienten verwendet. Im Allgemeinen werden Veränderungen um 5 – 10 Punkte [22] bzw. 4 – 10 Punkte [23] für die Patientinnen als relevant betrachtet.

Patientenrelevanz

Krankheitsspezifische Symptome sind negative Begleiterscheinungen, die der Patient unmittelbar durch die Erkrankung erlebt. Eine Verbesserung der Symptomatik, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität – gemessen anhand der Angaben des EORTC QLQ-C30 – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant und wurde bereits in vergangenen Verfahren als relevant angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. In dem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2024-B-096) wurde bestätigt, dass der EORTC QLQ-C30 als Erhebungsinstrument geeignet ist, um patientenrelevante Effekte zu erfassen [12].

EORTC QLQ-OV28 (Funktionsskalen)

Der EORTC QLQ-OV28 ist ein krankheitsspezifisches Modul des QLQ-C30, das für Patientinnen mit lokalem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entwickelt wurde, die eine chirurgische Behandlung mit oder ohne Chemotherapie erhalten. Der Fragebogen wurde als explorativer Endpunkte in der Studie MIRASOL und als sekundärer Endpunkt in der Studie FORWARD 1 untersucht.

Operationalisierung

Der Endpunkt EORTC QLQ-OV28 ist ein patientenberichteter Endpunkt. Der Fragebogen besteht aus 28 Items.

Die in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 erhobenen Skalen zur Lebensqualität umfassten die Funktionsskalen:

- Einstellung bez. Krankheit/Behandlung
- Sexualität

Gemäß dem EORTC-Framework werden die Items mit 1 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Der Erinnerungszeitraum für die ersten 24 Fragen ist „in der letzten Woche“. Für die letzten vier Items (Sexualität) beträgt der Erinnerungszeitraum „während der letzten 4 Wochen“. Alle Domain-Scores werden in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Score auf den Funktionsskalen auf ein günstigeres Patientenergebnis hinweist. Die Zuordnung der Items erfolgt entsprechend der Präspezifizierung in der Studie MIRASOL Tabelle 4-7 [20]. Es ist anzumerken, dass die Interpretationsrichtung der Funktionsskalen der Studie MIRASOL vom Manual abweicht.

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse sind ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H).

Validität

Der EORTC QLQ-OV28 ist als Erhebungsinstrument für Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität validiert [24] und in anderen Verfahren der Indikation akzeptiert worden [21]. In dem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2024-B-096) wurde bestätigt, dass der EORTC QLQ-OV28 ein durch die EORTC validierter Erhebungsinstrument ist [12].

Patientenrelevanz

Krankheitsspezifische Symptome sind negative Begleiterscheinungen, die der Patient unmittelbar durch die Erkrankung erlebt. Die erfassten Symptome beeinflussen direkt das Wohlbefinden und den Alltag der Patientinnen. Eine Verbesserung der Symptomatik, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität – gemessen anhand der Angaben des

EORTC QLQ-OV28 – ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant und wurde bereits in vergangenen Verfahren als relevant angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

PGIS

Der PGIS ist ein generischer, patientenberichteter Endpunkt zur Gesamtbewertung der indikationsübergreifenden Symptomschwere in der letzten Woche. Der PGIS wurde als explorativer Endpunkte nur in der Studie MIRASOL untersucht. Die Ergebnisse zum PGIS befinden sich im Anhang 4-H.

Operationalisierung

Der PGIS ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der Schwere einer Erkrankung. Es besteht aus einem Item, dessen Bewertung anhand einer fünfstufigen Ordinalskala von 1 (keine, Symptome) bis 5 (sehr schwere Symptome) erfolgt [25].

Validität

Der PGIS ist ein Erhebungsinstrument für krankheitsbezogene Symptomatik, dessen Validität bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet wurde. Aufgrund dessen wird der Endpunkt hier als valide eingeschätzt [26; 27]. In dem Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2024-B-096) wurde bestätigt, dass eine Erhebung mittels PGIS grundsätzlich als geeignet eingeschätzt wird [12].

Patientenrelevanz

Mit dem PGIS bewertet der Patient selbst die Schwere seiner Erkrankung. Gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV liegt der Nutzen eines Arzneimittels vor, wenn patientenrelevante therapeutische Effekte, wie die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Reduktion von Nebenwirkungen oder die Steigerung der Lebensqualität nachgewiesen werden. Damit ist die Patientenrelevanz des PGIS unmittelbar gegeben. Der Endpunkt wurde bereits in vergangenen Verfahren vom G-BA als relevant angesehen und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. [26; 27]

Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian Symptom Index (FOSI)

Der FOSI ist ein Instrument für das Ansprechen der Symptome auf die Behandlung des Ovarialkarzinoms, bestehend aus acht Items. Er basiert auf einer Teilmenge von Fragen aus dem Fragebogen des Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer (FACT-O). Er ist im Vergleich zum FACT-O ein kürzeres Instrument, welches in einen einzigen Score zusammengefasst werden kann. Der FOSI wurde als sekundärer Endpunkt nur in der Studie FORWARD 1 untersucht. Die Ergebnisse zum FOSI sind im Anhang 4-H dargestellt.

Operationalisierung

Der FOSI ist ein patientenberichteter Endpunkt, bestehend aus acht Items. Die acht Items beziehen sich auf das Symptomerleben in den letzten sieben Tagen und verwenden eine 5-stufige Likert-Skala, wobei 0 für "überhaupt nicht" und 4 für "sehr viel" steht. Der Gesamtscore berechnet sich aus der Summe der Einzelwerte. Fehlen mehr als drei Items, kann der FOSI nicht

gewertet werden. Der FOSI-Score reicht von 0 (schwer symptomatisch) bis 32 (asymptomatisch) [28].

Validität

Der FOSI ist ein valides Messinstrument in der Indikation des Ovarialkarzinoms. Es demonstriert eine akzeptable Reliabilität, Validität und Responsivität (Veränderungssensitivität) auf klinische Veränderungen [28]. Der FOSI basiert auf einer Teilmenge von Fragen aus dem Fragebogen des FACT-O. Der FACT-O wurde im Jahr 2001 als Ganzes validiert und wird als anerkanntes Instrument für die Bewertung im Bereich des Ovarialkarzinoms angesehen [29].

Patientenrelevanz

Die Linderung tumorassoziierter Symptome ist ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen. Die meisten Fragen im FOSI beziehen sich auf tumorassoziierte Symptome, u. a. Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, allgemeine Schmerzen und Völlegefühl. Diese Symptome sind für die Patientinnen direkt wahrnehmbar und beeinflussen ihr Wohlbefinden erheblich. Aus diesem Grund wird der Endpunkt FOSI im Rahmen der patientenberichteten Morbidität als patientenrelevant eingestuft.

Sicherheit

Im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln muss deren Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von UE nachgewiesen werden.

Die UE ermöglichen Aussagen über die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit einer antineoplastischen Behandlung. Sie wurden standardmäßig und präspezifiziert gemäß guter klinischer Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erhoben.

Operationalisierung

Ein UE war definiert als schädliche, pathologische oder ungewollte Veränderung der anatomischen, physiologischen oder Stoffwechselfunktion, die durch körperliche Anzeichen, Symptome oder Laborveränderungen gekennzeichnet war, unabhängig davon, in welcher Studienphase diese auftrat oder ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament bestand. Eine Krankheitsprogression wurde nicht als UE gewertet, außer sie wurde vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingeschätzt. Hierbei wurde ein auftretendes UE der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung zugerechnet, und nicht der bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlung.

Ein SUE war jedes UE, das unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation zu einem der folgenden Ereignisse führte:

- Tod,
- lebensbedrohliches Ereignis,
- erfordert stationäre Aufnahme ins Krankenhaus,

- erfordert Verlängerung eines bereits bestehenden Krankenhausaufenthalts,
- eine andauernde oder bedeutende Behinderung oder substanzielle Störung der Fähigkeit, Alltagstätigkeiten auszuführen,
- angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt,
- wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führten und nicht lebensbedrohlich waren, konnten unter Umständen als SUE gewertet werden, wenn sie nach medizinischer Einschätzung die Patientin gefährdeten und eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderten, um die oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Der Schweregrad der UE wurde anhand der National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien in der Version 5.0 vom 27. November 2017 bestimmt. Als „schwere UE“ wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 bezeichnet. In der Studie MIRASOL wurden die UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 kodiert, in der Studie FORWARD 1 gemäß MedDRA Version 21.0 und bezogen auf die SOC und den PT dargestellt.

Darüber hinaus werden die im SAP der MIRASOL präspezifizierten UESI für beide Studien und die Meta-Analyse dargestellt. Als UESI wurden in der Studie unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) bezeichnet, die einer der folgenden Gruppenbezeichnung angehörten: „Augenerkrankungen“, „Pneumonitis“ oder „Periphere Neuropathie“. In der FORWARD 1 umfasst die Präspezifizierung der Augenerkrankungen im Gegensatz zur MIRASOL nicht die gesamte SOC „Augenerkrankungen“ [30; 31]. Zur besseren Vergleichbarkeit beider Studien und zur Gewährleistung einer adäquaten Meta-Analyse wurde daher die konservativere und umfassendere Definition UESI aus der MIRASOL auch auf die FORWARD 1 übertragen, sodass sowohl für die FORWARD 1 als auch für die Meta-Analyse die gesamte SOC „Augenerkrankung“ als UESI gewertet wird. Für die UESI „Pneumonitis“ und „Periphere Neuropathie“ wurde ebenfalls die jeweilige Definition der Studie MIRASOL auf die FORWARD 1 übertragen. Die verwendete Definition anhand der Studie MIRASOL war hierbei ebenfalls umfangreicher als die Definition anhand der FORWARD 1, sodass an keiner Stelle Informationen aus der FORWARD 1 verloren gingen [30; 31]. Die Definition erfolgte anhand der eingeschlossenen PT (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

Für das vorliegende Dossier wurden UE entsprechend der Dossievorlage aufgeschlüsselt nach:

- UE; Gesamtraten und nach SOC und PT
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3); Gesamtraten und nach SOC und PT
- SUE; Gesamtraten und nach SOC und PT
- UE, das zum Tod führt; Gesamtraten und nach SOC und PT
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

- UESI

Validität

Das Sicherheitsprofil wurde nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use E6) erstellt und berichtet [32]. In diesem Zusammenhang wurden alle vom Patienten spontan berichteten UE erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA) kodiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht.

Patientenrelevanz

Das Auftreten therapiebedingter UE ist per Definition patientenrelevant [33].

Datenschnitte

Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL wurde eine Futilitäts-Analyse für das PFS bei Erreichen von 110 PFS-Ereignissen geplant und am 31.01.2022 durchgeführt. Der 1. Datenschnitt der Studie MIRASOL wurde am 06.03.2023 durchgeführt und war präspezifiziert nach Eintreten von 330 PFS-Ereignissen [34]. Ein weiterer Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert. Dieser wurde am 27.10.2023 durchgeführt (2. Datenschnitt) [35; 36]. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben war im Studienprotokoll präspezifiziert ereignisgetrieben (End of Study) und wurde am 26.09.2024 durchgeführt. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird für die Studie MIRASOL der für die Zulassung relevante vorliegende Datenschnitt vom 27.10.2023 dargestellt. Aufgrund der kurzfristigen Verfügbarkeit der Daten des finalen Datenschnitts vom 26.09.2024 sind diese in tabellarischer Form unter Anhang 4-J dargestellt. Sie bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts, und es ergeben sich keine fazitrelevanten Unterschiede (siehe Anhang 4-J).

Studie FORWARD 1

Für die Studie FORWARD 1 wurde eine Futilitäts-Analyse für das PFS bei Erreichen von 80 PFS-Ereignissen geplant und am 15.03.2018 durchgeführt. Der 1. Datenschnitt der Studie FORWARD 1 wurde am 19.02.2019 durchgeführt und war präspezifiziert nach Eintreten von 236 PFS-Ereignissen [37]. Ergebnisse des 1. Datenschnitts wurden im Rahmen des Zulassungsdossiers bei der EMA eingereicht. Der finale Datenschnitt wurde ein Jahr nach der primären Analyse, am 18.03.2020 durchgeführt und war ebenfalls präspezifiziert im Studienprotokoll als Studienende („End of Study“) für ein Jahr nach dem 1. Datenschnitt. Die Daten des 2. Datenschnitts wurden für das Zulassungsverfahren ebenfalls bei der EMA eingereicht [35; 36]. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird für die Studie FORWARD 1 der aktuellste, präspezifizierte und für die Zulassung relevante vorliegende Datenschnitt vom 18.03.2020 dargestellt.

Statistische Methoden

Stratifikationsvariablen

In der Studie MIRASOL wurden die Stratifizierungsvariablen Anzahl vorheriger Therapien (1 vs. 2 vs. 3) und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt (Paclitaxel vs. pegyliertes liposomales Doxorubicin vs. Topotecan) verwendet, wie im statistischen Analyseplan (SAP) prädefiniert. Für die Auswertung der Studie FORWARD 1 wurde die prädefinierte Stratifikationsvariable Anzahl vorheriger Therapien (1 oder 2 vs. 3) verwendet. Für die einstufige Meta-Analyse werden die Stratifikationsvariablen der Studie FORWARD 1 verwendet und als zusätzliche Stratifikationsvariable, wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Meta-Analysen gefordert, die Ursprungsstudie verwendet. Die prädefinierte Stratifikationsvariable FR α -Status wurde jedoch nicht für die Analysen im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier herangezogen, da für die Studie FORWARD 1 nur die relevante Biomarker-Population dargestellt wird.

Zensierung

Gesamtüberleben

Für die Studien MIRASOL und FORWARD 1 wurde das OS von Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten oder den Status „Lost-to follow-up“ hatten, zensiert zum letzten Datum, an dem bekannt war, dass sie am Leben waren. Wenn ein Cut-off-Datum für die Analyse implementiert wurde, wurden nur Todesfälle, die am oder vor diesem Datum auftraten, als OS-Ereignisse gezählt. Patientinnen, deren Todesdatum oder das letzte Datum, an dem die Patientin nachgewiesenermaßen am Leben war, nach dem Daten-Cut-off-Datum lagen, wurden zum Analyse-Cut-off zensiert. Die Zensierung erfolgte für die Studie MIRASOL und FORWARD 1 wie im jeweiligen SAP prädefiniert.

Progressionsfreies Überleben und progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie

Wenn in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein Cut-off-Datum für die Analyse implementiert wurde, wurden nur die Daten (Todesfälle und radiologische Bewertungen), die am oder vor diesem Datum auftraten, für die Analyse verwendet.

Für die Zensierung und Ereignisfeststellung beim PFS und PFS2 galten folgende Regeln:

- Keine Tumormessung zu Baseline oder keine radiologische Messung nach Baseline, und der Tod trat nicht innerhalb von 105 Tagen nach Randomisierung ein: Zensierung zum Datum der Randomisierung
- Keine Tumormessung zu Baseline oder keine radiologische Messung nach Baseline, und der Tod trat innerhalb von 105 Tagen nach Randomisierung ein: Ereignis (Tod) zum Datum des Todes
- Neue Krebstherapie vor Krankheitsprogression oder Tod (einschließlich palliativer Strahlentherapie während der Studienbehandlung): Zensierung zum Datum der letzten radiologischen Messung vor Beginn der neuen Krebstherapie

- Kein Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod: Zensierung zum Datum der letzten radiologischen Bewertung
- Progression oder Tod nach Fehlen von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden radiologischen Bewertungen: Zensierung zum Datum der letzten adäquaten radiologischen Bewertung ohne Progression
- Tod wurde als Ereignis zum Datum des Todes gewertet
- Radiologische Progression wurde als Ereignis gewertet zum Datum der ersten radiologischen Bewertung, die eine Progression gezeigt hat

Die Zensierung erfolgte für die Studie MIRASOL und FORWARD 1 wie im jeweiligen SAP prädefiniert.

Als Datum des Eventeintritts für das PFS2 wurde Folgendes definiert, je nachdem, was zuerst eintrat:

- Datum, an dem eine radiologische oder klinische Progression auftrat, berichtet über das Formular zum Langzeit-Follow-up
- Sterbedatum
- Datum der Beendigung der nächsten Therapielinie. Als nächste Therapielinie wurden alle Therapien außer Strahlentherapie oder eine Operation angesehen.
- Jedes Progressionsereignis, das im Rahmen der Langzeit-Follow-up-Evaluierung erfasst wurde, wurde berücksichtigt, einschließlich der Krankheitsprogression in Patientinnen, die keine nachfolgende Nächstlinientherapie erhalten hatten
- Patientinnen, bei denen keine Progression gemäß Prüfarzt während der Studienperiode auftrat, die jedoch eine Progression auf dem Follow-up-Formular aufwiesen, wurden als Patientinnen mit PFS2-Event angesehen
- Patientinnen, die keine Folgetherapie erhielten und bei denen keine Krankheitsprogression oder Tod auftrat, wurden zum Zeitpunkt des letzten Follow-up-Kontakts zensiert
- Daten von „Lost-to-follow-up“-Patientinnen, die mindestens eine Follow-up-Einschätzung aufweisen, wurden in die Analyse eingeschlossen und zensiert zum letzten Zeitpunkt, an dem die Patientin bekanntermaßen am Leben war
- Patientinnen ohne Follow-up-Kontakt wurden zum Zeitpunkt des Austritts aus der Studie zensiert

Gesamtansprechrare (ORR) und Zeit bis zum Ansprechen

Wenn in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein Cut-off-Datum für die Analyse implementiert wurde, wurden nur radiologische Beurteilungen an oder vor dem Cut-off-Datum berücksichtigt, wie im jeweiligen SAP prädefiniert.

Ereigniszeitanalysen

Als primäre Analysen der Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurde aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen in den Studie MIRASOL und FORWARD 1 Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Als weitere Ereigniszeitanalysen werden das progressionsfreie Überleben nach Folgetherapie und die Zeit bis zum Ansprechen jeweils als ergänzende Analyse dargestellt. Auch die Auswertung der Sicherheit erfolgte aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen in den beiden Studien als Ereigniszeitanalyse. Die Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT wurden jedoch deskriptiv dargestellt.

Angegebene HR und dazugehörige zweiseitige 95 %-KI wurden über ein nach den Stratifikationsvariablen stratifiziertes Cox-Regressionsmodell berechnet. Für den Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen (MIRV-Arm vs. Chemotherapie-Arm) mittels p-Wert wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. Der Chemotherapie-Arm wurde als Referenzbehandlung (Nenner des HR) verwendet. Ein Time-to-Event HR von weniger als 1,0 würde auf einen Vorteil von MIRV gegenüber der Chemotherapie hindeuten. Die Mediane wurden anhand des 50. Perzentils mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt, zugehörige 95 %-KI basieren auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). Die Berechnungen erfolgten für die Studien MIRASOL und FORWARD 1 wie im jeweiligen SAP prädefiniert.

Binäre Analysen

Die Auswertung des Endpunktes Gesamtansprechen erfolgte als binäre Analyse. Auch zu Auswertungen der Sicherheit werden binäre Analysen dargestellt, wenn eine Ereigniszeitanalyse nicht berechenbar ist. Es wird jeweils das RR, das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) mit dem dazugehörigen 95 %-KI und p-Wert angegeben, basierend auf einem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen. Für die Wirksamkeitsendpunkte gilt: ein RR und OR größer als Eins sowie ein ARR größer als Null bedeuten einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Umgekehrt gilt für die Sicherheitsendpunkte: ein RR und OR kleiner als Eins sowie ein ARR kleiner als Null bedeuten einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Die Berechnungen erfolgten für die Studien MIRASOL und FORWARD 1 wie im jeweiligen SAP prädefiniert.

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analysen

Für die patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome; PRO) werden basierend auf dem Vorschlag des G-BA aus der Beratung [12] aufgrund der unterschiedlichen Zykluslängen die Mittelwertänderungen mittels MMRM herangezogen [12]. Die Erhebung erfolgte unabhängig von der Länge des Zyklus jeweils am 1. Tag eines Zyklus, sodass eine

Verzerrung durch unterschiedliche Erhebungszeitpunkte innerhalb eines Zyklus vermieden wird. Dabei werden für die statistischen Analysen die zeitlich versetzt stattfindenden Erhebungen mittels einem vom IQWiG akzeptierten Algorithmus zusammengeführt, sodass der Abstand zwischen den geplanten Erhebungszeitpunkten minimal ist und nicht mehr als eine Woche beträgt [38; 39]. Visiten, die keine Entsprechung im anderen Behandlungsarm von nicht mehr als einer Woche hatten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Dadurch wurde eine mögliche Verzerrung durch unterschiedliche Anzahlen an Erhebungen zwischen und innerhalb der Arme adressiert. Darüber hinaus entsprechen die dem Dossier zugrunde liegenden Analysen der Methodik der Studie MIRASOL. Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Es gelten folgende statistische Methoden zur longitudinalen Analyse der Veränderung zu Baseline: Es wurde ein Ansatz mit wiederholten Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) für Subskalen und Zusammenfassungsscores verwendet. Die MMRM-Analyse ging davon aus, dass die fehlenden Beobachtungen zufällig (missing at random, MAR) fehlten. Die Kovariablen in diesem Model waren im SAP der Studie MIRASOL präspezifiziert. Es handelt sich um die Kovariablen Werte zu Baseline, zeitlicher Abstand der Visite zu Baseline in Wochen, die Interaktion zwischen Baseline-Wert und zeitlichem Abstand und die Interaktion zwischen Behandlung und zeitlichem Abstand in Wochen (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Erfassungszeitpunkt der PRO und Zuweisung in der statistischen Analyse

Behandlung	PRO-Erfassungszeitpunkt (Woche)												
MIRASOL (EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28)													
MIRV (3w)	3	-	6	-	9	12	15	-	18	-	21	24	...
Topotecan (3w)													
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (4w)	-	4	-	8	-	12	-	16	-	20	-	24	...
Paclitaxel (4w)													
Topotecan (4w)													
FORWARD 1 (EQ-5D-VAS)													
MIRV (3w)	3	-	6	-	9	12	15	-	18	-	21	24	...
Topotecan (3w)													
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (4w)	-	4	-	8	-	12	-	16	-	20	-	24	...
Paclitaxel (4w)													
Topotecan (4w)													
Zuweisung in der statistischen	3/4	-	8/9	12	15/16	-	20/21	24	...				

Behandlung	PRO-Erfassungszeitpunkt (Woche)												
Analyse													
FORWARD 1 (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28)													
MIRV (3w)	-	-	-	-	9	-	-	-	18	-	-	-	...
Topotecan (3w)													
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (4w)	-	-	-	8	-	-	-	16	-	-	-	24	...
Paclitaxel (4w)													
Topotecan (4w)													
Zuweisung in der statistischen Analyse	-	-	-	8/9	-	-	-	-	-	-	-	-	...

Es wurden Mittelwertschätzungen der kleinsten Quadrate (LS), Standardfehler (SE), 95 %-KI und p-Werte für mittlere Veränderungen von Baseline bis zu jeder Visite vorgestellt. Für die Symptomskalen und Einzelskalen bedeutet ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV und für die Funktionsskalen bedeutet ein LS MD und Hedges' g größer als Null einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Die Analysen wurden getrennt für Subskalen- und Zusammenfassungsscores durchgeführt. Kontinuierliche Daten wurden durch die Anzahl der Beobachtungen (N), die Anzahl der fehlenden Beobachtungen, den Mittelwert und die Standardabweichung beschrieben. Die kategorialen Daten wurden durch die Anzahl (n) und den Prozentsatz (%) der Patienten in jeder Kategorie beschrieben.

Für die Studie FORWARD 1 wurden die statistischen Methoden den Methoden der MIRASOL angepasst. Daher kann es zu Abweichungen zu den für die FORWARD 1 prädefinierten Analysen kommen. Auch das präspezifizierte Windowing zur Bestimmung der Visitenfenster der Studie MIRASOL, d. h. die Zuordnung einer Beobachtung zu einer bestimmten Visite, wurde für die FORWARD 1 übernommen [40]. Dieses Windowing wird auch in der Meta-Analyse genutzt. Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte der beiden Studien MIRASOL und FORWARD 1 dargestellt.

Im Rahmen der FORWARD 1 wurden die Fragebögen FOSI, EORTC QLC-OV28 und EORTC QLQ-C30 abhängig vom bei Randomisierung festgelegten Therapieschema nur alle 8/9 Wochen erhoben. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl von Visiten, die zwischen den Studienarmen in der FORWARD 1 vergleichbar sind, werden die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse nur ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H). Die

statistischen Analysen wurden dabei analog zur Studie MIRASOL durchgeführt, wobei als Basis der Analyse die relevante Biomarker-Population für die FORWARD 1 verwendet wurde und als Stratifizierungsvariablen die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt genutzt wurde.

Rücklaufzeiten

Für die PROs werden zu den MMRM-Analysen die Rücklaufzeiten der oben beschriebenen Analysezeitpunkte angegeben. Dabei ist „N“ die Anzahl der randomisierten Patientinnen der Analysepopulation, die zu Baseline behandelt worden sind, zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und „n“ die Anzahl der randomisierten Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben.

Meta-Analyse

Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analysen wurden die statistischen Methoden der Studie MIRASOL verwendet. Um die Heterogenität zwischen den Studien beurteilen zu können, wird das Ergebnis des Interaktionstests berichtet. Dabei wird in die entsprechenden Modelle der Interaktionsterm $\text{Behandlung} \times \text{Studie}$ eingefügt und der p-Wert dieser Interaktion berichtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

MIRASOL und FORWARD 1

Vor Durchführung der Meta-Analyse wurden die infrage kommenden Studien auf Vergleichbarkeit der Fragestellung, des Studiendesigns, der Studienpopulation, des Kontrollarms und der Endpunkte geprüft. Die zugrundeliegenden Studien MIRASOL und FORWARD 1 basieren auf sehr ähnlichen Studienprotokollen mit größtenteils identischen Einschlusskriterien und einer gleichen Operationalisierung der Endpunkte. Hinsichtlich der Fragestellung und Intervention sind die Studien ebenso identisch, da beide Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie (Paclitaxel, Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin) untersuchten. Zum Vergleich der Patientinnenpopulationen wurden nachfolgend die demografischen- als auch krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline der oben beschriebenen Subpopulationen in

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

beiden Studien verglichen und es wird auf Unterschiede zwischen den beiden Studien in den einzelnen Merkmalen eingegangen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Methodik der Meta-Analyse

Für das vorliegende Dossier lagen Daten auf Patientenebene vor. Von der Cochrane Collaboration werden Meta-Analysen auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) als Goldstandard für die Zusammenfassung klinischer Daten angesehen [33]. Auch das IQWiG gibt an, dass Meta-Analysen, die auf Basis der IPD der relevanten Studien durchgeführt werden, eine höhere Aussagekraft haben [33]. Da die relevanten Studien sehr ähnliche Studienprotokolle aufweisen, sind aus klinischer und methodischer Sicht, systematische Unterschiede in den Patientencharakteristika, Interventionen oder Endpunkten zwischen den Studien als mögliche Ursachen für Heterogenität auszuschließen. Um die Heterogenität zwischen den Studien beurteilen zu können, wird das Ergebnis des Interaktionstests berichtet. Dabei wird in die entsprechenden Modelle der Interaktionsterm *Behandlung*Studie* eingefügt und der p-Wert dieser Interaktion berichtet.

Im Folgenden werden IPD-Meta-Analysen mit festen Effekten verwendet, da sowohl von einer homogenen Studienlage ausgegangen werden kann als auch die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist [33].

Die Effektschätzer werden basierend auf gepoolten Daten, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, berechnet. Zusätzlich wird die Studie als weiterer Effekt mit in das Modell aufgenommen. Für stetige Variablen wird ein MMRM verwendet. Das MMRM schließt folglich Behandlung, Studie und gemäß dem SAP den Ausgangswert der stetigen Variablen sowie Interaktion von Zeit in Wochen und Behandlung und zusätzlich die Interaktion von Zeit in Wochen mit Ausgangswert in das Modell ein. Die Meta-Analyse für binäre Variablen (Responderanalysen) basiert dementsprechend auf einem CMH-Test mit Behandlung, Studie und den Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie). Die Ereigniszeit-Analysen werden mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Studie und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen berechnet. Die Analyse der UE wird analog zu den Wirksamkeitsanalysen durchgeführt. Für die Meta-Analyse wurde das präspezifizierte „Windowing“, d. h. die Zuordnung einer Beobachtung zu einer bestimmten Visite, der MIRASOL genutzt [40].

Anders als in einer Meta-Analyse mit aggregierten Daten, werden die Ergebnisse einer IPD-Meta-Analyse üblicherweise nicht in Form von Forest-Plots dargestellt. Auch die zusätzliche Bestimmung von weiteren, in der klassischen Meta-Analyse üblichen Heterogenitätsmaßen (z. B. I^2 , Cochran's Q) wird in der IPD-Meta-Analyse nicht als sinnvoll erachtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum

Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen werden in den Studienberichten der Studien MIRASOL und FORWARD 1 dargestellt [30; 31].

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika sowie weiteren Faktoren wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Gemäß der Modulvorlage werden die Subgruppen Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte dargestellt. Darüber hinaus werden vollständige Subgruppen dargestellt, die übereinstimmend in beiden Studien erfasst worden waren. Folgende Subgruppen werden im vorliegenden Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen berücksichtigt; die Wahl der Trennpunkte basiert dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte im SAP sowie im Studienbericht:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Region (USA, Rest der Welt)
- Krankheitsschwere bzw. -stadium:
 - Stadium bei der Diagnose (I-III, IV)
 - Baseline Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0, 1)
 - Letztes platinfreies Intervall (≤ 3 Monate, > 3 Monate)
 - Anzahl vorheriger Therapielinien (1 oder 2, 3)
- Weitere relevante Charakteristika:
 - Vorherige Verabreichung von Bevacizumab (Ja, Nein)
 - BRCA-Status (Positiv, Negativ/Unbekannt)
 - Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan)
 - Daten aus Studie

Das Geschlecht wurde nicht als Subgruppe betrachtet, da in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 gemäß Anwendungsgebiet nur weibliche Personen eingeschlossen wurden.

Aufgrund der Meta-Analyse wurde die Subgruppe „Daten aus Studie“ eingeführt, die eine potenzielle Effektmodifikation der Zugehörigkeit der Daten zu einer der beiden Studien abbildet. Hierbei handelt es sich um die einzige nicht präspezifizierte Subgruppe, alle anderen Subgruppen waren präspezifiziert.

Eine potenzielle Effektmodifikation lag vor, wenn das Ergebnis des Interaktionstests bei $p < 0,05$ lag. In diesem Fall wurden Subgruppenanalysen im Modul 4 dargestellt und gleichzeitig die Relevanz der potenziellen Effektmodifikation diskutiert. Eine vollständige Darstellung aller Subgruppenanalysen, auch solcher mit nicht signifikantem Interaktionsterm, befindet sich in Anhang 4-G. Eine Subgruppenanalyse erfolgte nur, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Personen umfasste und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Kategorien zum betrachteten Zeitpunkt auftraten. Andernfalls wurde auf eine separate Analyse der Subgruppen aufgrund der begrenzten Aussagekraft verzichtet.

Die Interaktionstests wurden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie bei gleichzeitigem Auftreten anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein statistisch signifikanter Interaktionstest wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Es findet zuerst eine Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des Zusatznutzens statt. Ergibt sich keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Andernfalls wird wie folgt vorgegangen: Aufgrund des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem p-Wert des Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch-positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Dazu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in confirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen u. a. geprüft, ob eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation besteht [41; 42].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMGN853-0416 (MIRASOL)	ja	ja ¹	abgeschlossen	1. Datenschnitt (präspezifizierter primärer Datenschnitt, EMA eingereicht): 06.03.2023 2. Datenschnitt (EMA angefordert): 27.10.2023 Finaler Datenschnitt (präspezifiziert [„End of Study“]): 26.09.2024	<ul style="list-style-type: none"> • Mirvetuximab-Soravtansin • Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe
IMGN853-0403 (FORWARD 1)	ja	ja ¹	abgeschlossen	1. Datenschnitt (präspezifizierter primärer Datenschnitt, EMA eingereicht): 19.02.2019 Finaler Datenschnitt (präspezifiziert [„End of Study“]; EMA eingereicht): 18.03.2020	<ul style="list-style-type: none"> • Mirvetuximab-Soravtansin • Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

1: Sponsor der Studie war ImmunoGen. ImmunoGen gehört seit Februar 2024 zum AbbVie-Konzern.
Die Patientinnen der Studie MIRASOL und der Studie FORWARD 1 erhielten das Studienmedikament bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Tod oder

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
bis der Sponsor die Studie beendet hatte					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf den 16.09.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

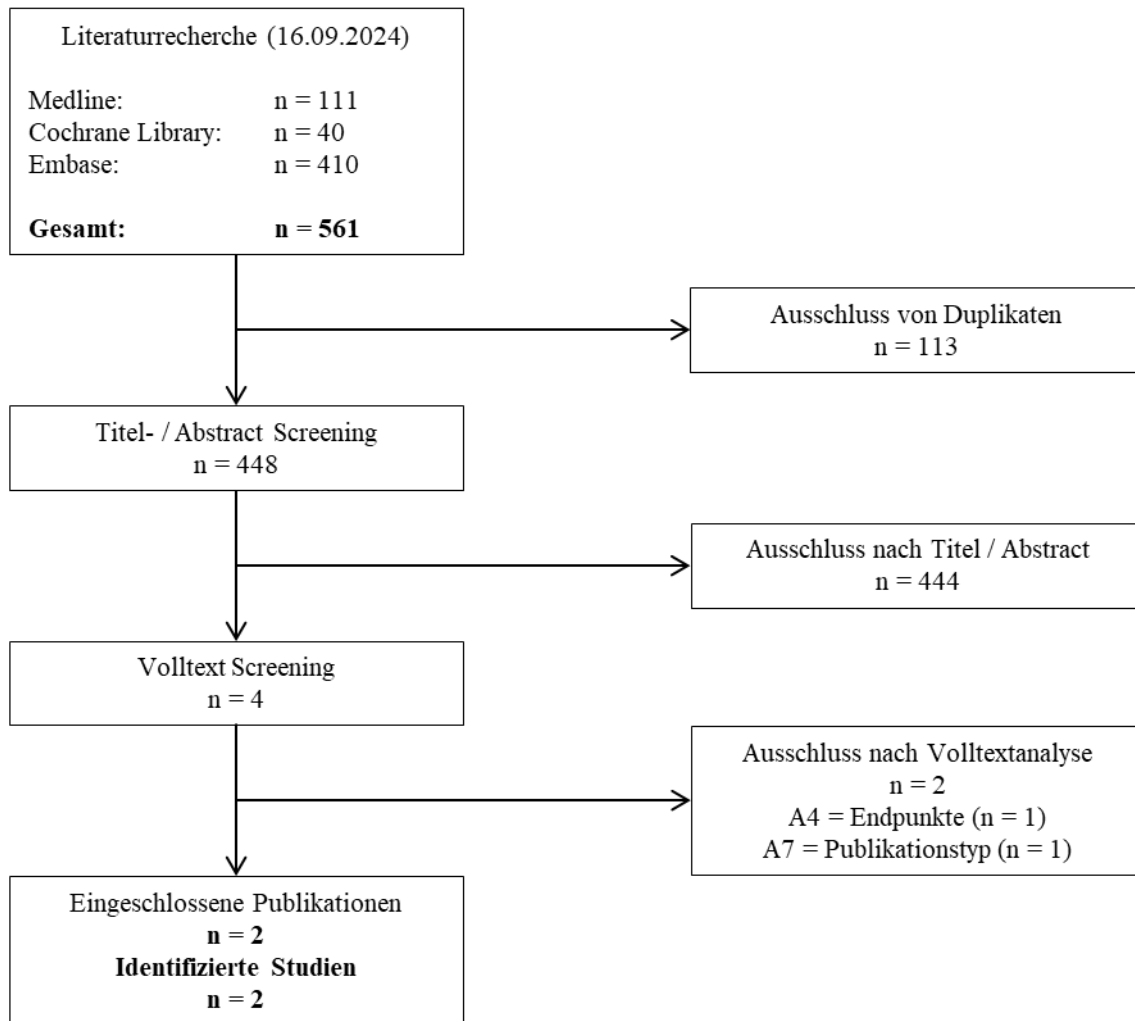


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 561 Treffer. Nach Ausschluss von 113 Duplikaten wurden die verbleibenden 448 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 444 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 4 Publikationen im Volltext gesichtet und hiervon letztlich 2 als relevant eingeschlossen. Die Publikationen können der Studie MIRASOL [43] und FORWARD 1 [44] zugeordnet werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMGN853-0416 (MIRASOL)	<u>Clinicaltrials.gov</u> : NCT04209855 [45] <u>EU-CTR</u> : 2019-003509-80 [46] <u>ICTRP</u> : Nct04209855 [47]	ja	ja	abgeschlossen
IMGN853-0403 (FORWARD 1)	<u>Clinicaltrials.gov</u> : NCT02631876 [48] <u>EU-CTR</u> : [49] <u>ICTRP</u> : Nct02631876 [50] Euctr2015-004060-11- Es [51]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.09.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine relevanten Quellen identifiziert.				
A: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand vom 16.09.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
IMGN853-0416 (MIRASOL)	ja	ja ^e	nein	ja [30]	ja [45-47]	ja [43]
IMGN853-0403 (FORWARD 1)	ja	ja ^e	nein	ja [31]	ja [48-51]	ja [44]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Sponsor der Studie war ImmunoGen. ImmunoGen gehört seit Februar 2024 zum AbbVie-Konzern.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MIRASOL	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patientinnen mit FRα-positivem ¹ platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epithelialem Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	1 : 1 Randomisierung MIRV (n = 227) Chemotherapie (n = 226)	<u>Screening-Phase:</u> Bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation an Zyklus eins Tag eins <u>Behandlung:</u> Patientinnen erhielten das Studienmedikament bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Tod oder bis der Sponsor die Studie beendet <u>Follow-up:</u> Follow-up-Visite nach 30 Tagen nach der letzten erhaltenen Dosis der Studienmedikation <u>Ansprechen-/</u> <u>Überlebens-Follow-up:</u> Alle drei Monate (±1 Monat) bis zum Zeitpunkt des Todes,	Weltweit: USA, Australien, Belgien Bulgarien, China, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Republik Korea, Niederlande, Polen, Portugal, Russische Föderation, Serbien, Spanien, Taiwan, Tschechien, Ukraine, Vereinigtes Königreich 02/2020 – 09/24	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS (gemäß Prüfarzt) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (gemäß BICR) • PFS2 • ORR • TTR • EQ-5D-VAS • EORTC QLQ- C30 • EORTC QLQ- OV28 • PGIS² • Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				bis der Patient Lost-to-follow-up ist, Widerruf der Einwilligung oder bis der Sponsor die Studie beendet. <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt (präspezifizierter primärer Datenschnitt): 06.03.2023 2. Datenschnitt (EMA angefordert): 27.10.2023 Finaler Datenschnitt (präspezifiziert [„End of Study“]): 26.09.2024		
FORWARD 1	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase-III	Erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem ¹ platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische	2 : 1 Randomisierung MIRV (n = 248) Chemotherapie (n = 118)	<u>Screening-Phase:</u> Bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation. <u>Behandlung:</u> Patientinnen erhielten das Studienmedikament bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten von	Weltweit: USA, Belgien, Bosnien-Herzegowina, Kanada, Tschechien, Frankreich, Irland, Italien, Russische Föderation, Serbien, Spanien, Schweiz, Vereinigtes	<u>Primärer Endpunkt</u> PFS (gemäß BICR) <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS (gemäß Prüfarzt) • PFS2 • ORR

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Behandlungslinien erhalten haben		inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Tod oder bis der Sponsor die Studie beendet <u>Follow-up:</u> Follow-up-Visite nach 30 Tagen nach der letzten erhaltenen Dosis der Studienmedikation <u>Follow-up des Ansprechens</u> Patientinnen, die die Studie aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen haben, nahmen alle 12 Wochen (±drei Wochen) an Tumoruntersuchungen teil, bis ein Progress auftrat oder eine neue Krebstherapie gestartet wurde. <u>Überlebens-Follow-up:</u> Alle drei Monate (±zwei Wochen) für ein Jahr nach der	Königreich 03/2016 – 03/2020	<ul style="list-style-type: none"> • TTR • EQ-5D-VAS • EORTC QLQ-C30² • EORTC QLQ-OV28² • FOSI² • Sicherheit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				letzten erhaltenen Dosis der Studienmedikation <u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt (präspezifizierter primärer Datenschnitt, EMA eingereicht): 19.02.2019 Finaler Datenschnitt: (präspezifiziert [„End of Study“]; EMA eingereicht): 18.03.2020		
<p>1: Die Definition von FRα-Positivität (insb. Färbemethode, Scoring) unterscheidet sich zwischen den Studien MIRASOL und FORWARD 1. Gemäß Studienbericht der Studie FORWARD 1 weisen die Einschlusskriterien im Studienprotokoll fälschlicherweise darauf hin, dass die FRα-Immunhistochemie-Scoring-Methode $\geq 2+$-Färbeintensität als Definition für FRα-positive Tumorzellen verwendet wurde. Die tatsächlich angewandte Scoring-Methode beinhaltet die pathologische Bestimmung des Prozentsatzes der Tumorzellen mit sichtbarer Membran-FRα-Färbung unter Verwendung eines 10-fachen Mikroskopobjektivs (10X). Diese Methode zur Definition von FRα-positiven Tumorzellen zur Bestimmung der Eignung von Patientinnen wurde vor Beginn der Studie implementiert, und alle Patientinnen wurden mit dieser Methode rekrutiert und stratifiziert [31]. Diese Methodik entspricht jedoch nicht der Bestimmung der FRα-Positivität gemäß Fachinformation. Aufgrund dieser Unterschiede in der Definition von FRα-Positivität und in Übereinstimmung mit der Fachinformation werden im vorliegenden Nutzendossier die Ergebnisse der Patientinnenpopulation der Studie FORWARD 1 dargestellt, die nach FRα-Expressionsniveau gemäß der PS2+Scoring-Methode reklassifiziert wurden (siehe auch Abschnitt zur FORWARD 1-Analysepopulation) [1].</p> <p>2: Die Endpunkte EORTC QLQ-C30 (FORWARD 1), EORTC QLQ-OV28 (FORWARD 1), PGIS (Studie MIRASOL) und FOSI (Studie FORWARD 1) werden im Anhang 4-H dargestellt.</p>						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	MIRV	Chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MIRASOL	6 mg/kg AIBW MIRV i.v. jeweils an Tag eins eines dreiwöchigen Zyklus	Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe mit Festlegung der Behandlung vor Randomisierung: <u>Paclitaxel:</u> 80 mg/m ² i.v. jeweils an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines vierwöchigen Zyklus <u>PLD:</u> 40 mg/m ² i.v. jeweils an Tag eins eines vierwöchigen Zyklus <u>Topotecan:</u> 4 mg/m ² i.v. jeweils an den Tagen eins, acht und 15 eines vierwöchigen Zyklus oder 1,25 mg/m ² i.v. jeweils an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus	Vorbehandlung: Eine bis drei Therapielinien mit platinbasierter Chemotherapie. Patientinnen, die bisher nur eine Linie platinbasierter Chemotherapie erhalten hatten, mussten mindestens vier Zyklen erhalten haben und ein Ansprechen (CR oder PR) aufgewiesen und dann innerhalb von > drei Monaten und ≤ sechs Monaten nach der letzten Dosis der platinbasierten Chemotherapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Patientinnen mit bereits zwei oder drei Linien platinbasierter Chemotherapie mussten innerhalb von bis zu sechs Monaten eine Krankheitsprogression aufweisen. Prämedikation: Alle Patientinnen erhielten etwa 30 Minuten vor jeder Infusion von MIRV 325 – 650 mg Paracetamol (oral oder i.v.), 10 mg i.v. Dexamethason und 25 – 50 mg Diphenhydramin (i.v. oder oral) (äquivalente Arzneimittel ähnlicher Arzneimittelklassen waren ebenfalls akzeptabel). Ein antiemetisches Medikament (z. B. 5-HAT3-Serotoninrezeptor- Antagonisten wie Palonosetron, Granisetron oder Ondansetron oder geeignete Alternativen) wurde vor jeder MIRV-Dosis empfohlen und konnte jederzeit nach Ermessen des behandelnden Arztes angewendet werden. Alle Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, mussten Kortikosteroid-Augentropfen einnehmen, wie vom behandelnden Arzt verschrieben, es sei denn, das Risiko überwog den Nutzen gemäß dem Augenarzt. Alle Patientinnen wurden angewiesen 1 % Prednisolon (Pred Forte oder generisches® Äquivalent) sechsmal täglich an den Tagen eins bis vier- und viermal täglich an den Tagen fünf bis acht jedes Zyklus während der Studie selbst zu verabreichen. Alle Patientinnen, die randomisiert auf

Studie	MIRV	Chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>MIRV aufgenommen wurden, mussten täglich benetzende Augentropfen verwenden (wie auf dem Produktetikett oder vom behandelnden Arzt verordnet).</p> <p>Patientinnen, die auf Paclitaxel, PLD oder Topotecan randomisiert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes oder gemäß den institutionellen Richtlinien eine Prämedikation erhalten.</p>
FORWARD 1	6 mg/kg AIBW MIRV i.v. jeweils an Tag eins eines dreiwöchigen Zyklus	<p>Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe mit Festlegung der Behandlung vor Randomisierung:</p> <p><u>Paclitaxel:</u> 80 mg/m² als einstündige i.v.-Infusion an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines vierwöchigen Zyklus.</p> <p><u>Topotecan:</u> 4 mg/m² über 30 Minuten an den Tagen eins, acht und 15 eines vierwöchigen Zyklus oder 1,25 mg/m² über 30 Minuten an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus</p> <p><u>PLD:</u> 40 mg/m² als 1 mg/min i.v. Infusion an Tag eins eines vierwöchigen Zyklus. Nach Zyklus 1 konnte PLD als einstündige</p>	<p>Patientinnen im MIRV-Arm:</p> <p>Vorbehandlung: Eine bis drei Therapielinien mit platinbasierter Chemotherapie. Patientinnen mussten mindestens vier Zyklen einer platinhaltigen Therapie abgeschlossen haben.</p> <p>Alle Patientinnen mit MIRV erhielten 325 – 650 mg Acetaminophen/Paracetamol (oral/i.v.), 10 mg i.v. Dexamethason und 25 – 50 mg Diphenhydramine (oral/i.v.) (oder äquivalente Arzneimittel der gleichen Klasse) ca. 30 Minuten vor jeder MIRV-Infusion. Wenn einzelne Patientinnen eine intensivere Behandlung benötigten, um infusionsbedingte Reaktionen zu verhindern, konnten die Prüfarzte das Schema entsprechend modifizieren.</p> <p>Patientinnen im MIRV-Arm mussten Kortikosteroid-Augentropfen verwenden, wenn gemäß dem behandelnden Arzt der Nutzen höher war als das Risiko. Dazu sollten die Patientinnen sich sechsmal täglich 1 % Prednisolon an den Tagen eins bis vier und viermal täglich an den Tagen fünf bis acht jedes Zyklus während der Studie selbst verabreichen. Bei Unverträglichkeit wurden andere Kortikosteroid-Augentropfen verabreicht. Danach sollten zusätzlich täglich befeuchtende Augentropfen verwendet werden.</p>

Studie	MIRV	Chemotherapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		Infusion verabreicht, wenn es vertragen wurde.	Patientinnen im Chemotherapie- Arm: Patientinnen, die auf Paclitaxel, PLD oder Topotecan randomisiert wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes oder gemäß den institutionellen Richtlinien eine Prämedikation erhalten.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie MIRASOL

Bei der Studie MIRASOL handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die global an einer Vielzahl an Studienzentren durchgeführt wurde. Als Studienziel wurde festgelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit von MIRV gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, zu vergleichen. Dabei wurde eine platinresistente Erkrankung wie folgt definiert:

- Patientinnen, die eine Linie Platin-basierter Therapie erhalten haben, müssen mindestens vier Zyklen Platin erhalten haben; sie müssen ein Ansprechen (CR oder PR) gehabt haben, gefolgt von einer Progression im Zeitraum zwischen > drei Monaten und \leq sechs Monaten nach der letzten Platin-Dosis.
- Patientinnen, die zwei oder drei Linien einer Platin-basierten Therapie erhalten haben, müssen bis maximal sechs Monate nach der letzten Platin-Dosis eine Progression aufweisen.

In die Studie aufgenommen wurden weibliche Patientinnen, die mindestens 18 Jahre alt waren und die für eine Single-Agent-Therapie in der nächsten Therapielinie in Frage kam. Der Tumor musste positiv hinsichtlich der FR α -Expression sein gemäß Fachinformation. Dafür mussten Patienten eine hohe FR α -Expression gemäß der folgenden Scoring-Methode aufweisen, festgestellt mittels des Ventana FOLR1 (FOLR-2.1) CDx Assays: Um als positiv für FR α -Expression und zur Teilnahme an der Studie berechtigt zu gelten, mussten $\geq 75\%$ der lebensfähigen Tumorzellen eine Membranfärbung der Intensitätsstufen 2 und/oder 3 aufweisen. Geeignete Patientinnen mit unterschriebener Einverständniserklärung, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert:

- MIRV: 6 mg/kg gemäß AIBW i.v. jeweils an Tag eins eines dreiwöchigen Zyklus

- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe mit Festlegung der Behandlung vor Randomisierung:
 - Paclitaxel: 80 mg/m² i.v. jeweils an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines vierwöchigen Zyklus,
 - Pegyliertes liposomales Doxorubicin: 40 mg/m² i.v. jeweils an Tag eins eines vierwöchigen Zyklus,
 - Topotecan: 4 mg/m² i.v. jeweils an den Tagen eins, acht und 15 eines vierwöchigen Zyklus oder 1,25 mg/m² i.v. jeweils an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus.

Die Patientinnen erhielten das Studienmedikament bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Tod oder bis der Sponsor die Studie beendet hatte.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der bisherigen Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3) sowie nach den Chemotherapie-Optionen (Auswahl vor der Randomisierung; Paclitaxel vs. pegyliertes liposomales Doxorubicin vs. Topotecan).

Da mit den Studienmedikamenten, die den Patientinnen durch die Randomisierung zugeteilt wurden, jeweils ein unterschiedlicher Behandlungsplan und eine unterschiedliche Dosierung verbunden ist, ist die Dauer der Behandlung in der Studie MIRASOL zwischen den beiden Behandlungsarmen unterschiedlich. Auch die Erhebung der Endpunkte fand für jedes Therapieregime zu definierten Zeitpunkten statt, die jedoch im Vergleich zwischen den Behandlungsarmen und zwischen den einzelnen Therapien im Vergleichsarm unterschiedlich waren.

Es handelte sich bei der Studie MIRASOL um eine offene Studie. Die zugewiesene Behandlung wurde nicht verblindet, da jedes Studienmedikament einen verschiedenen, wiedererkennbaren Dosierungsplan hat. Ein BICR wurde eingebunden, um eine unabhängige Beurteilung von radiographischen Tumormessungen zu ermöglichen. Das BICR wurde bezüglich der zugewiesenen Therapie verblindet. Das Ansprechen des Tumors wurde vom BICR ebenfalls anhand der RECIST v 1.1-Kriterien beurteilt.

Der primäre Endpunkt der Studie MIRASOL war das PFS. Das PFS war definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der radiologisch festgestellten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde basierend auf einer radiologischen Bewertung festgestellt, jeweils vom Prüfarzt für den Endpunkt „PFS gemäß Prüfarzt“ und vom BICR für „PFS gemäß BICR“. Als sekundäre Endpunkte wurden das OS, die ORR gemäß Prüfarzt, die PFS2, die TTR, die PROs EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-VAS und patient global impression of severity (PGIS) sowie Sicherheitsendpunkte erhoben.

Analysepopulation MIRASOL

Als Analysepopulation wurde für die Wirksamkeitsendpunkte und für die Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die ITT-Population herangezogen. Diese umfasste alle randomisierten Patientinnen und diese werden basierend auf der bei der Randomisierung zugewiesenen Studienmedikation analysiert. Für die Sicherheitsendpunkte basiert die Auswertung auf der Sicherheitspopulation, wobei die Analyse auf der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation beruht. In dieser Population sind alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, enthalten.

Für die Studie MIRASOL wurden insgesamt 2.307 Patientinnen gescreent und von diesen 453 in die Studie aufgenommen und randomisiert, davon 227 Patientinnen im MIRV-Arm und 226 Patientinnen im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-16). Es erhielten 425 Patientinnen mindestens eine Dosis des geplanten Studienmedikaments, davon 218 Patientinnen im MIRV-Arm und 207 Patientinnen im Chemotherapie-Arm. Die Auswahl der Patientinnen hinsichtlich der Expression des FR α -Biomarkers erfolgte für alle Patientinnen präspezifiziert gemäß der in der Fachinformation beschriebenen Methodik. Ein positiver FR α -Status wurde definiert, wenn ≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen eine Membranfärbung der Intensitätsstufen 2 und/oder 3 aufwiesen.

Tabelle 4-16: Patientendisposition in der Studie MIRASOL

MIRASOL Patientenzahl (%)	MIRV (N = 227)	Chemotherapie			
		Gesamt (N = 226)	Paclitaxel (N = 92)	PLD (N = 81)	Topotecan (N = 53)
Studienpopulation					
Randomisiert (ITT-Population)	227 (100)	226 (100)	92 (100)	81 (100)	53 (100)
Randomisiert, aber nicht behandelt	9 (4)	19 (8)	10 (11)	5 (6)	4 (8)
Behandelt (Safety-Population)	218 (96)	207 (92)	82 (89)	76 (94)	49 (92)
Therapieabbruch oder Therapie nicht erhalten					
Noch in Studientherapie	10 (4)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Studientherapie abgebrochen oder nicht erhalten	217 (96)	225 (100)	92 (100)	80 (99)	53 (100)
Hauptgrund für Therapieabbruch					
UE	24 (11)	28 (12)	17 (18)	4 (5)	7 (13)
Tod	3 (1)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Ermessen des Prüfarztes	4 (2)	10 (4)	4 (4)	6 (7)	0 (0)
Patientin hat Einwilligung zur Behandlung zurückgezogen	4 (2)	11 (5)	3 (3)	3 (4)	5 (9)
Patientin hat Einwilligung zur Behandlung und Follow-Up zurückgezogen	4 (2)	15 (7)	9 (10)	3 (4)	3 (6)
Krankheitsprogression	172 (76)	149 (66)	54 (59)	59 (73)	36 (68)
Protokollabweichung	1 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

MIRASOL Patientenzahl (%)	MIRV (N = 227)	Chemotherapie			
		Gesamt (N = 226)	Paclitaxel (N = 92)	PLD (N = 81)	Topotecan (N = 53)
Andere	5 (2)	10 (4)	4 (4)	5 (6)	1 (2)
Studienabbruch					
Noch in Studie	78 (34)	46 (20)	18 (20)	19 (23)	9 (17)
Studienabbruch	149 (66)	180 (80)	74 (80)	62 (77)	44 (83)
Hauptgrund für Studienabbruch					
Tod	127 (56)	150 (66)	59 (64)	52 (64)	39 (74)
Ermessen des Prüfarztes	1 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Lost-to-Follow-Up	5 (2)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Einwilligung zurückgezogen	10 (4)	23 (10)	14 (15)	5 (6)	4 (8)
Andere	6 (3)	4 (2)	0 (0)	3 (4)	1 (2)
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023					
Quelle: [9]					

Datenschnitte MIRASOL

Für die Studie MIRASOL wurde eine Futilitäts-Analyse für das PFS bei Erreichen von 110 PFS-Ereignissen geplant und am 31.01.2022 durchgeführt. Der 1. Datenschnitt der Studie MIRASOL wurde am 06.03.2023 durchgeführt und war präspezifiziert nach Eintreten von 330 PFS-Ereignissen [34]. Ein weiterer Datenschnitt wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der EMA angefordert. Dieser wurde am 27.10.2023 durchgeführt (2. Datenschnitt) [35; 36]. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben war im Studienprotokoll präspezifiziert ereignisgetrieben (End of Study) und wurde am 26.09.2024 durchgeführt. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird für die Studie MIRASOL der für die Zulassung relevante vorliegende Datenschnitt vom 27.10.2023 dargestellt. Aufgrund der kurzfristigen Verfügbarkeit der Daten des finalen Datenschnitts vom 26.09.2024 sind diese in tabellarischer Form unter Anhang 4-J dargestellt. Sie bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts, und es ergeben sich keine fazitrelevanten Unterschiede (siehe Anhang 4-J).

Studie FORWARD 1

Die Studie FORWARD 1 ist eine zweiarmige, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe, zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem, fortgeschrittenem, platinresistentem, *high-grade* serösem epithelalem Karzinom der Ovarien, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom zu bestimmen. Die Vorbehandlung der Patientinnen durfte eine bis drei systemische Behandlungslinien umfassen. Patientinnen gelten als platinresistent, wenn eine Progression innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss von mindestens vier Zyklen einer platinhaltigen Therapie eingetreten ist.

In die Studie eingeschlossen wurden weibliche Patientinnen ≥ 18 Jahre, die für eine Single-Agent-Therapie in der nächsten Therapielinie in Frage kommen. Eine positive FR α -Expression musste anhand des Ventana Immunhistochemie-Tests [Ventana FOLR1 (FOLR-2.1) CDx Assays] in einer archivierten oder frischen Biopsie-Tumorprobe bestätigt werden. In der Studie FORWARD 1 wurden Patientinnen eingeschlossen, die ein FR α -Expressionsniveau von ≥ 50 % der Tumorzellen aufwiesen mit einer sichtbaren FR α -Membranfärbung bei ≤ 10 -fachem (10X) Mikroskopobjektiv [31]. Die Patientinnen sollten einen Baseline-ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen und mussten sich von allen vorherigen therapiebedingten Toxizitäten stabilisiert oder erholt haben. Geeignete Patientinnen mit unterschriebener Einverständniserklärung, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 2 : 1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert:

- MIRV: 6 mg/kg gemäß AIBW i.v. jeweils an Tag eins eines dreiwöchigen Zyklus
- Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe mit Festlegung der Behandlung vor Randomisierung:
 - Paclitaxel: 80 mg/m² i.v. jeweils an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines vierwöchigen Zyklus; ODER
 - Topotecan: 4 mg/m² i.v. jeweils an den Tagen eins, acht und 15 eines vierwöchigen Zyklus oder alternativ 1,25 mg/m² i.v. an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus; ODER
 - Pegyliertes liposomales Doxorubicin: 40 mg/m² i.v. jeweils an Tag eins eines vierwöchigen Zyklus.

Die Patientinnen erhielten das Studienmedikament bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Tod oder bis der Sponsor die Studie beendet hatte.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl der bisherigen Therapielinien (1 oder 2 vs. 3), nach dem FR α -Expressionsniveau (≥ 75 % der Tumorzellen vs. ≥ 50 % und < 75 % der Tumorzellen mit einer sichtbaren FR α -Membranfärbung bei ≤ 10 -facher Mikroskopobjektiv-Vergrößerung [10X]), sowie nach den Chemotherapie-Optionen (Auswahl vor der Randomisierung; Paclitaxel vs. pegyliertes liposomales Doxorubicin vs. Topotecan) [31].

Es handelte sich bei der Studie FORWARD 1 um eine offene Studie. Daher waren der Prüfarzt und das Personal vor Ort, die das Medikament verabreichten, nicht für die Behandlung verblindet. Ein BICR wurde eingebunden, um eine unabhängige Beurteilung von radiographischen Tumormessungen zu ermöglichen. Das BICR wurde bezüglich der zugewiesenen Therapie verblindet. Das Ansprechen auf den Tumor wurde vom BICR über einen zentralen Bildgebungsanbieter unter Verwendung der RECIST v 1.1 bewertet. Das BICR-bewertete Tumoransprechen wurde für die primäre Endpunktanalyse verwendet.

Der primäre Endpunkt der Studie FORWARD 1 war das PFS gemäß BICR. Das PFS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der radiologisch festgestellten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde basierend auf einer radiologischen Bewertung festgestellt. Diese wurde für den primären Endpunkt vom BICR evaluiert („PFS gemäß BICR“). Eine klinische Progression wurde nicht als Krankheitsprogression angesehen, zur Erhebung des Endpunktes wurde nur die radiologische Progression herangezogen. Als sekundäre Endpunkte wurden das PFS gemäß Prüfarzt, OS, die ORR gemäß BICR, die PFS2, die Ansprechdauer (Duration Of Response, DOR), die TTR, das Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) cancer antigen 125 (CA-125)-Ansprechen, die patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EQ-5D-VAS, Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index (FOSI) sowie Sicherheitsendpunkte erhoben.

Analysepopulation FORWARD 1: Relevante Biomarker-Population

Insgesamt wurden 366 Patientinnen in den MIRV- oder Chemotherapie-Arm (248 bzw. 118) randomisiert (2:1) und in die ITT-Population einbezogen. Es erhielten 352 Patientinnen mindestens eine Dosis MIRV oder Chemotherapie (243 bzw. 109). Die Analysepopulation für das vorliegende Modul 4 besteht aus der nutzenbewertungsrelevanten Biomarker-Population, die eine Teilpopulation der ITT-Population bzw. der Safety-Population darstellt. Diese wird nachfolgend beschrieben.

Gemäß der MIRV-Fachinformation muss für MIRV infrage kommende Patientinnen der FR α -Status vorliegen, definiert als Nachweis von $\geq 75\%$ der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (weiter im Dossier als performance status (PS)2+-Scoring-Methode bezeichnet). Demnach besteht das Erfordernis sowohl die Färbungsintensitäten als auch den Prozentsatz der Tumorzellen abzuschätzen, die mit mäßiger (2+) oder starker (3+) Intensität gefärbt sind. In der Studie FORWARD 1 wurden Patientinnen eingeschlossen, die ein FR α -Expressionsniveau von $\geq 50\%$ der Tumorzellen mit einer sichtbaren FR α -Membranfärbung bei ≤ 10 -fachem Mikroskopobjektiv (10X) aufwiesen (weiter im Dossier als 10X-Scoring-Methode bezeichnet). Die Färbungsintensität der FR α -Membranfärbung der Tumorzellen wird bei dieser Methode nicht berücksichtigt.

Wie im klinischen Studienbericht der Studie FORWARD 1 berichtet wird, weisen die Einschlusskriterien im Studienprotokoll der Studie FORWARD 1 fälschlicherweise auf, dass die FR α -Immunhistochemie-Scoring-Methode mit $\geq 2+$ -Färbeintensität als Definition für FR α -positive Tumorzellen verwendet wurde. Die tatsächlich angewandte Scoring-Methode beinhaltete jedoch die pathologische Bestimmung des Prozentsatzes der Tumorzellen mit sichtbarer Membran-FR α -Färbung unter Verwendung eines 10-fachen Mikroskopobjektivs (10X). Diese 10X-Scoring-Methode zur Bestimmung der Eignung von Patientinnen wurde vor Beginn der Studie implementiert, und alle Patientinnen wurden mit dieser Methode in FORWARD 1 rekrutiert und stratifiziert [31].

Eine explorative Analyse zur Bestimmung der FR α -positiven Tumorzellen unter Verwendung der fachinformationskonformen FR α -Expressionsniveau nach Positive Staining 2+ (PS2+)-Scoring-Methode, in der auch die Färbungsintensität der Membran der Tumorzellen berücksichtigt wird, wurde an den Daten der Studie FORWARD 1 durchgeführt, und die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die 10X-Scoring-Methode das FR α -Expressionsniveau einiger Patientinnen im Vergleich zum FR α Expressionsniveau nach PS2+-Scoring unterschiedlich klassifizierte. Dies führte dazu, dass Patientinnen mit geringerer FR α -Expression eingeschlossen wurden, die bei Verwendung der für die gegenständliche Nutzenbewertung relevante FR α Expressionsniveau nach PS2+-Scoring-Methode nicht für den Einschluss in die Studie in Frage gekommen wären [52]. Aufgrund dieser Unterschiede in der Definition von FR α -Positivität werden im vorliegenden Nutzendossier die Ergebnisse der Patientinnenpopulation der Studie FORWARD 1 dargestellt, die nach FR α -Expressionsniveau gemäß der PS2+Scoring-Methode reklassifiziert wurden [31; 52]. Das Rescoring erfolgte unter Verwendung digitaler Tumorbilder, die innerhalb der FORWARD 1 vor der Randomisierung erstellt wurden, auf Basis der PS2+-Bewertungsmethode durch einen unabhängigen Pathologen, der für die Behandlungszuweisung verblindet war, und es erfolgte eine Publikation der Daten auf einer internationalen Konferenz [52]. Das fachinformationskonforme Rescoring nach PS2+ \geq 75 % resultierte in 116 Patientinnen. Diese Patientinnenpopulation bildet die Grundlage der Analysen der Studie FORWARD 1 für das vorliegende Nutzendossier (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-17: Patientendisposition in der Studie FORWARD 1

FORWARD 1 Patientenzahl (%)	MIRV (N = 82)	Chemotherapie			
		Gesamt (N = 34)	Paclitaxel (N = 13)	PLD (N = 15)	Topotecan (N = 6)
Studienpopulation					
Randomisiert (ITT-Population)	82 (100)	34 (100)	13 (100)	15 (100)	6 (100)
Randomisiert, aber nicht behandelt	3 (4)	2 (6)	0 (0)	1 (7)	1 (17)
Behandelt (Safety-Population)	79 (96)	32 (94)	13 (100)	14 (93)	5 (83)
Therapieabbruch oder Therapie nicht erhalten					
Noch in Studientherapie	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Studientherapie abgebrochen oder nicht erhalten	79 (96)	34 (100)	13 (100)	15 (100)	6 (100)
Hauptgrund für Therapieabbruch					
UE	9 (11)	3 (9)	2 (15)	1 (7)	0 (0)
Tod	2 (2)	1 (3)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Erkennen des Prüfarztes	2 (2)	4 (12)	0 (0)	4 (27)	0 (0)
Patientin hat Einwilligung zur Behandlung zurückgezogen	2 (2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (17)
Krankheitsprogression	63 (77)	24 (71)	10 (77)	9 (60)	5 (83)
Andere	1 (1)	1 (3)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
Studienabbruch					
Noch in Studie	3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Studienabbruch	79 (96)	34 (100)	13 (100)	15 (100)	6 (100)
Hauptgrund für Studienabbruch					
Tod	51 (62)	25 (74)	11 (85)	11 (73)	3 (50)
Erkennen des Prüfarztes	23 (28)	6 (18)	1 (8)	2 (13)	3 (50)
Lost-to-Follow-Up	1 (1)	1 (3)	1 (8)	0 (0)	0 (0)
Einwilligung zurückgezogen	2 (2)	1 (3)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
Andere	2 (2)	1 (3)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020					

Datenschnitte FORWARD 1

Für die Studie FORWARD 1 wurde eine Futilitäts-Analyse für das PFS bei Erreichen von 80 PFS-Ereignissen geplant und am 15.03.2018 durchgeführt. Der 1. Datenschnitt der Studie FORWARD 1 wurde am 19.02.2019 durchgeführt und war präspezifiziert nach Eintreten von 236 PFS-Ereignissen [37]. Ergebnisse des 1. Datenschnitts wurden im Rahmen des Zulassungsdossiers bei der EMA eingereicht. Der finale Datenschnitt wurde ein Jahr nach der primären Analyse, am 18.03.2020 durchgeführt und war ebenfalls präspezifiziert im Studienprotokoll als Studienende („End of Study“) für ein Jahr nach dem 1. Datenschnitt. Die Daten des 2. Datenschnitts wurden für das Zulassungsverfahren ebenfalls bei der EMA eingereicht [35; 36]. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird für die Studie FORWARD 1 der aktuellste, präspezifizierte und für die Zulassung relevante vorliegende Datenschnitt vom 18.03.2020 dargestellt.

Charakterisierung der Populationen für die RCTs MIRASOL und FORWARD 1

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCTs MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm			
	MIRASOL ¹		FORWARD 1 ²	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Demographische-Charakteristika				
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	63,29 (9,85)	62,26 (9,30)	63,13 (9,42)	60,35 (12,31)
Median (Min.; Max.)	64 (32; 88)	62 (29; 87)	65 (42; 84)	62 (31; 81)
Ethnizität: n (%)				
Hispanisch oder Latino	12 (5)	15 (7)	4 (5)	1 (3)
Nicht-Hispanisch oder Latino	177 (78)	163 (72)	75 (91)	33 (97)
Nicht berichtet	35 (15)	45 (20)	3 (4)	0 (0)
Unbekannt	2 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Fehlend	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Abstammung: n (%)				
Weiß	156 (69)	145 (64)	81 (99)	31 (91)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	8 (4)	5 (2)	0 (0)	1 (3)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asiatisch	28 (12)	25 (11)	0 (0)	2 (6)
Andere	3 (1)	2 (1)	1 (1)	0 (0)
Nicht berichtet	32 (14)	49 (22)	0 (0)	0 (0)
Geografische Region: n (%)				

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm			
	MIRASOL ¹		FORWARD 1 ²	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Demographische-Charakteristika				
APAC	25 (11)	26 (12)	0 (0)	0 (0)
Europa	127 (56)	123 (54)	50 (61)	26 (76)
Naher Osten	1 (0)	8 (4)	0 (0)	0 (0)
Nordamerika	74 (33)	69 (31)	32 (39)	8 (24)
Gewicht (kg) zu Baseline				
n	213	198	79	32
Mittelwert (SD)	68,47 (15,33)	69,24 (15,73)	71,09 (17,13)	67,83 (13,33)
Median (Min.; Max.)	65 (39; 122,7)	66,6 (39,1; 130,4)	67 (40,5; 125)	63,75 (49,2; 111)
AIBW (kg) zu Baseline				
n	218	---	79	---
Mittelwert (SD)	59,05 (8,28)	---	60,43 (8,48)	---
Median (Min.; Max.)	58,3 (39,1; 84,8)	---	59,5 (42,8; 84,4)	---
1: ITT-Population 2: Relevante Biomarker-Population Quelle: [9]				

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in den RCTs MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm			
	MIRASOL ¹		FORWARD 1 ²	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Krankheitsspezifische-Charakteristika				
Primärtumorstelle: n (%)				
Epithelial ovarial	182 (80)	182 (81)	68 (84)	31 (91)
Eileiter	27 (12)	23 (10)	6 (7)	1 (3)
Primär peritoneal	16 (7)	20 (9)	7 (9)	2 (6)
Andere	2 (1)	1 (0)	1 (1)	0 (0)
FIGO-Stadium				
Stadium I	4 (2)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Stadium II	5 (2)	8 (4)	2 (2)	0 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm			
	MIRASOL ¹		FORWARD 1 ²	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Krankheitsspezifische-Charakteristika				
Stadium III	137 (60)	147 (65)	52 (63)	25 (74)
Stadium IV	76 (33)	65 (29)	27 (33)	9 (26)
Fehlend	5 (2)	5 (2)	1 (1)	0 (0)
Jegliche <i>BRCA</i>-Mutationen: n (%)				
Positiv	29 (13)	36 (16)	11 (13)	3 (9)
Negativ/Unbekannt	198 (87)	190 (84)	71 (87)	31 (91)
<i>BRCA1</i>-Mutationen: n (%)				
Positiv – <i>BRCA1</i>	24 (11)	29 (13)	8 (10)	3 (9)
Negativ/Unbekannt	203 (89)	197 (87)	74 (90)	31 (91)
<i>BRCA2</i>-Mutationen: n (%)				
Positiv – <i>BRCA2</i>	9 (4)	7 (3)	3 (4)	0 (0)
Negativ/Unbekannt	218 (96)	219 (97)	79 (96)	34 (100)
Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (Monate)				
n	208	208	73	33
Mittelwert (SD)	33,36 (20,13)	34,93 (22,32)	27,28 (18,41)	33,98 (25,48)
Median (Min.; Max.)	28,52 (9,07; 164,24)	29,19 (8,74; 131,45)	23,89 (8,21; 128,1)	30,55 (7,2; 119,29)
Vorherige Therapielinien: n (%)				
1	29 (13)	34 (15)	53 (65) ³	20 (59) ³
2	90 (40)	88 (39)		
3	108 (48)	104 (46)	29 (35)	14 (41)
Vorherige Exposition gegenüber PARP-Inhibitoren: n (%)				
Ja	124 (55)	127 (56)	13 (16)	4 (12)
Nein	97 (43)	94 (42)	67 (82)	27 (79)
Unklar	6 (3)	5 (2)	2 (2)	3 (9)
Vorherige Exposition gegenüber Taxanen: n (%)				
Ja	227 (100)	224 (99)	77 (94)	34 (100)
Nein	0 (0)	2 (1)	5 (6)	0 (0)
Vorherige Exposition gegenüber Doxorubicin/PLD: n (%)				
Ja	130 (57)	133 (59)	35 (43)	12 (35)
Nein	97 (43)	93 (41)	47 (57)	22 (65)

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm			
	MIRASOL ¹		FORWARD 1 ²	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Krankheitsspezifische-Charakteristika				
Vorherige Exposition gegenüber Topotecan: n (%)				
Ja	1 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Nein	226 (100)	224 (99)	82 (100)	34 (100)
Primäres platinfreies Intervall: n (%)				
≤ 12 Monate	146 (64)	142 (63)	0 (0)	0 (0)
> 12 Monate	80 (35)	84 (37)	0 (0)	0 (0)
Fehlend	1 (0)	0 (0)	82 (100)	34 (100)
Platinfreies Intervall: n (%)				
≤ 3 Monate	88 (39)	99 (44)	32 (39)	15 (44)
> 3 bis ≤ 6 Monate	138 (61)	124 (55)	46 (56)	17 (50)
> 6 Monate	1 (0)	3 (1)	4 (5)	2 (6)
ECOG-PS: n (%)				
0	130 (57)	120 (53)	47 (57)	21 (62)
1	97 (43)	101 (45)	34 (41)	13 (38)
2	0 (0)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Fehlend	0 (0)	2 (1)	1 (1)	0 (0)
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab: n (%)				
Ja	138 (61)	143 (63)	41 (50)	18 (53)
Nein	89 (39)	83 (37)	41 (50)	16 (47)
1: ITT-Population 2: Relevante Biomarker-Population 3: In der Studie FORWARD 1 wurden die vorherigen Therapielinien zusammengefasst erhoben für 1 und 2 vorherige Therapien, sowie separat für 3 vorherige Therapielinien. Quelle: [9]				

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Meta-Analyse der RCTs MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV ¹ N = 309	Chemotherapie ² N = 260
Demographische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
n	309	260
Mittelwert	63,25	62,01
SD	9,72	9,74
Median	64,00	62,00
Minimum	32,00	29,00
Maximum	88,00	87,00
Ethnizität: n (%)		
Hispanisch oder Latino	16 (5)	16 (6)
Nicht-Hispanisch oder Latino	252 (82)	196 (75)
Nicht berichtet	38 (12)	45 (17)
Unbekannt	2 (1)	2 (1)
Fehlend	1 (0)	1 (0)
Abstammung: n (%)		
Weiß	237 (77)	176 (68)
Schwarz oder Afro-Amerikanisch	8 (3)	6 (2)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0 (0)	0 (0)
Asiatisch	28 (9)	27 (10)
Andere	4 (1)	2 (1)
Nicht berichtet	32 (10)	49 (19)
Geografische Region: n (%)		
APAC	25 (8)	26 (10)
Europa	177 (57)	149 (57)
Naher Osten	1 (0)	8 (3)
Nordamerika	106 (34)	77 (30)
Gewicht (kg) zu Baseline		
n	292	230
Mittelwert	69,18	69,05
SD	15,85	15,40
Median	65,25	66,00
Minimum	39,00	39,10
Maximum	125,00	130,40
AIBW (kg) zu Baseline		
n	297	
Mittelwert	59,42	
SD	8,34	

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV ¹ N = 309	Chemotherapie ² N = 260
Demographische Charakteristika		
Median	58,80	
Minimum	39,10	
Maximum	84,80	
1: ITT-Population		
2: Relevante Biomarker-Population		
Quelle: [9]		

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation – krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline nach Behandlungsarm in der Meta-Analyse der RCTs MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV ¹ N = 309	Chemotherapie ² N = 260
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Primärtumorstelle: n (%)		
Epithelial ovarial	250 (81)	213 (82)
Eileiter	33 (11)	24 (9)
Primär peritoneal	23 (7)	22 (8)
Andere	3 (1)	1 (0)
Jegliche BRCA-Mutationen: n (%)		
Positiv	40 (13)	39 (15)
Negativ/Unbekannt	269 (87)	221 (85)
BRCA1-Mutationen: n (%)		
Positiv - BRCA1	32 (10)	32 (12)
Negativ/Unbekannt	277 (90)	228 (88)
BRCA2-Mutationen: n (%)		
Positiv - BRCA2	12 (4)	7 (3)
Negativ/Unbekannt	297 (96)	253 (97)
Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (Monate)		
n	281	241
Mittelwert	31,78	34,80
SD	19,85	22,72
Median	27,17	29,21

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV ¹ N = 309	Chemotherapie ² N = 260
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Minimum	8,21	7,20
Maximum	164,24	131,45
Vorherige Therapielinien: n (%)		
1, 2	172 (56)	142 (55)
3	137 (44)	118 (45)
Vorherige Exposition gegenüber PARP-Inhibitoren: n (%)		
Ja	137 (44)	131 (50)
Nein	164 (53)	121 (47)
Unklar	8 (3)	8 (3)
Vorherige Exposition gegenüber Taxanen: n (%)		
Ja	304 (98)	258 (99)
Nein	5 (2)	2 (1)
Vorherige Exposition gegenüber Doxorubicin/PLD: n (%)		
Ja	165 (53)	145 (56)
Nein	144 (47)	115 (44)
Vorherige Exposition gegenüber Topotecan: n (%)		
Ja	1 (0)	2 (1)
Nein	308 (100)	258 (99)
Primäres platinfreies Intervall: n (%)		
≤ 12 Monate	146 (47)	142 (55)
> 12 Monate	80 (26)	84 (32)
Fehlend	83 (27)	34 (13)
Platinfreies Intervall: n (%)		
≤ 3 Monate	120 (39)	114 (44)
> 3 bis ≤ 6 Monate	184 (60)	141 (54)
> 6 Monate	5 (2)	5 (2)
ECOG-Performance-Status: n (%)		
0	177 (57)	141 (54)
1	131 (42)	114 (44)
2	0 (0)	3 (1)
Fehlend	1 (0)	2 (1)
Vorherige Verabreichung von Bevacizumab: n (%)		

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV ¹ N = 309	Chemotherapie ² N = 260
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Ja	179 (58)	161 (62)
Nein	130 (42)	99 (38)
FIGO-Stadium		
Stadium I	4 (1)	1 (0)
Stadium II	7 (2)	8 (3)
Stadium III	189 (61)	172 (66)
Stadium IV	103 (33)	74 (28)
Fehlend	6 (2)	5 (2)
1: ITT-Population 2: Relevante Biomarker-Population Quelle: [9]		

MIRASOL (ITT)

Die demographischen Patientencharakteristika zu Baseline sind insgesamt zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgewogen. Das mediane Alter im MIRV-Arm lag bei 64 Jahren und im Chemotherapie-Arm bei 62 Jahren. Die Mehrheit der Patientinnen sind weiß (69 % im MIRV-Arm und 64 % im Vergleichsarm), nicht-hispanisch oder Latino (78 % im MIRV-Arm und 72 % im Chemotherapie-Arm) und stammen aus Europa (56 % im MIRV-Arm und 54 % im Vergleichsarm) (Tabelle 4-18).

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika zeigen beide Behandlungsarme eine hinreichende Vergleichbarkeit. In beiden Behandlungsarmen war die Primärtumorstelle zu Baseline epithelial ovarial (MIRV-Arm: 80 %; Chemotherapie-Arm: 81 %). Jegliche *Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA)*-Mutationen wiesen in beiden Behandlungsarmen nur wenige Patientinnen auf: 13 % der Patientinnen im MIRV-Arm bzw. 16 % im Chemotherapie-Arm. In beiden Behandlungsarmen handelt es sich vorwiegend um *BRCA1*-Mutationen (MIRV-Arm: 11 %; Chemotherapie-Arm: 13 %). Die Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Randomisierung ist mit ca. 33 Monaten im MIRV-Arm und ca. 35 Monaten im Chemotherapie-Arm sehr ähnlich. Im MIRV-Arm erhielten 13 % der Patientinnen eine vorherige Therapielinie, 40 % der Patientinnen zwei Therapielinien und 48 % drei Therapielinien vor Studienbeginn. Im Vergleichsarm war die Verteilung ähnlich. Hier bekamen 15 % der Patientinnen eine vorherige Therapielinie, 39 % der Patientinnen zwei und 46 % der Patientinnen drei vorherige Therapielinien. Eine Vortherapie mit Poly (adenosine diphosphate ribose[ADP]-ribose) polymerase (PARP)-Inhibitoren erhielten im MIRV-Arm 55 % der Patientinnen und im Chemotherapie-Arm 56 % der Patientinnen. Alle Patientinnen im MIRV-Arm (100 %) erhielten eine Vortherapie mit Taxanen, im Chemotherapie-Arm

wurden 99 % der Patientinnen mit Taxanen vorbehandelt. Mit Doxorubicin/PLD wurden im MIRV-Arm 57 % der Patientinnen vorbehandelt und im Vergleichsarm 59 %. Im MIRV-Arm erhielt eine Patientin eine Vortherapie mit Topotecan und im Chemotherapie-Arm wurden zwei Patientinnen mit Topotecan vorbehandelt. Auch die vorherige Verabreichung von Bevacizumab ist ausgeglichen zwischen dem MIRV- (61 %) und Chemotherapie-Arm (63 %). In beiden Behandlungsarmen wiesen die meisten Patientinnen zu Baseline einen ECOG-Performance Status von 0 auf (MIRV-Arm: 57 %; Chemotherapie-Arm 53 %) (Tabelle 4-19).

FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

Für die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation der ITT-Population der FORWARD 1 sind die demographischen Patientencharakteristika zu Baseline insgesamt zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgewogen. Das mediane Alter im MIRV-Arm lag bei 65 Jahren und im Chemotherapie-Arm bei 62 Jahren. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen sind weiß (99 % im MIRV-Arm und 91 % im Vergleichsarm), nicht-hispanisch oder Latino (91 % im MIRV-Arm und 97 % im Chemotherapie-Arm) und stammen aus Europa (61 % im MIRV-Arm und 76 % im Vergleichsarm) (Tabelle 4-18).

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika zeigen beide Behandlungsarme eine hinreichende Vergleichbarkeit. In beiden Behandlungsarmen war die Primärtumorstelle zu Baseline epithelial ovarial (MIRV-Arm: 84 %; Chemotherapie-Arm: 91 %). Jegliche *BRCA*-Mutationen wiesen in beiden Behandlungsarmen nur wenige Patientinnen auf: 13 % der Patientinnen im MIRV-Arm bzw. 9 % im Chemotherapie-Arm. In beiden Behandlungsarmen handelt es sich vorwiegend um *BRCA1*-Mutationen (MIRV-Arm: 10 %; Chemotherapie-Arm: 9 %). Die Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Randomisierung ist mit ca. 27 Monaten im MIRV-Arm und ca. 34 Monaten im Chemotherapie-Arm sehr ähnlich. Im MIRV-Arm erhielten 65 % der Patientinnen eine oder zwei vorherige Therapielinien und 35 % der Patientinnen drei Therapielinien vor Studienbeginn. Im Vergleichsarm war die Verteilung ähnlich. Hier bekamen 59 % der Patientinnen eine oder zwei vorherige Therapielinien und 41 % der Patientinnen drei vorherige Therapielinien. Eine Vortherapie mit PARP-Inhibitoren erhielten im MIRV-Arm 16 % der Patientinnen und im Chemotherapie-Arm 12 % der Patientinnen. Die meisten Patientinnen im MIRV-Arm (94 %) erhielten eine Vortherapie mit Taxanen, im Chemotherapie-Arm wurden alle Patientinnen mit Taxanen vorbehandelt. Mit Doxorubicin/PLD wurden im MIRV-Arm 43 % der Patientinnen vorbehandelt und im Vergleichsarm 35 %. Keine Patientin wurde mit Topotecan vorbehandelt. Auch die vorherige Verabreichung von Bevacizumab ist ausgeglichen zwischen dem MIRV- (50 %) und dem Chemotherapie-Arm (53 %). In beiden Behandlungsarmen wiesen die meisten Patientinnen zu Baseline einen ECOG-Performance Status von 0 auf (MIRV-Arm: 57 %; Chemotherapie-Arm 62 %) (Tabelle 4-19).

MIRASOL und FORWARD 1

Die Einschlusskriterien der Studien MIRASOL und FORWARD 1 waren größtenteils identisch. In beiden Studien mussten die Patientinnen mindestens 18 Jahre alt sein und eine platinresistente Erkrankung aufweisen. Primär platinrefraktäre Patientinnen wurden in beiden Studien nicht eingeschlossen. Die Definition der primären Platinrefraktärität unterscheidet sich

in den jeweiligen Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studien (siehe Anhang 4-E). Wie in Modul 3 beschrieben sprechen die meisten Patienten auf eine primäre platinhaltige Therapie an. Nur ein sehr geringer Anteil zeigt kein Ansprechen bzw. erleidet während der Behandlung ein Rezidiv. Aus diesem Grund wird von einer Homogenität der Studienkollektivs der Meta-Analyse ausgegangen. Die Analysepopulationen beider Studien betrachten Patientinnen, die eine hohe FR α -Expression aufwiesen, definiert in Übereinstimmung mit Abschnitt 4.2 der Fachinformation als ≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung.

Relevante demographische sowie krankheitsspezifische Charakteristika zeigen eine hohe strukturelle Vergleichbarkeit der Patientinnenpopulationen der beiden Studien (Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19). Da die Studie FORWARD 1 im Jahr 2016 begann und die PARP-Inhibitoren Olaparib (Zulassung Dezember 2014) und Niraparib (Zulassung November 2017) erst seit kurzer Zeit für die Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen waren, ergeben sich Unterschiede in der vorherigen Exposition gegenüber PARP-Inhibitoren zwischen den beiden Studien. Dieser Unterschied hat keine Auswirkung auf die hohe Vergleichbarkeit der Patientinnencharakteristika und strukturelle Ähnlichkeit beider Analysepopulationen, sodass die beiden Studien für eine Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Insgesamt zeigt sich, dass die Studien MIRASOL und FORWARD 1 sowohl im Sinne der Charakteristika der Studienpopulationen als auch methodisch hinreichend vergleichbar sind. Daher können die beiden Studien in einer Meta-Analyse, wie in Abschnitt 4.2.5.3 beschrieben, zusammengefasst werden (Tabelle 4-20 und Tabelle 4-21).

Tabelle 4-22: Patientendisposition der Patientinnen in der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1

MIRASOL + FORWARD 1 Patientenzahl (%)	MIRV (N = 309)	Chemotherapie			
		Gesamt (N = 260)	Paclitaxel (N = 105)	PLD (N = 96)	Topotecan (N = 59)
Studienpopulation					
Randomisiert (ITT-Population)	309 (100)	260 (100)	105 (100)	96 (100)	59 (100)
Randomisiert, aber nicht behandelt	12 (4)	21 (8)	10 (10)	6 (6)	5 (8)
Behandelt (Safety-Population)	297 (96)	239 (92)	95 (90)	90 (94)	54 (92)
Therapieabbruch oder Therapie nicht erhalten					
Noch in Studientherapie	13 (4)	1 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Studientherapie abgebrochen oder nicht erhalten	296 (96)	259 (100)	105 (100)	95 (99)	59 (100)
Hauptgrund für Therapieabbruch					
UE	33 (11)	31 (12)	19 (18)	5 (5)	7 (12)
Tod	5 (2)	2 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (2)
Ermessen des Prüfarztes	6 (2)	14 (5)	4 (4)	10 (10)	0 (0)
Patientin hat Einwilligung zur Behandlung zurückgezogen	6 (2)	12 (5)	3 (3)	3 (3)	6 (10)

MIRASOL + FORWARD 1 Patientenzahl (%)	MIRV (N = 309)	Chemotherapie			
		Gesamt (N = 260)	Paclitaxel (N = 105)	PLD (N = 96)	Topotecan (N = 59)
Patientin hat Einwilligung zur Behandlung und Follow-Up zurückgezogen	4 (1)	15 (6)	9 (9)	3 (3)	3 (5)
Krankheitsprogression	235 (76)	173 (67)	64 (61)	68 (71)	41 (69)
Protokollabweichung	1 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Andere	6 (2)	11 (4)	4 (4)	6 (6)	1 (2)
Studienabbruch					
Noch in Studie	81 (26)	46 (18)	18 (17)	19 (20)	9 (15)
Studienabbruch	228 (74)	214 (82)	87 (83)	77 (80)	50 (85)
Hauptgrund für Studienabbruch					
Tod	178 (58)	175 (67)	70 (67)	63 (66)	42 (71)
Studienende	23 (7)	6 (2)	1 (1)	2 (2)	3 (5)
Ermessen des Prüfarztes	2 (1)	2 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Lost-to-Follow-Up	7 (2)	3 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Einwilligung zurückgezogen	10 (3)	23 (9)	14 (13)	5 (5)	4 (7)
Andere	8 (3)	5 (2)	0 (0)	4 (4)	1 (2)
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023 + FORWARD 1 18.03.2020					

Behandlungsinformationen und Behandlungszeit pro Endpunkt

Tabelle 4-23: Behandlungsinformationen und Behandlungszeit pro Endpunkt der Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226
Behandlungsinformationen		
Anzahl an Behandlungszyklen		
n	218	207
Mittelwert (SD)	8,89 (7,06)	4,47 (3,59)
Median (Min; Max)	7,00 (1,00; 49,00)	3,00 (1,00; 23,00)
Beobachtungsdauer (Monate)		
n	218	207
Mittelwert (SD)	14,52 (8,20)	12,37 (7,59)
Median (Min; Max)	14,44 (0,30; 37,32)	12,52 (0,49; 34,92)
Deskriptive Beobachtungszeit in Wochen pro Endpunkt		
Zeit bis zum Tod		
n	227	226
Mittelwert (SD)	61,27 (36,88)	50,61 (34,50)
Median (Min; Max)	62,43 (0,14; 163,43)	48,43 (0,14; 152,71)
PFS (gemäß Prüfarzt)		
n	227	226
Mittelwert (SD)	28,15 (23,48)	16,82 (16,72)
Median (Min; Max)	20,14 (0,14; 143,57)	11,86 (0,14; 109,14)
PFS2 (gemäß Prüfarzt)		
n	227	226
Mittelwert (SD)	46,51 (29,39)	34,15 (25,23)
Median (Min; Max)	43,86 (0,14; 149,57)	29,43 (0,14; 128,00)
TTR (gemäß Prüfarzt)		
n	227	226
Mittelwert (SD)	13,84 (13,02)	14,59 (13,97)
Median (Min; Max)	10,00 (0,14; 107,29)	10,64 (0,14; 82,71)
PFS (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)		
n	227	226
Mittelwert (SD)	25,61 (21,54)	15,01 (14,17)
Median (Min; Max)	19,00 (0,14; 119,57)	11,57 (0,14; 95,14)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226
TTR (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)		
n	227	226
Mittelwert (SD)	16,22 (14,89)	14,06 (12,69)
Median (Min; Max)	12,43 (0,14; 112,71)	10,64 (0,14; 82,71)
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)^a		
n	192	170
Mittelwert (SD)	24,04 (12,87)	18,59 (12,65)
Median (Min; Max)	24,64 (2,86; 48,43)	13,07 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Verstopfung^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Diarrhö^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	23,95 (12,96)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Fatigue^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen^a		

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Schmerzen^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 physische Funktion^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion^a		
n	195	171
Mittelwert (SD)	24,02 (12,92)	18,72 (12,66)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 48,43)	14,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 abdominale/gastrointestinale Symptome^a		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226
n	194	171
Mittelwert (SD)	24,09 (12,93)	18,56 (12,61)
Median (Min; Max)	24,64 (2,86; 48,43)	13,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit / Behandlung^a		
n	194	171
Mittelwert (SD)	24,09 (12,93)	18,56 (12,61)
Median (Min; Max)	24,64 (2,86; 48,43)	13,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie^a		
n	194	171
Mittelwert (SD)	24,09 (12,93)	18,56 (12,61)
Median (Min; Max)	24,64 (2,86; 48,43)	13,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 Sexualität^a		
n	194	171
Mittelwert (SD)	24,09 (12,93)	18,56 (12,61)
Median (Min; Max)	24,64 (2,86; 48,43)	13,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 Körperbild^a		
n	194	171
Mittelwert (SD)	24,09 (12,93)	18,56 (12,61)
Median (Min; Max)	24,64 (2,86; 48,43)	13,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 hormonelle Symptome^a		
n	194	171
Mittelwert (SD)	24,09 (12,93)	18,56 (12,61)
Median (Min; Max)	24,64 (2,86; 48,43)	13,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 Nebenwirkungen der Chemotherapie^a		
n	194	171
Mittelwert (SD)	24,09 (12,93)	18,56 (12,61)
Median (Min; Max)	24,64 (2,86; 48,43)	13,00 (2,71; 49,00)
PGIS: Symptomschwere letzte 7 Tage		
n	183	156
Mittelwert (SD)	24,31 (13,02)	19,14 (12,87)
Median (Min; Max)	24,86 (2,86; 48,43)	16,07 (2,71; 49,00)
a: Die Anzahl (n) der Patientinnen in den PRO-Endpunkten (EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28) entspricht jeweils der Anzahl der tatsächlichen Visiten. Der Endpunkt PGIS wird im Anhang 4-H dargestellt.		

Tabelle 4-24: Behandlungsinformationen und Behandlungszeit pro Endpunkt der Studie FORWARD 1

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Behandlungsinformationen		
Anzahl an Behandlungszyklen		
n	79	32
Mittelwert (SD)	10,47 (9,14)	5,00 (3,98)
Median (Min; Max)	8,00 (1,00; 42,00)	3,50 (1,00; 16,00)
Beobachtungsdauer (Monate)		
n	79	32
Mittelwert (SD)	15,01 (8,44)	11,63 (8,22)
Median (Min; Max)	16,26 (0,62; 30,88)	10,96 (0,23; 24,87)
Deskriptive Beobachtungszeit in Wochen pro Endpunkt		
Zeit bis zum Tod		
n	82	34
Mittelwert (SD)	63,24 (37,99)	50,29 (36,15)
Median (Min; Max)	67,79 (0,29; 134,43)	47,79 (0,57; 108,86)
PFS (gemäß Prüfarzt)		
n	82	34
Mittelwert (SD)	29,78 (28,96)	20,28 (19,91)
Median (Min; Max)	22,00 (0,14; 120,00)	13,07 (0,14; 84,86)
PFS2 (gemäß Prüfarzt)		
n	82	34
Mittelwert (SD)	53,64 (35,62)	38,45 (27,35)
Median (Min; Max)	45,50 (0,29; 134,43)	35,07 (0,57; 111,00)
TTR (gemäß Prüfarzt)		
n	82	34
Mittelwert (SD)	14,53 (13,46)	17,74 (17,59)
Median (Min; Max)	10,79 (0,29; 72,57)	11,21 (0,57; 84,86)
PFS (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)		
n	82	34
Mittelwert (SD)	27,76 (27,88)	16,78 (17,88)
Median (Min; Max)	18,14 (0,14; 120,00)	10,86 (0,14; 84,86)
TTR (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
n	82	34
Mittelwert (SD)	16,79 (17,26)	17,84 (18,37)
Median (Min; Max)	11,50 (0,29; 88,00)	11,93 (0,57; 84,86)
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)^a		
n	48	22
Mittelwert (SD)	21,07 (14,43)	17,47 (12,66)
Median (Min; Max)	16,29 (3,00; 49,14)	14,43 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust^a		
n	66	26
Mittelwert (SD)	22,01 (10,41)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Verstopfung^a		
n	66	26
Mittelwert (SD)	21,91 (10,50)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Diarrhö^a		
n	65	26
Mittelwert (SD)	22,35 (10,49)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,71 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe^a		
n	66	26
Mittelwert (SD)	22,01 (10,41)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Fatigue^a		
n	66	26
Mittelwert (SD)	22,01 (10,41)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit^a		
n	66	25
Mittelwert (SD)	22,01 (10,41)	21,73 (14,51)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	17,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen^a		

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
n	66	26
Mittelwert (SD)	22,01 (10,41)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Schmerzen^a		
n	66	26
Mittelwert (SD)	22,01 (10,41)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus^a		
n	65	26
Mittelwert (SD)	22,35 (10,49)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,71 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion^a		
n	64	26
Mittelwert (SD)	22,57 (10,41)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,86 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion^a		
n	65	26
Mittelwert (SD)	22,35 (10,49)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,71 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 physische Funktion^a		
n	66	26
Mittelwert (SD)	22,01 (10,41)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion^a		
n	66	26
Mittelwert (SD)	22,01 (10,41)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion^a		
n	65	26
Mittelwert (SD)	22,35 (10,49)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,71 (4,71; 49,14)	19,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-OV28 abdominale / gastrointestinale Symptome^a		

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
n	65	26
Mittelwert (SD)	21,94 (10,52)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,43 (4,71; 49,14)	19,07 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit / Behandlung^a		
n	64	26
Mittelwert (SD)	22,15 (10,47)	21,15 (13,41)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,07 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie^a		
n	65	26
Mittelwert (SD)	21,94 (10,52)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,43 (4,71; 49,14)	19,07 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-OV28 Sexualität^a		
n	56	25
Mittelwert (SD)	22,42 (10,35)	20,26 (13,15)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	17,14 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-OV28 Körperbild^a		
n	63	26
Mittelwert (SD)	22,35 (10,43)	21,15 (13,41)
Median (Min; Max)	24,71 (4,71; 49,14)	19,07 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-OV28 hormonelle Symptome^a		
n	65	26
Mittelwert (SD)	21,94 (10,52)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,43 (4,71; 49,14)	19,07 (3,14; 48,29)
EORTC QLQ-OV28 Nebenwirkungen der Chemotherapie^a		
n	65	26
Mittelwert (SD)	21,94 (10,52)	21,70 (14,22)
Median (Min; Max)	24,43 (4,71; 49,14)	19,07 (3,14; 48,29)
FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI)		
n	66	26
Mittelwert (SD)	22,33 (10,86)	21,08 (13,35)
Median (Min; Max)	24,57 (4,71; 49,14)	19,07 (3,14; 48,29)
<p>a: Die Anzahl (n) der Patientinnen in den PRO-Endpunkten (EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28) entspricht jeweils der Anzahl der tatsächlichen Visiten.</p> <p>Der Endpunkt FOSI wird im Anhang 4-H dargestellt.</p>		

Tabelle 4-25: Behandlungsinformationen der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 309	Chemotherapie N = 260
Behandlungsinformationen		
Anzahl der Behandlungszyklen		
n	297	239
Mittelwert (SD)	9,31 (7,68)	4,54 (3,64)
Median (Min; Max)	7,00 (1,00; 49,00)	3,00 (1,00; 23,00)
Beobachtungsdauer (Monate)		
n	297	239
Mittelwert (SD)	14,65 (8,25)	12,27 (7,67)
Median (Min; Max)	14,65 (0,30; 37,32)	12,32 (0,23; 34,92)
Deskriptive Beobachtungszeit in Wochen pro Endpunkt		
Zeit bis zum Tod		
n	309	260
Mittelwert (SD)	61,79 (37,13)	50,57 (34,65)
Median (Min; Max)	62,86 (0,14; 163,43)	48,43 (0,14; 152,71)
PFS (gemäß Prüfarzt)		
n	309	260
Mittelwert (SD)	28,58 (25,01)	17,27 (17,16)
Median (Min; Max)	20,14 (0,14; 143,57)	12,29 (0,14; 109,14)
PFS2 (gemäß Prüfarzt)		
n	309	260
Mittelwert (SD)	48,40 (31,26)	34,71 (25,51)
Median (Min; Max)	44,71 (0,14; 149,57)	29,64 (0,14; 128,00)
TTR (gemäß Prüfarzt)		
n	309	260
Mittelwert (SD)	14,02 (13,12)	15,00 (14,50)
Median (Min; Max)	10,29 (0,14; 107,29)	10,64 (0,14; 84,86)
PFS (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)		
n	309	260
Mittelwert (SD)	26,18 (23,36)	15,24 (14,68)
Median (Min; Max)	19,00 (0,14; 120,00)	11,57 (0,14; 95,14)
TTR (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)		

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 309	Chemotherapie N = 260
n	309	260
Mittelwert (SD)	16,37 (15,53)	14,55 (13,59)
Median (Min; Max)	12,14 (0,14; 112,71)	10,79 (0,14; 84,86)
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)^a		
n	240	192
Mittelwert (SD)	23,45 (13,22)	18,46 (12,62)
Median (Min; Max)	24,14 (2,86; 49,14)	13,07 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust^a		
n	261	197
Mittelwert (SD)	23,51 (12,35)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Verstopfung^a		
n	261	197
Mittelwert (SD)	23,49 (12,37)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Diarrhö^a		
n	260	197
Mittelwert (SD)	23,60 (12,36)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,57 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe^a		
n	261	197
Mittelwert (SD)	23,46 (12,38)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Fatigue^a		
n	261	197
Mittelwert (SD)	23,51 (12,35)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit^a		
n	261	196
Mittelwert (SD)	23,51 (12,35)	19,10 (12,91)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	15,57 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen^a		

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 309	Chemotherapie N = 260
n	261	197
Mittelwert (SD)	23,51 (12,35)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Schmerzen^a		
n	261	197
Mittelwert (SD)	23,51 (12,35)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus^a		
n	260	197
Mittelwert (SD)	23,60 (12,36)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,57 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion^a		
n	259	197
Mittelwert (SD)	23,67 (12,35)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,71 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion^a		
n	260	197
Mittelwert (SD)	23,60 (12,36)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,57 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 physische Funktion^a		
n	261	197
Mittelwert (SD)	23,51 (12,35)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion^a		
n	261	197
Mittelwert (SD)	23,51 (12,35)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion^a		
n	260	197
Mittelwert (SD)	23,60 (12,36)	19,11 (12,88)
Median (Min; Max)	24,57 (2,86; 49,14)	16,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 abdominale/gastrointestinale Symptome^a		

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 309	Chemotherapie N = 260
n	259	197
Mittelwert (SD)	23,55 (12,38)	18,97 (12,84)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	15,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit/Behandlung^a		
n	258	197
Mittelwert (SD)	23,61 (12,37)	18,90 (12,72)
Median (Min; Max)	24,57 (2,86; 49,14)	15,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie^a		
n	259	197
Mittelwert (SD)	23,55 (12,38)	18,97 (12,84)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	15,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 Sexualität^a		
n	250	196
Mittelwert (SD)	23,71 (12,40)	18,78 (12,66)
Median (Min; Max)	24,57 (2,86; 49,14)	14,79 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 Körperbild^a		
n	257	197
Mittelwert (SD)	23,66 (12,36)	18,90 (12,72)
Median (Min; Max)	24,71 (2,86; 49,14)	15,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 hormonelle Symptome^a		
n	259	197
Mittelwert (SD)	23,55 (12,38)	18,97 (12,84)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	15,00 (2,71; 49,00)
EORTC QLQ-OV28 Nebenwirkungen der Chemotherapie^a		
n	259	197
Mittelwert (SD)	23,55 (12,38)	18,97 (12,84)
Median (Min; Max)	24,43 (2,86; 49,14)	15,00 (2,71; 49,00)
a: Die Anzahl (n) der Patientinnen in den PRO-Endpunkten (EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28) entspricht jeweils der Anzahl der tatsächlichen Visiten.		

Für die Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 unterscheidet sich die deskriptive Beobachtungszeit in Wochen pro Endpunkt und in den Studienarmen „MIRV“ und „Chemotherapie“. Für die Endpunkte „Zeit bis zum Tod“, „PFS (gemäß Prüfarzt)“, „PFS2 (gemäß Prüfarzt)“, „PFS (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)“ und „TTR

(gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)“ ist die mediane Beobachtungsdauer im Studienarm „Chemotherapie“ kürzer als im MIRV-Arm. Die mediane Behandlungsdauer des Endpunktes „Zeit bis zum Tod“ betrug im Studienarm MIRV 62,9 Wochen und im Studienarm „Chemotherapie“ 48,4 Wochen. Auch bei den patientenberichteten Endpunkten EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 ist die mediane Beobachtungszeit im Studienarm „Chemotherapie“ konstant kürzer als im MIRV-Arm. Für den EQ-5D-VAS liegt die mediane Beobachtungszeit bei 24,1:13,1 Wochen (MIRV:Chemotherapie). Für die Skalen des EORTC QLQ-C30 liegen die medianen Beobachtungszeiten jeweils bei etwa 24,4:16 Wochen (MIRV:Chemotherapie) und für die Skalen des EORTC QLQ-OV28 bei etwa 24,4 :15 Wochen (MIRV : Chemotherapie). Der Median unterscheidet sich dabei minimal zwischen den Skalen im MIRV-Arm (Tabelle 4-25).

Folgetherapien

Tabelle 4-26: Erste Folgetherapien der Patientinnen in der Studie MIRASOL (ITT-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226
Nächste Folgetherapien		
Keine Folgetherapien erhalten	96 (42,3 %)	92 (40,7 %)
Folgetherapien erhalten	131 (57,7 %)	134 (59,3 %)
Andere (einschl. Studienpräparate)	13 (5,7 %)	15 (6,6 %)
Anthrazykline	36 (15,9 %)	13 (5,8 %)
Chemotherapie (andere)	12 (5,3 %)	26 (11,5 %)
Gemcitabin	20 (8,8 %)	28 (12,4 %)
Hormonelle Therapie	0 (0,0 %)	2 (0,9 %)
Kinase Inhibitoren	3 (1,3 %)	3 (1,3 %)
Mirvetuximab-Soravtansin	0 (0,0 %)	5 (2,2 %)
PARP Inhibitoren	5 (2,2 %)	3 (1,3 %)
PD-1/PD-L1 Inhibitoren	3 (1,3 %)	8 (3,5 %)
Platinbasierte Therapie	23 (10,1 %)	15 (6,6 %)
Taxane	48 (21,1 %)	34 (15,0 %)
Topoisomerase Inhibitoren	3 (1,3 %)	7 (3,1 %)
VEGF-gerichtete Therapie	22 (9,7 %)	21 (9,3 %)
Analysepopulation: ITT		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023		
Folgetherapien beginnen nach Behandlungsende mit der Studienmedikation. Patientinnen können Kombinationen aus den oben genannten Therapien erhalten haben. Mehrfachantworten waren möglich.		

Tabelle 4-27: Erste Folgetherapien der Patientinnen in der Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Nächste Folgetherapien		
Keine Folgetherapien erhalten	38 (46,3 %)	17 (50,0 %)
Folgetherapien erhalten	44 (53,7 %)	17 (50,0 %)

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Andere (einschl. Studienpräparate)	4 (4,9 %)	6 (17,6 %)
Anthrazykline	12 (14,6 %)	3 (8,8 %)
Chemotherapie (andere)	1 (1,2 %)	2 (5,9 %)
Gemcitabin	9 (11,0 %)	3 (8,8 %)
Hormonelle Therapie	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Kinase Inhibitoren	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)
PARP Inhibitoren	1 (1,2 %)	1 (2,9 %)
Platinbasierte Therapie	8 (9,8 %)	3 (8,8 %)
Taxane	12 (14,6 %)	4 (11,8 %)
VEGF-gerichtete Therapie	11 (13,4 %)	2 (5,9 %)
Analysepopulation: relevante Biomarker-Population		
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020		
Folgetherapien beginnen nach Behandlungsende mit Studienmedikation. Patientinnen können Kombinationen aus den oben genannten Therapien erhalten haben. Mehrfachantworten waren möglich.		

Tabelle 4-28: Erste Folgetherapien der Patientinnen in der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 (ITT-Population/relevante Biomarker-Population)

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 309	Chemotherapie N = 260
Nächste Folgetherapien		
Keine Folgetherapien erhalten	134 (43,4 %)	109 (41,9 %)
Folgetherapien erhalten	175 (56,6 %)	151 (58,1 %)
Andere (einschl. Studienpräparate)	17 (5,5 %)	21 (8,1 %)
Anthrazykline	48 (15,5 %)	16 (6,2 %)
Chemotherapie (andere)	13 (4,2 %)	28 (10,8 %)
Gemcitabin	29 (9,4 %)	31 (11,9 %)
Hormonelle Therapie	1 (0,3 %)	2 (0,8 %)
Kinase Inhibitoren	4 (1,3 %)	3 (1,2 %)
Mirvetuximab-Soravtansin	0 (0,0 %)	5 (1,9 %)
PARP Inhibitoren	6 (1,9 %)	4 (1,5 %)
PD-1/PD-L1 Inhibitoren	3 (1,0 %)	8 (3,1 %)
Platinbasierte Therapie	31 (10,0 %)	18 (6,9 %)
Taxane	60 (19,4 %)	38 (14,6 %)

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 309	Chemotherapie N = 260
Topoisomerase Inhibitoren	3 (1,0 %)	7 (2,7 %)
VEGF-gerichtete Therapie	33 (10,7 %)	23 (8,8 %)
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020		
Folgetherapien beginnen nach Behandlungsende mit Studienmedikation.		
Patientinnen können Kombinationen aus den oben genannten Therapien erhalten haben. Mehrfachantworten waren möglich.		

Eine Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 hinsichtlich der ersten Folgetherapie, die die Patientinnen nach der Studienmedikation erhalten haben, ergab vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 4-26, Tabelle 4-27). In beiden Studien erhielten 50 % bis 60 % der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen eine erste Folgetherapie. Die häufigsten ersten Folgetherapien waren hierbei in beiden Studien Chemotherapien, insbesondere auf Basis von Taxanen, Anthrazyklinen und Gemcitabin. Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)-Inhibitoren waren lediglich in < 10 % der Patientinnen (MIRASOL) und < 15 % der Patientinnen (FORWARD 1) Bestandteil der ersten Folgetherapie. Weiterhin spielten PARP-Inhibitoren als erste Folgetherapie in beiden Studien mit < 3 % der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen keine relevante Rolle.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Studienprogramms von MIRV (MIRASOL, FORWARD 1) auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Entsprechend des in Modul 3 (Abschnitt 3.2.2) beschriebenen Erkrankungs- und Therapieverlaufs für Patientinnen mit PROC wurden die Patientinnen in den Studien in häufigem Maße mit vorherigen zytotoxischen Therapien vorbehandelt. Ebenfalls lag bei über 9 – 13 % der Patientinnen der beiden Studien eine nachgewiesene *BRCA1*-Mutation vor, was dem üblichen Anteil der vorliegenden Mutationen beim Ovarialkarzinom entspricht (ca. 15,5 % der Patientinnen) [53]. Die Lokalisation des Primärtumors entsprach ebenfalls der üblichen Verteilung beim Ovarialkarzinom [53]. Entsprechend dem deutschen Versorgungskontext befinden sich fast alle Patientinnen in beiden Studien bereits im fortgeschrittenen Stadium bei der Erstdiagnose (FIGO-Stadium III/IV) [10; 30; 31; 53]. Die meisten Patientinnen stammen in beiden Studien aus Europa.

MIRV wurde in den beiden Studien gemäß den Vorgaben der Fachinformation angewendet. Die Dosierung und Verabreichung im Chemotherapie-Arm entsprechen in beiden Studien ebenfalls der klinischen Praxis in Deutschland. In beiden Studien konnte der behandelnde Arzt im Chemotherapie-Arm auswählen zwischen pegyliertem liposomalem Doxorubicin, Paclitaxel

und Topotecan, wobei die Wahl vor Randomisierung erfolgte. Die Dosierung und Verabreichung der drei Chemotherapien erfolgte in beiden Studien gemäß der klinischen Praxis, wobei Unterschiede zwischen den Fachinformationen und den Empfehlungen aus Leitlinien und Praxisleitfäden bestehen. Pegyliertes liposomales Doxorubicin, Paclitaxel und Topotecan wurden bereits vor über 20 Jahren zugelassen [54-56]. Seitdem hat sich in der Handhabung eine veränderte Dosierung als für die Patientinnen am vielversprechendsten (Nutzen/Risiko Verhältnis) erwiesen.

Tabelle 4-29: Übersicht der Therapieschemata und Empfehlungen aus Leitlinien, Praxisleitfäden und Studien

Chemotherapie	MIRASOL, FORWARD 1	Fachinformation	Empfehlung Leitlinien, Praxisleitfäden und Studien
PLD	40 mg/m ² i.v. jeweils an Tag eins eines vierwöchigen Zyklus	50 mg/m ² einmal alle vier Wochen i.v. [56]	<ul style="list-style-type: none"> - 40 – 50 mg/m² [53] - 40 mg/m² [53; 57] - 40 & 50 mg/m² [58-62].
Paclitaxel	80 mg/m ² i.v. jeweils an den Tagen eins, acht, 15 und 22 eines vierwöchigen Zyklus	175 mg/m ² , i.v. in dreiwöchigem Abstand [54]	<ul style="list-style-type: none"> - 80 mg/m² wöchentlich [53; 57; 58; 63]
Topotecan	1,25 mg/m ² i.v. jeweils an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus oder 4 mg/m ² i.v. jeweils an den Tagen eins, acht und 15 eines vierwöchigen Zyklus	1,5 mg/m ² Körperoberfläche/Tag, verabreicht i.v. an fünf aufeinander folgenden Tagen. Zwischen dem Beginn eines Behandlungszyklus und dem Beginn des nächsten sollten drei Wochen liegen. [55]	<ul style="list-style-type: none"> - 1,25 mg/m² an den Tagen eins bis fünf [58] - 1 – 1,5 mg/m² an den Tagen eins bis fünf [57; 58] - 4 mg/m² an den Tagen eins, acht und 15 [57]

Gemäß Fachinformation soll pegyliertes liposomales Doxorubicin als 50 mg/m² Dosis einmal alle vier Wochen i.v. verabreicht werden, solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert [56]. Davon abweichend wird in den beiden RCTs pegyliertes liposomales Doxorubicin in einer Dosis von 40 mg/m² verabreicht. Dies steht im Einklang mit der klinischen Praxis in Deutschland. Gemäß Leitlinien und Praxisleitfäden wird eine Dosis entsprechend den beiden Studien empfohlen, aufgrund vergleichbarer Wirksamkeit, aber besserer Verträglichkeit mit 40 mg/m² im Vergleich zu 50 mg/m² [57; 58; 62; 64; 65]. Studien bestätigen die Gleichwertigkeit der Wirksamkeit von 40 mg/m² und 50 mg/m² [59-62; 66; 67]. Gleichzeitig verdeutlichen die Studien das reduzierte Risiko von UE mit einer

Dosierung von 40 mg/m² [59; 62]. Unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für die Patientinnen unterstützen die Ergebnisse den Einsatz der 40 mg/m² Dosierung in der klinischen Praxis.

Paclitaxel wurde in beiden Studien in einer Dosis von 80 mg/m² einmal pro Woche innerhalb eines Vierwochen-Zyklus verabreicht; die Fachinformation gibt 175 mg/m², verabreicht als dreistündige i.v. Infusion in dreiwöchigem Abstand vor. Die wöchentliche Gabe in den beiden Studien entspricht den Empfehlungen der Leitlinien und Praxisleitfäden und steht im Einklang mit der klinischen Praxis [10; 53; 57; 58; 63; 68; 69]. Studien haben gezeigt, dass eine wöchentliche Gabe die Ansprechrate erhöhen kann [70]. Weiterhin konnte im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie gezeigt werden, dass die wöchentliche Gabe ein besseres Sicherheitsprofil aufweist als die dreiwöchige Gabe, da deutlich weniger Neutropenien, Neuropathien und Myalgien beobachtet wurden [71].

Topotecan wurde in den beiden RCTs der Meta-Analyse jeweils in zwei unterschiedlichen Dosierungsschemata verabreicht: 1,25 mg/m² an fünf aufeinander folgenden Tagen alle drei Wochen bzw. 4 mg/m² verabreicht an den Tagen eins, acht und 15 alle vier Wochen. Die empfohlene Dosis Topotecan gemäß Fachinformation beträgt 1,5 mg/m² Körperoberfläche/Tag, verabreicht als 30-minütige i.v. Infusion an fünf aufeinander folgenden Tagen [55]. Auch hier gibt es Abweichungen zu Leitlinien und Praxisleitfäden. Gemäß diesen ist die Dosis entsprechend der Studien MIRASOL und FORWARD 1 von 1,25 mg/m² empfohlen [53; 57; 58]. Da die reduzierte Dosis von 1,25 mg/m² mit einer verminderten Toxizität und ähnlicher Wirksamkeit assoziiert ist, wird diese in der klinischen Routine eingesetzt [72], und wurde entsprechend in Leitlinien und Praxisleitfäden aufgenommen [53; 57; 58]. Die Gabe von 4 mg/m² wöchentlich entspricht ebenfalls dem Versorgungskontext, da es in dieser Dosierung ebenfalls in der klinischen Praxis angewendet wird [57]. Es wird berichtet, dass die wöchentliche Gabe von Topotecan weniger toxisch ist als die tägliche Gabe [73; 74]. Die Ergebnisse mehrerer Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom von einer ähnlichen Wirksamkeit, aber einer signifikant geringeren hämatologischen Toxizität profitieren können, wenn Topotecan wöchentlich verabreicht wird [75]. Eine Phase-II-Studie der Studiengruppe Ovarialkarzinom der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie hat die wöchentliche Gabe mit dem herkömmlichen 5-Tage-Schema verglichen und zeigte vergleichbare OS-Raten für wöchentlich 4 mg/m² [76]. Basierend auf dieser Evidenz aus der Literatur wurde für die Studien ein konventionelles (1,25 mg/m², an den Tagen eins bis fünf eines dreiwöchigen Schemas) und ein alternatives (4 mg/m² wöchentlich, Tage eins, acht und 15 eines vierwöchigen Zyklus) Dosierungsschema von Topotecan ausgewählt.

Die in den Studien verwendeten Dosierungsschemata entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien und Praxisleitfäden und stellen eine hinreichende Annäherung an die Fachinformation dar. Weiterhin wurden diese Dosierungsschemata bereits in anderen Phase-III-Studien eingesetzt [7; 77]. Bezüglich der Intervention im Chemotherapie-Arm ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Hinsichtlich der Vorbehandlung mit Bevacizumab besteht ebenfalls eine hohe Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit PROC eine nichtplatinhaltige Monochemotherapie erhalten (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan). Die S3-Leitlinie gibt hier mit dem Empfehlungsgrad A die stärkste Empfehlung (= soll). Die Therapie mit einer Monochemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhält lediglich den Empfehlungsgrad 0 mit einer offenen Empfehlung (= kann) [10]. Damit entsprechen die Kontrollarme der beiden Studien MIRASOL und FORWARD 1 der höchsten Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie und spiegeln den deutschen Versorgungskontext angemessen wider. In der Meta-Analyse haben ca. 60 % der Patientinnen eine vorherige Therapie mit Bevacizumab erhalten (58 % MIRASOL vs. 62 % Chemotherapie, siehe Tabelle 4-32), was dem berichteten Anteil der Vorbehandlung in der Versorgungsrealität entspricht [78; 79]. Für die Behandlungssituation des PROC kann Bevacizumab gemäß der Fachinformation nur für eine selektierte Patientinnenpopulation in Betracht gezogen werden, welche bisher noch keine gegen VEGF gerichtete Therapie erhalten hat. Es ist jedoch anzunehmen, dass die meisten Patientinnen ohne Kontraindikationen oder erhöhtes Risiko für Komorbiditäten im Zusammenhang mit einer Anti-VEGF-Therapie (einschließlich häufig auftretender Nebenwirkungen wie erhöhter Raten gastrointestinaler oder thromboembolischer unerwünschter Ereignisse) diese bereits als Primärtherapie oder in vorherigen Behandlungsregimen erhalten haben [80; 81]. Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll im Rahmen der systemischen Primärtherapie eine Erhaltungstherapie aus Bevacizumab oder einem PARP-Inhibitor (ggf. in Kombination) erfolgen [10]. Zudem ist Bevacizumab für die Behandlung des PROC nur für Patientinnen zugelassen, welche zuvor maximal zwei Chemotherapien erhalten haben. Von den 569 Patientinnen in der dargestellten Meta-Analyse waren lediglich 151 (27 %) nicht mit Bevacizumab vorbehandelt und hatten ≤ 2 vorherige Therapielinien (siehe Tabelle 4-32), wobei davon ausgegangen wird, dass es sich in den Therapieregimen vor der Entwicklung einer Platinresistenz gem. der Leitlinienempfehlungen nahezu ausschließlich um chemotherapeutische Vorbehandlungen handelt. Unter Berücksichtigung der Annahme, dass eine anti-VEGF-Therapie für mehr als 10 % der Patientinnen bspw. aufgrund vaskulärer oder kardialer Vorerkrankungen und des damit verbundenen erhöhten Risikos für arterielle thromboembolische Ereignisse nicht geeignet ist, reduziert sich der Anteil der für Bevacizumab infrage kommenden Patientinnen in der Zielpopulation weiter [82].

Dies verdeutlicht, dass es in der Versorgungsrealität im vorliegenden Anwendungsgebiet kaum Patientinnen gibt, die für eine Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen. Bestätigt wird dies durch die geringe Anzahl an Patientinnen, die in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 als Bestandteil der ersten Folgetherapie Bevacizumab erhielten (< 10 % in der MIRASOL-Studie bzw. < 15 % in der FORWARD 1-Studie in beiden Behandlungsarmen; Tabelle 4-26, Tabelle 4-27).

Tabelle 4-30: Bevacizumab-Vorbehandlung in der Studie MIRASOL (ITT-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV N = 227	Chemotherapie N = 226
Bevacizumab Vorbehandlung		
Bevacizumab-vorbehandelte Patientinnen		
Ja	138 (61)	143 (63)
Nein	89 (39)	83 (37)
Bevacizumab-naïve Patientinnen und Anzahl von Therapielinien		
Naiv und 1 vorheriges Regime	23 (10)	18 (8)
Naiv und 2 vorherige Regime	31 (14)	39 (17)
Naiv und 3 vorherige Regime	35 (15)	26 (12)
Nicht naiv	138 (61)	143 (63)
Bevacizumab-naïve Patientinnen und ≤ 2 Therapielinien		
Ja	54 (24)	57 (25)
Nein	173 (76)	169 (75)

Tabelle 4-31: Bevacizumab-Vorbehandlung in der Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 82	Chemotherapie N = 34
Bevacizumab Vorbehandlung		
Bevacizumab-vorbehandelte Patientinnen		
Ja	41 (50)	18 (53)
Nein	41 (50)	16 (47)
Bevacizumab-naïve Patientinnen und Anzahl von Therapielinien		
Naiv und 1 oder 2 vorherige Regime	28 (34)	12 (35)
Naiv und 3 vorherige Regime	13 (16)	4 (12)
Nicht naiv	41 (50)	18 (53)
Bevacizumab-naïve Patientinnen und ≤ 2 Therapielinien		
Ja	28 (34)	12 (35)
Nein	54 (66)	22 (65)

Tabelle 4-32: Bevacizumab-Vorbehandlung in der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 (ITT-Population/relevante Biomarker-Population)

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV N = 309	Chemotherapie N = 260
Bevacizumab Vorbehandlung		
Bevacizumab-vorbehandelte Patientinnen		
Ja	179 (58)	161 (62)
Nein	130 (42)	99 (38)
Bevacizumab-naive Patientinnen und Anzahl von Therapielinien		
Naiv und 1 oder 2 vorherige Linie	82 (27)	69 (27)
Naiv und 3 vorherige Linien	48 (16)	30 (12)
Nicht naiv	179 (58)	161 (62)
Bevacizumab-naive Patientinnen und ≤ 2 Therapielinien		
Ja	82 (27)	69 (27)
Nein	227 (73)	191 (73)

Unabhängig von einer vorherigen Therapie mit Bevacizumab profitieren alle Patientinnen von einer Behandlung mit MIRV: Für die Subgruppe "Vorherige Therapie mit Bevacizumab" liegen für keinen Endpunkt relevante bzw. statistisch signifikante Subgruppenunterschiede vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Basierend auf den Patientencharakteristika, der Auswahl der Therapien und der Dosierung sowie der Vorbehandlung der Patientinnen ist in der Gesamtschau von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MIRASOL	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
FORWARD 1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Matrix der in Modul 4 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	MIRASOL	FORWARD 1	Meta-Analyse
Mortalität			
Gesamtüberleben	•	•	•
Morbidität			
PFS (Prüfarzt und BICR)	•	•	•
PFS2 (Prüfarzt)	•	•	•
Gesamtansprechrage (ORR) (Prüfarzt)	•	•	•
Zeit bis zum Ansprechen (Prüfarzt)	•	•	•
EQ-5D-VAS	•	•	•
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) ¹	•	• ¹	• ¹
EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) ¹	•	• ¹	• ¹
PGIS	•	-	-
FOSI	-	•	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) ¹	•	• ¹	• ¹
EORTC QLQ-OV28 (Funktionsskalen) ¹	•	• ¹	• ¹
Sicherheit			
UE	•	•	•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	•	•	•
SUE	•	•	•
UE, die zum Tod führen	•	•	•
Therapieabbrüche aufgrund von UE	•	•	•
UESI	•	•	•
<p>•: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben</p> <p>1: Die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 werden für die Studie MIRASOL dargestellt und befinden sich in Abschnitt 4.3. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie FORWARD 1 sowie der Meta-Analyse im Anhang 4-H dargestellt.</p>			

Endpunkt	MIRASOL	FORWARD 1	Meta-Analyse
Als weitere Morbiditätsendpunkte werden für die Studie MIRASOL der patientenberichtete Endpunkt „PGIS“ und für die Studie FORWARD 1 „FOSI“ zur Vervollständigung im Anhang 4-H dargestellt.			

4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung

von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als

Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, ob eine neue antitumorale Therapie begonnen wurde oder nicht.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Tod • Anhang 4-H: Ereignis- und Zensierungsgründe für Zeit bis zum Tod • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Das Hazard-Ratio (HR) basiert auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, der p-Wert des HR basiert auf einem Log-Rank-Test und das KI des Medians basiert auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Die Definition des Endpunktes OS entspricht der Definition in der Studie MIRASOL.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die statistischen Analysen wurden analog zur Studie MIRASOL durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p>
Meta-Analyse	<p>Die Definition des Endpunktes OS entspricht der Definition in der Studie MIRASOL.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde für die Studie MIRASOL die ITT-Population und für die Studie FORWARD 1 die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p>Als zusätzliche Analyse werden die Monatsraten des Gesamtüberlebens dargestellt.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analyse wurde die statistische Methode der Studie MIRASOL verwendet. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie die Ursprungsstudie. Die Schätzungen der Monatsraten des Gesamtüberlebens basieren auf einem KM-Schätzer.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Weder die Prüfärzte noch die Patientinnen waren hinsichtlich der Studientherapie verblindet. Allerdings wird die Erhebung mehrerer Endpunkte nicht von dem offenen Studiendesign beeinträchtigt: Das Gesamtüberleben wird aufgrund seiner klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit als unverzerrt erachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
Zeit bis zum Tod			
n (%)	227 (100 %)	226 (100 %)	0,68 [0,533; 0,859] 0,0013
Ereignisse (%)	127 (56 %)	150 (66 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	16,46 [14,357; 19,877]	13,34 [11,368; 15,441]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

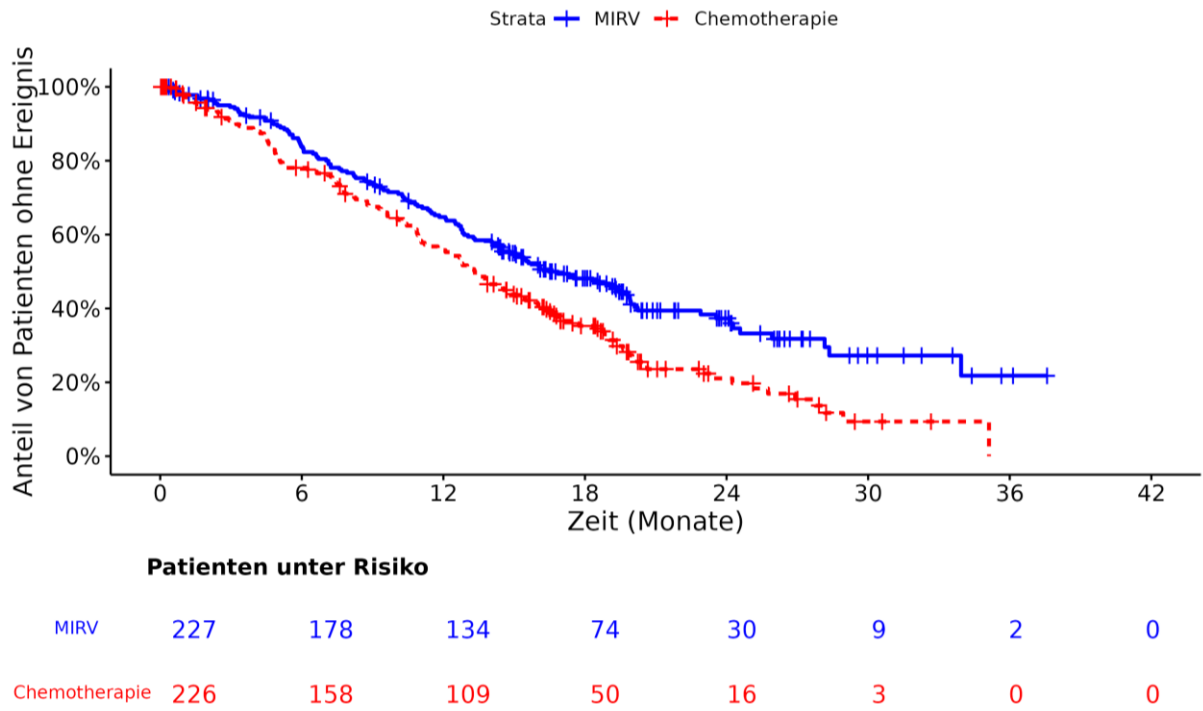


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – Studie MIRASOL (ITT-Population)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	82	34	
Zeit bis zum Tod			
n (%)	82 (100 %)	34 (100 %)	0,66 [0,401; 1,078] 0,1043
Ereignisse (%)	51 (62 %)	25 (74 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	16,43 [12,419; 20,501]	11,40 [6,111; 18,103]	
Analysepopulation: Relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

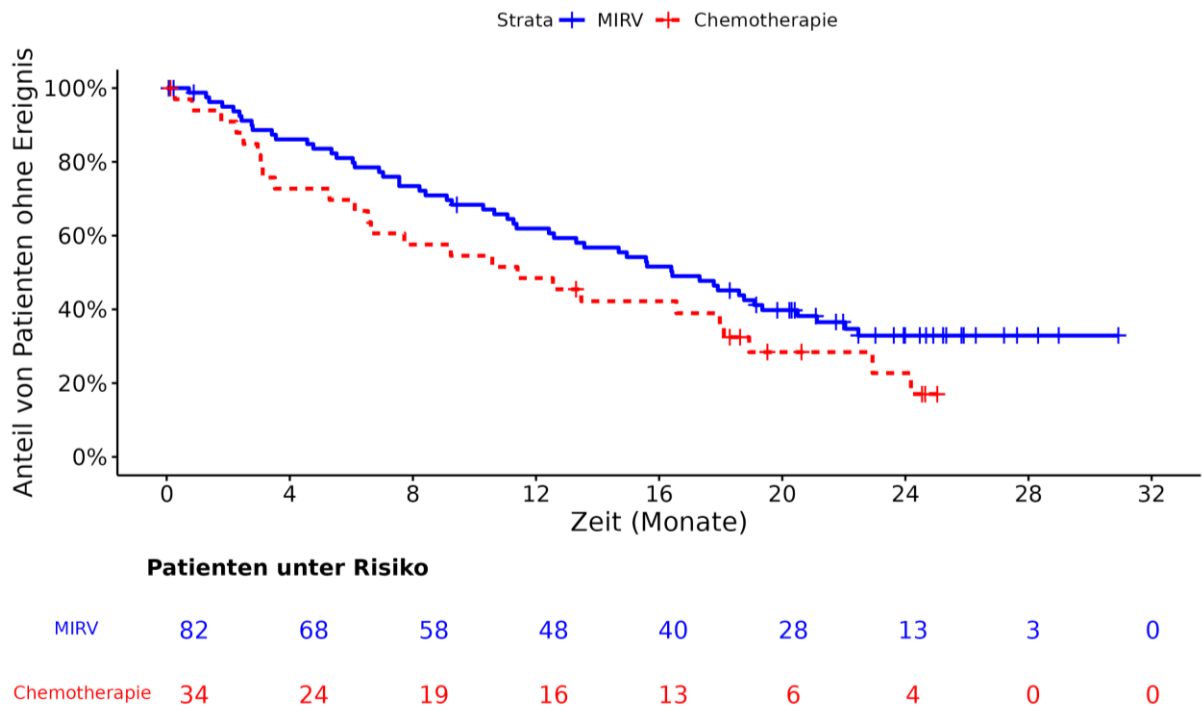


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	309	260	
Zeit bis zum Tod			
n (%)	309 (100 %)	260 (100 %)	0,67 [0,542; 0,834] 0,0003
Ereignisse (%)	178 (58 %)	175 (67 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	16,5 [14,456; 19,318]	13,1 [11,203; 14,949]	
Interaktionstest			0,9208
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum Tod aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm					
		MIRV		Chemotherapie		Gesamt	
		Geschätzte Rate in %, [95%-KI]	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]	Patienten unter Risiko	Geschätzte Rate in %, [95%-KI]	Patienten unter Risiko
		309	309	260	260	569	569
Monatsraten Gesamtüberleben							
Geschätzte Rate in %, bei	0 Monaten	100,00 [100,000; 100,000]	n = 309	100,00 [100,000; 100,000]	n = 260	100,00 [100,000; 100,000]	n = 569
	3 Monaten	92,95 [89,398; 95,349]	n = 274	89,60 [84,992; 92,850]	n = 212	91,46 [88,759; 93,531]	n = 486
	6 Monaten	83,04 [78,240; 86,867]	n = 242	76,92 [71,026; 81,768]	n = 181	80,30 [76,666; 83,438]	n = 423
	9 Monaten	73,09 [67,616; 77,785]	n = 212	66,14 [59,711; 71,795]	n = 152	69,99 [65,890; 73,706]	n = 364
	12 Monaten	63,99 [58,177; 69,209]	n = 182	54,77 [48,151; 60,903]	n = 125	59,88 [55,547; 63,939]	n = 307
	15 Monaten	54,76 [48,818; 60,300]	n = 146	43,66 [37,175; 49,951]	n = 92	49,82 [45,435; 54,040]	n = 238
	18 Monaten	47,15 [41,159; 52,898]	n = 109	35,34 [29,028; 41,698]	n = 61	41,92 [37,537; 46,226]	n = 170
	21 Monaten	39,13 [33,059; 45,148]	n = 66	24,31 [18,277; 30,816]	n = 28	32,70 [28,317; 37,154]	n = 94
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population							
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020							
Die Schätzungen der Raten basieren auf einem KM-Schätzer.							
Quelle: [9]							

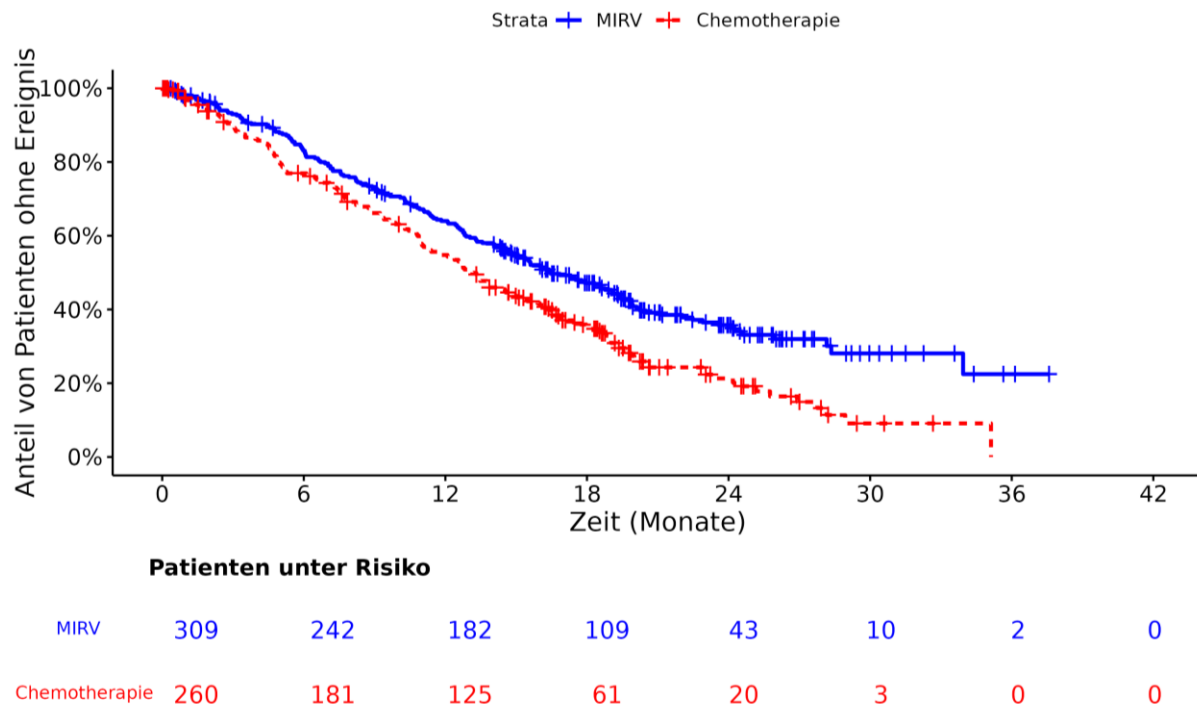


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,542; 0,834]; $p = 0,0003$). Die Behandlung mit MIRV führte zu einer Reduktion des Sterberisikos um 33 % verglichen mit den derzeitigen Therapiestandards. Die mediane Überlebenszeit wurde unter der Therapie mit MIRV um mehr als drei Monate verlängert (MIRV: 16,5 Monate; Chemotherapie: 13,1 Monate). Klinisch relevant ist auch der hohe Anteil an Langzeitüberlebenden im MIRV-Arm von 39 % vs. 24 % (Monat 21) in dieser Erkrankungssituation mit sehr schlechter Prognose. Das verdeutlicht den erheblichen Stellenwert von MIRV für die Behandlung des PROC. Bei Betrachtung der Einzelstudien liegen konsistente Effekte vor. Auch für die Einzelstudie MIRASOL zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,533; 0,859]; $p = 0,0013$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der radiologisch festgestellten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat. Das Fortschreiten der Erkrankung wurde basierend auf einer radiologischen Bewertung vom Prüfarzt festgestellt („PFS gemäß Prüfarzt“). Als ergänzende Analyse wurde das PFS von einem BICR evaluiert („PFS gemäß BICR“).</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Progression oder Tod gemäß Prüfarzt • Ergänzende Analyse: Zeit bis zur Progression oder Tod gemäß BICR • Anhang 4-H: Ereignis- und Zensierungsgründe für Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt und gemäß BICR) • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Das Hazard-Ratio (HR) basiert auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, der p-Wert des HR basiert auf einem Log-Rank-Test und das KI des Medians basiert auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Definition des Endpunktes PFS analog zu MIRASOL.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die statistischen Analysen wurden analog zur Studie MIRASOL durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie</p>

Studie	Operationalisierung
	zu Randomisierung festgelegt.
Meta-Analyse	<p>Definition des Endpunktes PFS analog zu MIRASOL.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde für die Studie MIRASOL die ITT-Population und für die Studie FORWARD 1 die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analyse wurde die statistische Methode der Studie MIRASOL verwendet. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie die Ursprungsstudie.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüfer und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt PFS wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüfer auch von einem BICR evaluiert. Somit wird beim PFS einer Verzerrung durch die Verwendung des BICR vorgebeugt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Auswertung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	227 (100 %)	226 (100 %)	0,64 [0,519; 0,797] 0,0001
Ereignisse (%)	197 (87 %)	171 (76 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,62 [4,337; 5,947]	3,98 [2,858; 4,468]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

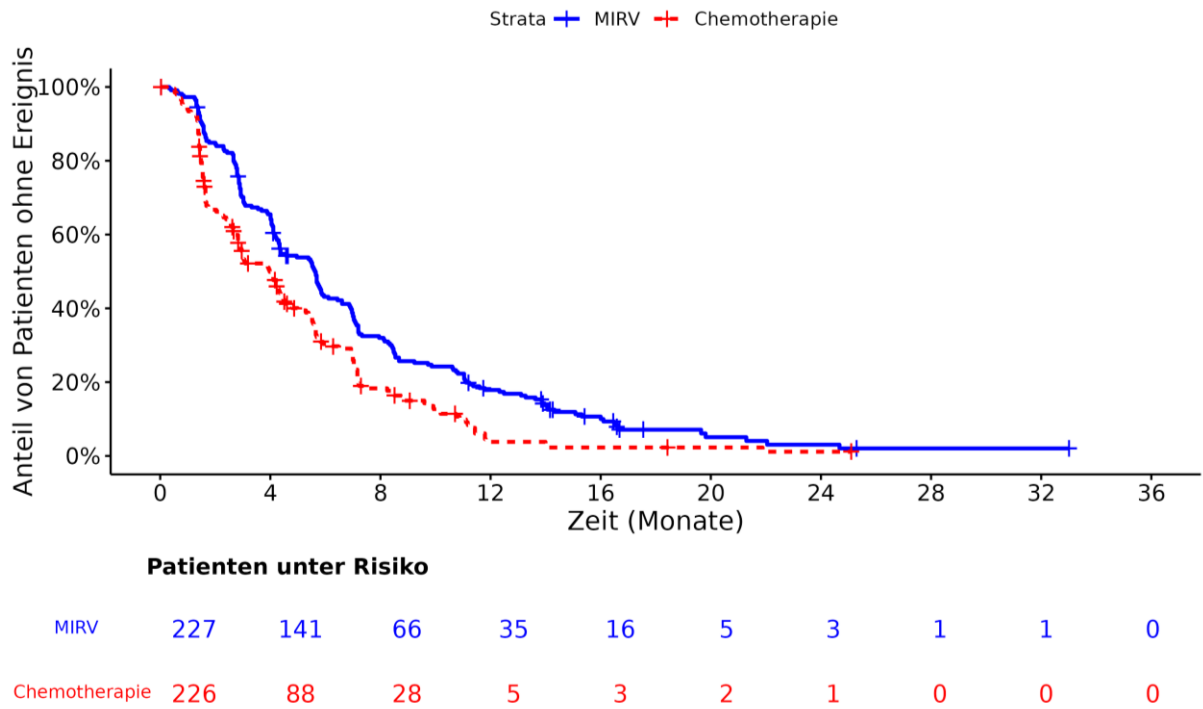


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – Studie MIRASOL (ITT-Population)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	82	34	
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	82 (100 %)	34 (100 %)	0,65 [0,407; 1,032] 0,0747
Ereignisse (%)	66 (80 %)	30 (88 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,62 [4,172; 7,129]	3,71 [1,708; 5,585]	
Analysepopulation: Relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

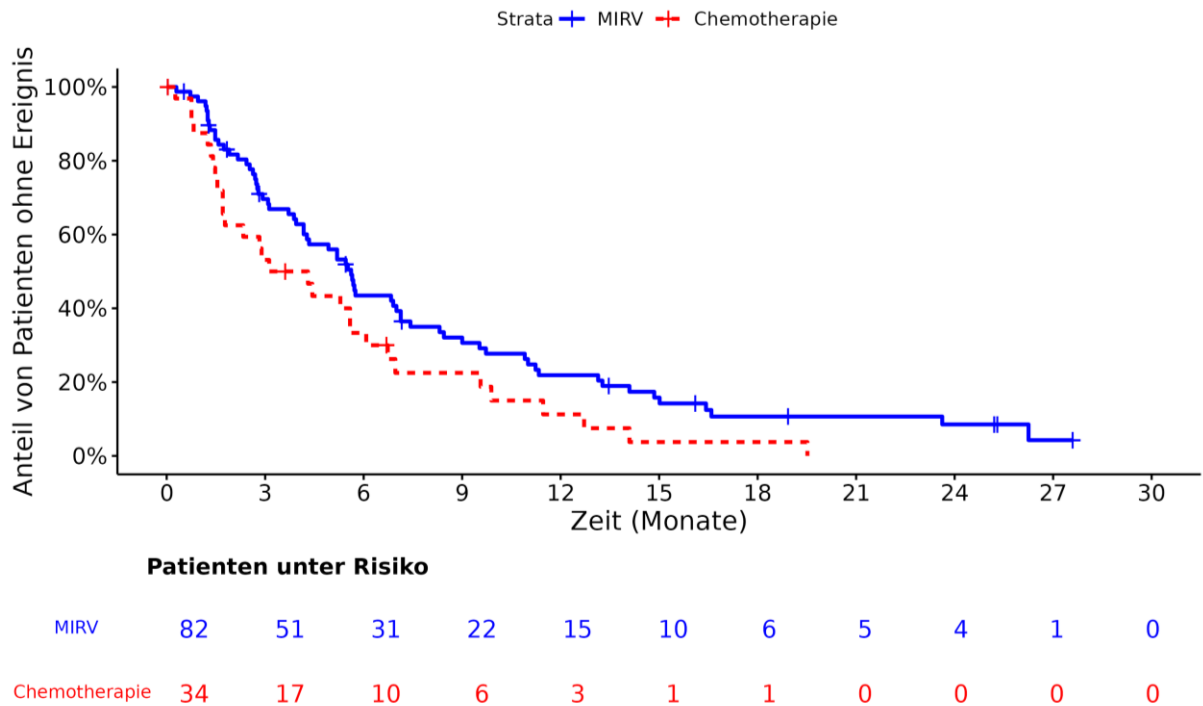


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	309	260	
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	309 (100 %)	260 (100 %)	0,65 [0,538; 0,792] < 0,0001
Ereignisse (%)	263 (85 %)	201 (77 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,62 [4,370; 5,848]	3,98 [2,891; 4,468]	
Interaktionstest			0,9723
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

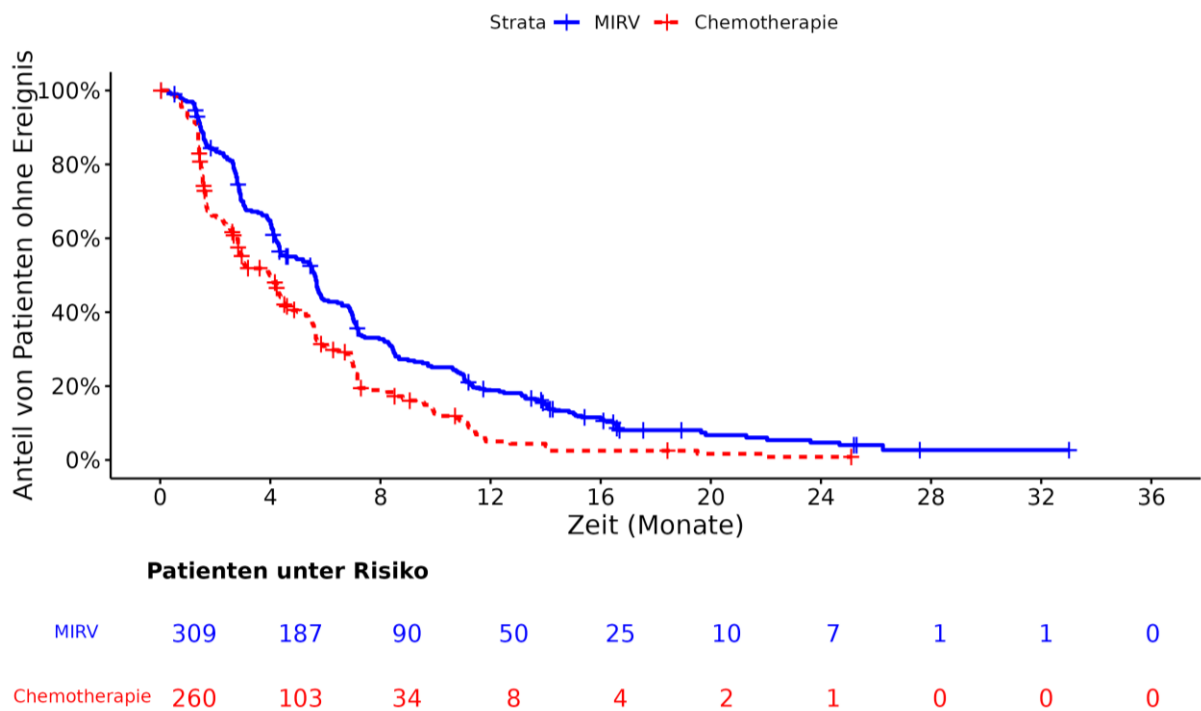


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für den Endpunkt PFS gemäß Prüfarzt zeigte sich in der einstufigen Meta-Analyse der beiden Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,538; 0,792]; $p < 0,0001$). Patientinnen, die mit MIRV behandelt wurden, hatten somit eine signifikant längere Zeit bis zur Progression oder Tod als Patientinnen unter Behandlung mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag im Interventionsarm bei 5,6 Monaten und im Kontrollarm bei 4,0 Monaten. Für die beiden Einzelstudien liegen konsistente Effekte vor. Auch für die Einzelstudie MIRASOL zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,519; 0,797]; $p = 0,0001$).

Auswertung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben gemäß BICR – ergänzende Analyse

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)			
n (%)	227 (100 %)	226 (100 %)	0,72 [0,564; 0,919] 0,0087
Ereignisse (%)	162 (71 %)	125 (55 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,82 [4,928; 6,965]	4,34 [3,515; 4,994]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

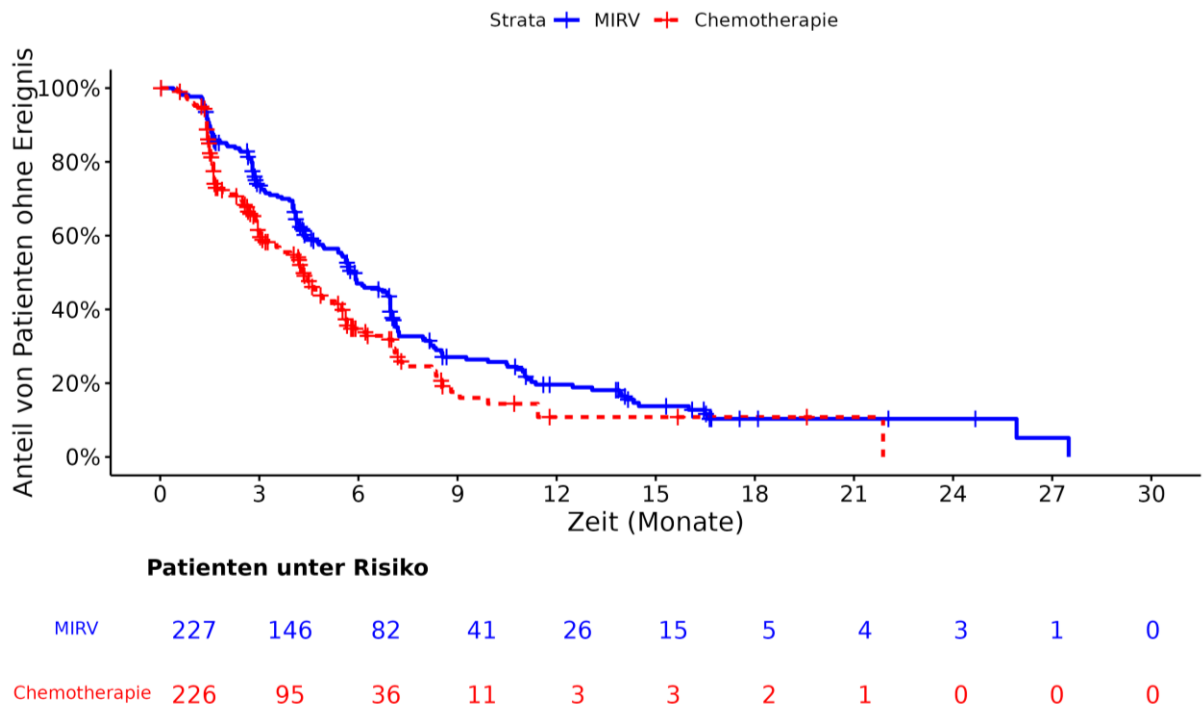


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	82	34	
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)			
n (%)	82 (100 %)	34 (100 %)	0,62 [0,378; 1,024] 0,0689
Ereignisse (%)	59 (72 %)	26 (76 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,68 [4,041; 8,148]	3,22 [1,511; 5,487]	
Analysepopulation: Relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

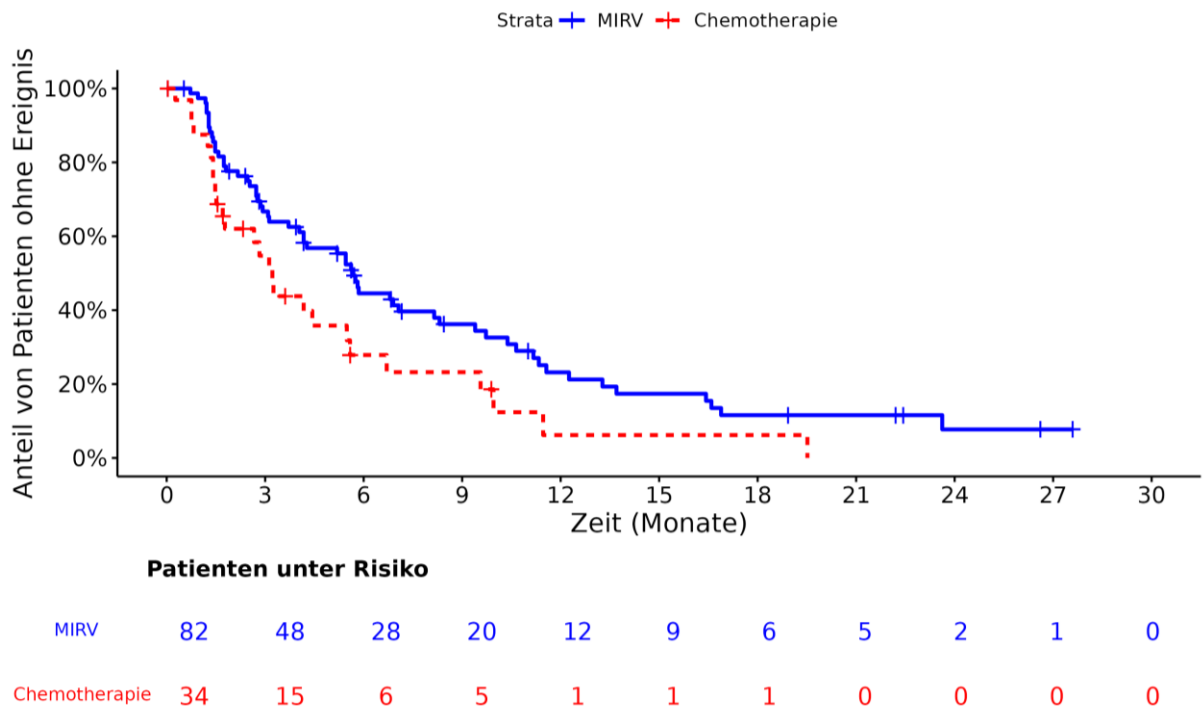


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	309	260	
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung)			
n (%)	309 (100 %)	260 (100 %)	0,71 [0,570; 0,882] 0,0022
Ereignisse (%)	221 (72 %)	151 (58 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,75 [5,388; 6,867]	4,30 [3,220; 4,862]	
Interaktionstest			0,5722
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population.			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

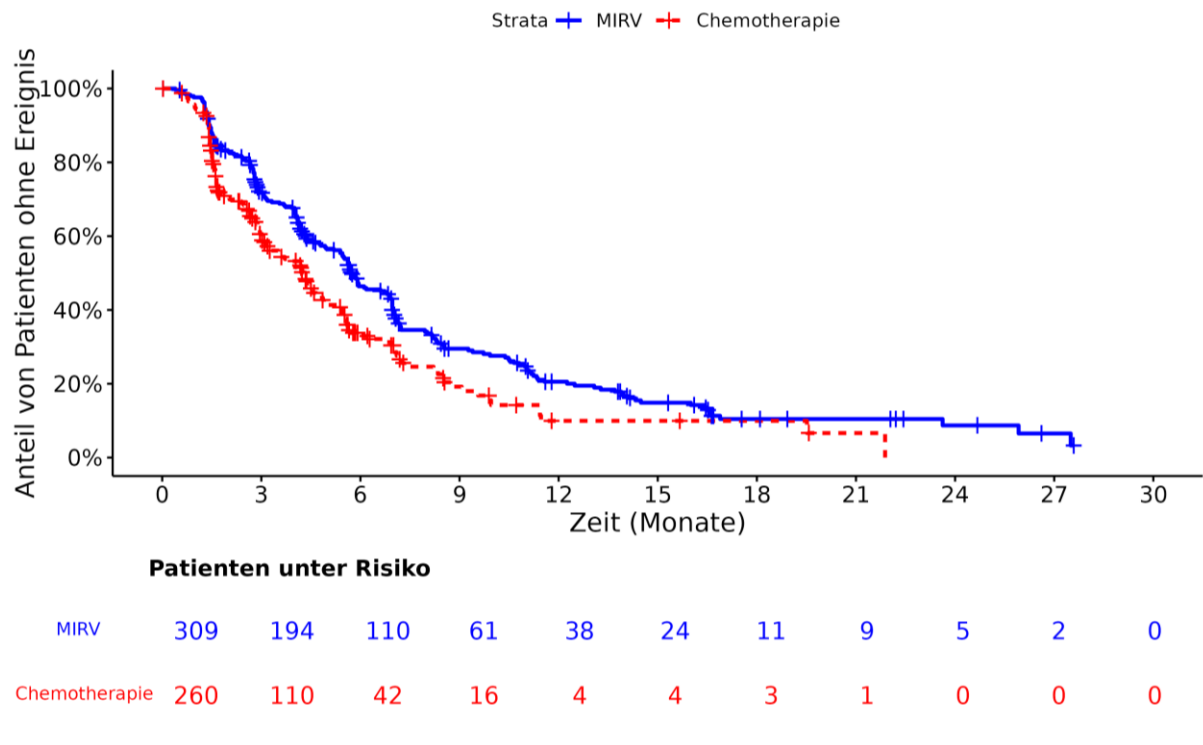


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse

Analog zeigte sich in der einstufigen Meta-Analyse für die Auswertung gemäß BICR ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR [95 %-KI]: 0,71 [0,570; 0,882]; $p = 0,0022$). Patientinnen, die mit MIRV behandelt wurden, hatten somit bei beiden Operationalisierungen ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben als Patientinnen unter Behandlung mit Chemotherapie. Für die beiden Einzelstudien liegen konsistente Effekte vor. Auch für die Einzelstudie MIRASOL zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,564; 0,919]; $p = 0,0087$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Das progressionsfreie Überleben nach Folgetherapie (Second Progression-Free Survival; PFS2) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie. Sie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Das Fortschreiten der Erkrankung wurde basierend auf einer radiologischen oder klinischen Bewertung festgestellt. Diese wurde für den Endpunkt vom Prüfarzt festgestellt („PFS2 gemäß Prüfarzt“).</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Analyse: Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie gemäß Prüfarzt • Anhang 4-H: Ereignis- und Zensierungsgründe für Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt) • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Das Hazard-Ratio (HR) basiert auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, der p-Wert des HR basiert auf einem Log-Rank-Test und das KI des Medians basiert auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Definition des Endpunktes PFS2 analog zu MIRASOL.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die statistischen Analysen wurden analog zur Studie MIRASOL durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p>
Meta-Analyse	<p>Definition des Endpunktes PFS2 analog zu MIRASOL.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde für die Studie MIRASOL die ITT-Population und für die Studie FORWARD 1 die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analyse wurde die statistische Methode der Studie MIRASOL verwendet. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie die Ursprungsstudie.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüffärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	227 (100 %)	226 (100 %)	0,61 [0,497; 0,760] < 0,0001
Ereignisse (%)	172 (76 %)	187 (83 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	11,01 [9,298; 12,025]	7,62 [6,604; 8,838]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

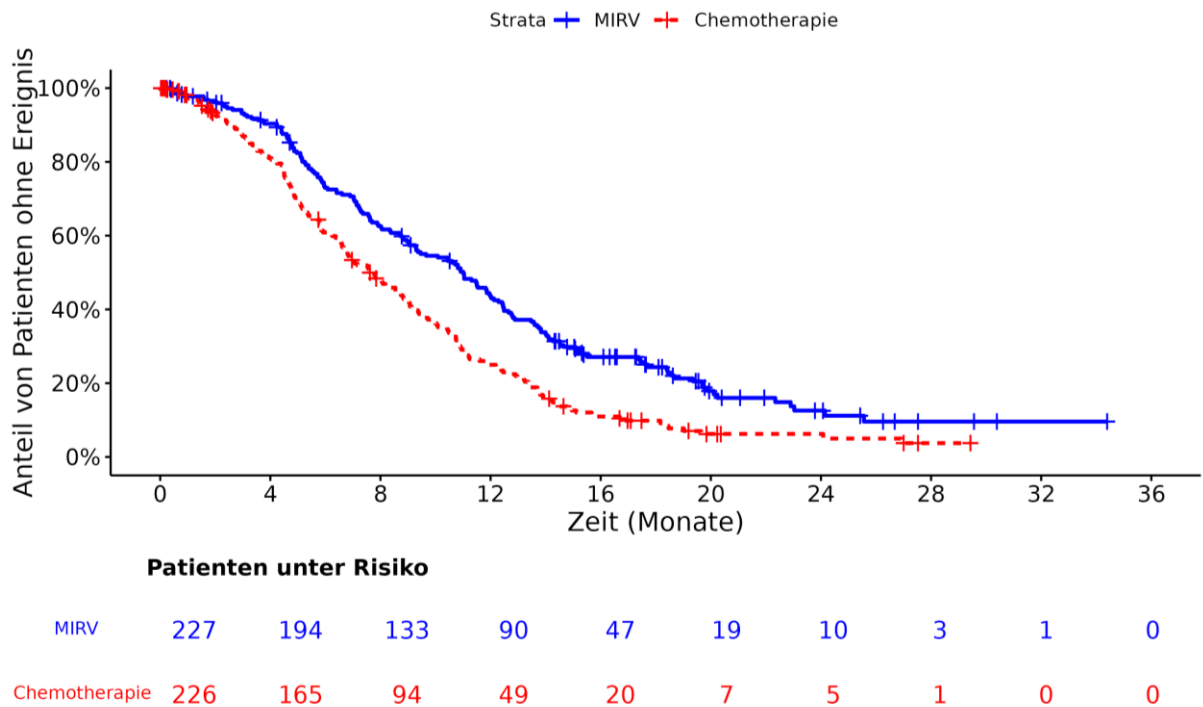


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse

Tabelle 4-52: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	82	34	
Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	82 (100 %)	34 (100 %)	0,52 [0,322; 0,827] 0,0075
Ereignisse (%)	69 (84 %)	33 (97 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	10,74 [9,265; 14,456]	8,41 [6,111; 10,579]	
Analysepopulation: Relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

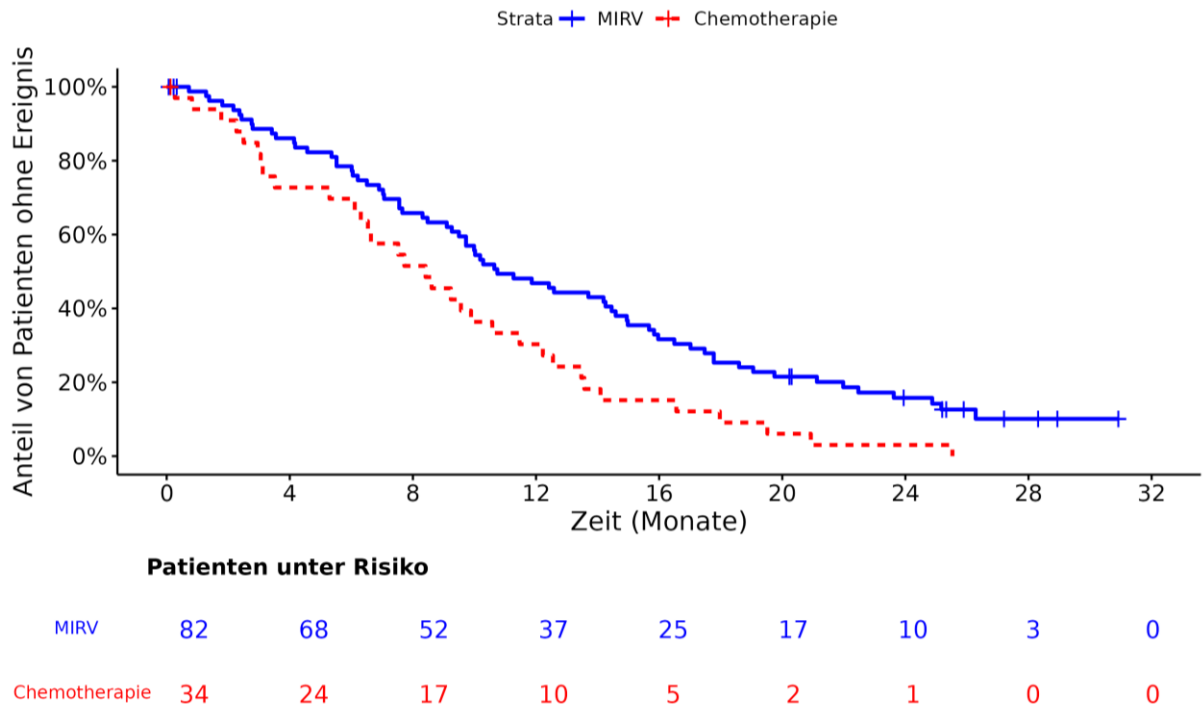


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse

Tabelle 4-53: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	309	260	
Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	309 (100 %)	260 (100 %)	0,60 [0,496; 0,731] < 0,0001
Ereignisse (%)	241 (78 %)	220 (85 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	10,91 [9,725; 12,025]	7,72 [6,735; 8,805]	
Interaktionstest			0,4855
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

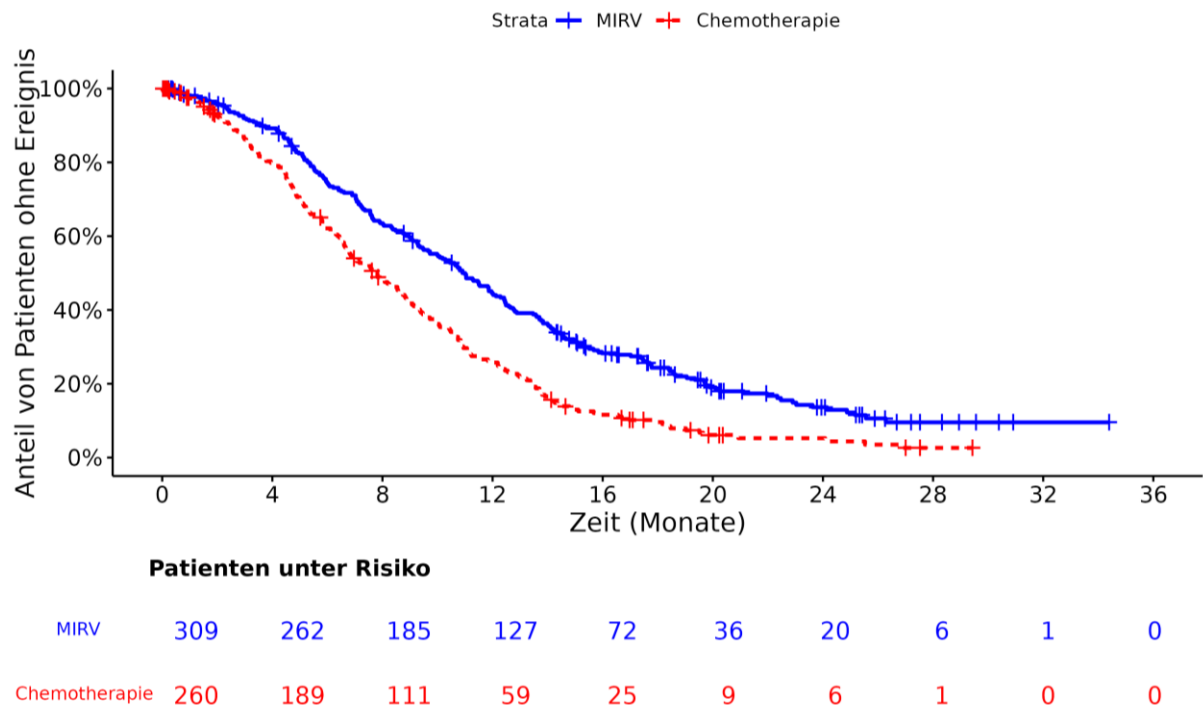


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (gemäß Prüferarzt) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse

Auch für die PFS2, welches sowohl aus einer radiologischen als auch aus einer klinischen Komponente besteht, zeigte sich in der einstufigen Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,496; 0,731]; $p < 0,0001$). Unter Therapie mit MIRV war die PFS2 im Median mehr als 3 Monate länger als bei Patientinnen, die eine Behandlung mit Chemotherapie erhielten (MIRV: 10,9 Monate; Chemotherapie: 7,7 Monate). Für die beiden Einzelstudien liegen konsistente und statistisch signifikante Effekte vor (Studie MIRASOL: HR [95 %-KI]: 0,61 [0,497; 0,760] $p < 0,0001$; Studie FORWARD 1: HR [95 %-KI]: 0,52 [0,322; 0,827]; $p = 0,0075$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2.3 Gesamtansprechrates (ORR) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesamtansprechrates (ORR)

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Das Gesamtansprechen wurde anhand des BOR in Form von CR und PR gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt nach den RECIST v1.1-Kriterien ermittelt. Die Gesamtansprechrates (Objective Response Rate, ORR) wurde aus der Anzahl an Patientinnen mit CR und PR geteilt durch die Anzahl an Patientinnen mit auswertbarem Ansprechen berechnet. Patientinnen ohne Beurteilung gemäß RECIST-Kriterien nach Baseline wurden als Non-Responder behandelt.</p> <p>Das BOR wurde zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer objektiv dokumentierten Krankheitsprogression, dem Start einer neuen Krebsbehandlung oder dem Ausscheiden aus der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben.</p> <p>Für Patientinnen mit CR oder PR wurde der Tumor mindestens vier Wochen (28 Tage) nachdem die Kriterien des Ansprechens zuerst erfüllt wurden, erneut beurteilt.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Analyse: Binäre Analyse des ORR (gemäß Prüfarzt) • Anhang 4-H: Binäre Analyse des ORR (gemäß BICR) • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen. Ein RR und OR größer als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik befindet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Definition des Endpunktes Gesamtansprechen analog zur MIRASOL.</p> <p>Die ORR wurde aus der Anzahl an Patientinnen mit CR und PR geteilt durch die Anzahl an Patientinnen in der relevanten Biomarker-Population berechnet.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Analyse: Binäre Analyse des ORR (gemäß Prüfarzt) • Anhang 4-H: Binäre Analyse des ORR (gemäß BICR) <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die statistischen Analysen wurden analog zur Studie MIRASOL durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p>
Meta-Analyse	<p>Definition des Endpunktes Gesamtansprechen analog zu MIRASOL.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde für die Studie MIRASOL die ITT-Population und für die Studie FORWARD 1 die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Statistische Methoden:</u> Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analyse wurde die statistische Methode der Studie MIRASOL verwendet. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie die Ursprungsstudie. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechraten (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüferärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes Gesamtansprechen wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüferärzte auch von einem BICR evaluiert. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechraten (ORR) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	227	226	RR	OR	ARR
ORR (gemäß Prüfarzt)					
n (%)	227 (100 %)	226 (100 %)	2,69	3,93	0,27
Ja (%)	97 (43 %)	36 (16 %)	[1,921; 3,774]	[2,512; 6,138]	[0,189; 0,350]
Nein (%)	130 (57 %)	190 (84 %)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Analysepopulation: ITT					
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023					
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt					
RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.					
Ein RR und OR größer als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.					
Quelle: [9]					

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	82	34	RR	OR	ARR
ORR (gemäß Prüfarzt)					
n (%)	82 (100 %)	34 (100 %)	4,42	5,79	0,29
Ja (%)	32 (39 %)	3 (9 %)	[1,372; 14,245]	[1,678; 19,973]	[0,145; 0,437]
Nein (%)	50 (61 %)	31 (91 %)	0,0128	0,0055	0,0001
Analysepopulation: Relevante Biomarker-Population					
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020					
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt					
RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.					
Ein RR und OR größer als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.					
Quelle: [9]					

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesamtansprechrate (ORR) (gemäß Prüfarzt) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	309	260	RR	OR	ARR
ORR (gemäß Prüfarzt)					
n (%)	309 (100 %)	260 (100 %)	2,85	4,08	0,27
Ja (%)	129 (42 %)	39 (15 %)	[2,055; 3,961]	[2,689; 6,188]	[0,200; 0,343]
Nein (%)	180 (58 %)	221 (85 %)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Interaktionstest			0,3697		
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population					
Datenschnitt: MIRASOL Oktober 2023, FORWARD 1 Februar 2023					
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie					
RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.					
Ein RR und OR größer als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.					
Quelle: [9]					

Für die einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigt sich für die ORR ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV gegenüber Chemotherapie (RR [95 %-KI]: 2,85 [2,055; 3,961]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Auswertung des Gesamtansprechens gemäß BICR sind mit den Ergebnissen der Auswertung gemäß Prüfarzt konsistent (siehe Anhang 4-H). Die Konsistenz beider ORR-Analysen unterstreicht das niedrige Verzerrungspotenzial. Für die beiden Einzelstudien liegen konsistente und statistisch signifikante Effekte vor (Studie MIRASOL: RR [95 %-KI]: 2,69 [1,921; 3,774]; $p < 0,0001$; Studie FORWARD 1: RR [95 %-KI]: 4,42 [1,372; 14,245]; $p = 0,0128$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2.4 Zeit bis zum Ansprechen– RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Die Zeit bis zum Ansprechen (Time To Response, TTR) wurde definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines CR oder eines PR. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt nach den RECIST v1.1-Kriterien. Die Auswertung erfolgt nur für Patientinnen, die eine CR oder PR erreicht haben.</p> <p>Patientinnen ohne Beurteilung gemäß RECIST-Kriterien nach Baseline wurden als Non-Responder behandelt.</p> <p>Das BOR (CR und PR) wurde zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer objektiv dokumentierten Krankheitsprogression, dem Start einer neuen Krebsbehandlung oder dem Ausscheiden aus der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben.</p> <p>Für Patientinnen mit CR oder PR wurde der Tumor mindestens vier Wochen (28 Tage) nachdem die Kriterien des Ansprechens zuerst erfüllt wurden, erneut beurteilt.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) • Anhang 4-H: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zeit bis zum Ansprechen (gemäß BICR) • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Das Hazard-Ratio (HR) basiert auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, der p-Wert des HR basiert auf einem Log-Rank-Test und das KI des Medians basiert auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). Ein HR größer als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Definition des Endpunktes TTR analog zu MIRASOL</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Die statistischen Analysen wurden analog zur Studie MIRASOL durchgeführt. Die</p>

Studie	Operationalisierung
	Auswertungen erfolgten wie prädefiniert. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.
Meta-Analyse	Definition des Endpunktes TTR analog zu MIRASOL. Als Basis der Analyse wurde für die Studie MIRASOL die ITT-Population und für die Studie FORWARD 1 die relevante Biomarker-Population verwendet. Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL <u>Statistische Methoden:</u> Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analyse wurde die statistische Methode der Studie MIRASOL verwendet. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie die Ursprungstudie. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüferärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüferärzte auch von einem BICR evaluiert. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
TTR (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	227 (100 %)	226 (100 %)	2,79 [1,890; 4,124] < 0,0001
Ereignisse (%)	97 (43 %)	36 (16 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	4,40 [2,957; 6,998]	NA [NA; NA]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR größer als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

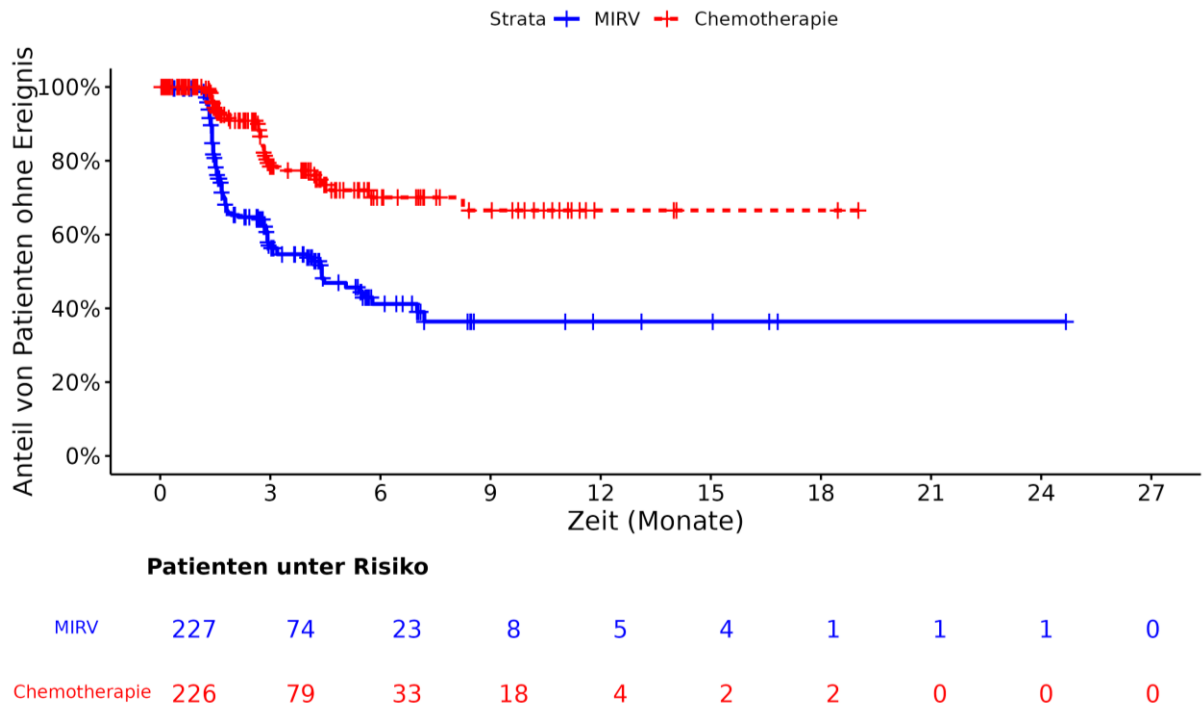


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) – Studie MIRASOL (ITT-Population) – ergänzende Analyse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	82	34	
TTR (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	82 (100 %)	34 (100 %)	8,15 [1,939; 34,242] 0,0001
Ereignisse (%)	32 (39 %)	3 (9 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,59 [2,825; NA]	NA [7,195; NA]	
Analysepopulation: Relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR größer als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

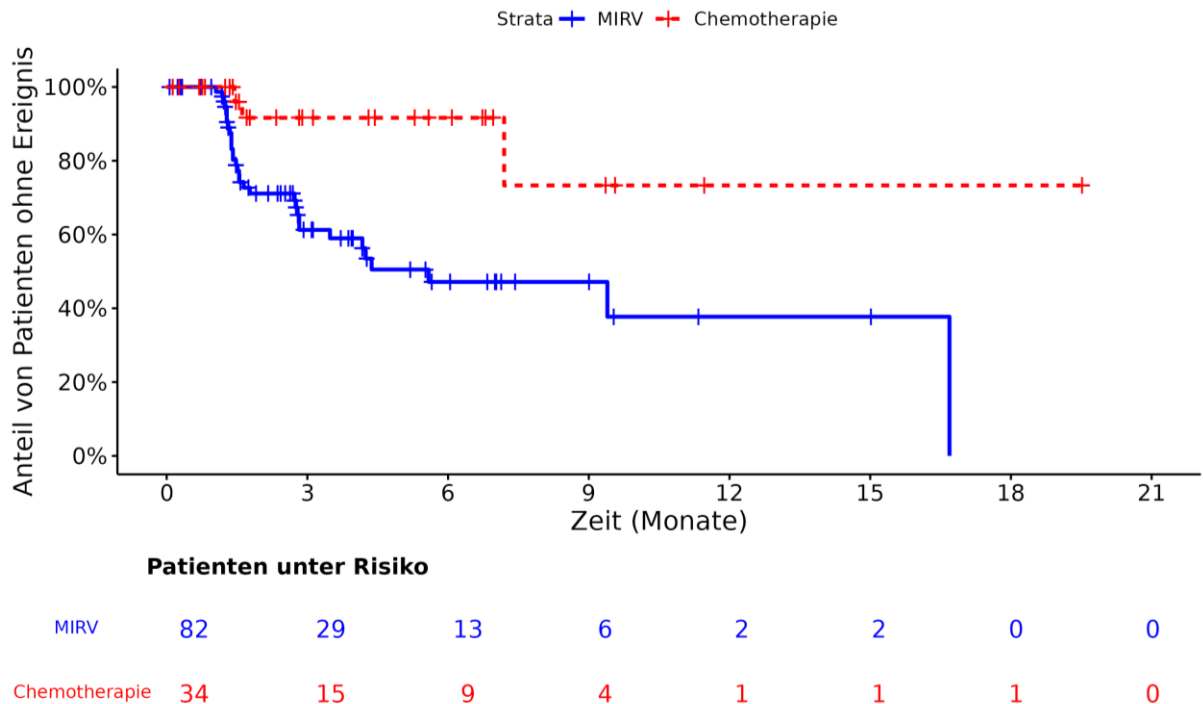


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population) – ergänzende Analyse

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	309	260	
TTR (gemäß Prüfarzt)			
n (%)	309 (100 %)	260 (100 %)	3,06 [2,119; 4,414] < 0,0001
Ereignisse (%)	129 (42 %)	39 (15 %)	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	4,40 [3,187; 6,998]	NA [NA; NA]	
Interaktionstest			0,1000
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR größer als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

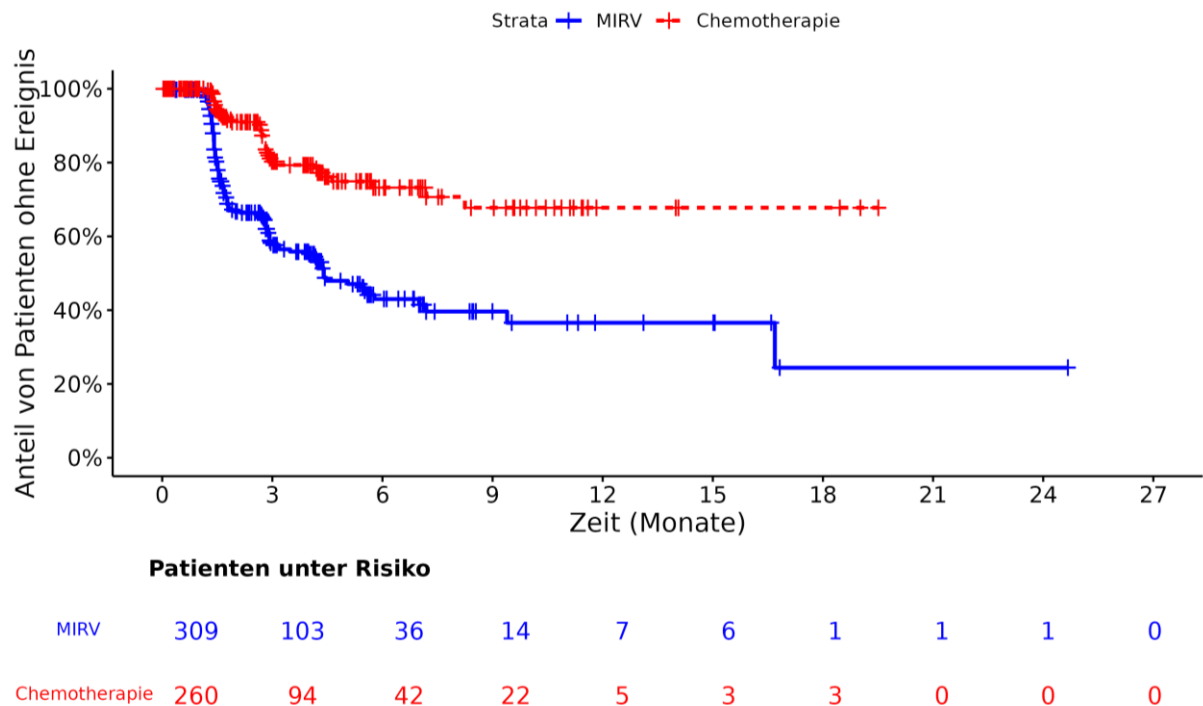


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ergänzende Analyse

Für den Endpunkt TTR (gemäß Prüfarzt) zeigte sich in der einstufigen Meta-Analyse der beiden Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR [95 %-KI]: 3,06 [2,119; 4,414]; $p < 0,0001$). Für die beiden Einzelstudien liegen konsistente und statistisch signifikante Effekte vor (Studie MIRASOL: HR [95 %-KI]: 2,79 [1,890; 4,124]; $p < 0,0001$; Studie FORWARD 1: HR [95 %-KI]: 8,15 [1,939; 34,242]; $p = 0,0001$).

Die Ergebnisse der Auswertung der TTR gemäß BICR befinden sich im Anhang 4-H und sind mit den Ergebnissen der Auswertung gemäß Prüfarzt konsistent.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2.5 EQ-5D-VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Der EuroQol-5 Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) ist ein internationales, standardisiertes, generisches Instrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D-5L Deskriptionssystem und der visuellen Analogskala (VAS).</p> <p>Der hier im Dossier relevante VAS-Score ist eine Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands anhand einer visuellen, vertikalen Skala von 20 cm, wobei ein Score von 0 für die schlechteste und 100 für die bestmögliche Gesundheit steht. Alle Analysen basieren auf dem EQ-5D-VAS.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Die Rücklaufzeiten wurden limitiert auf randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufzeiten • MMRM-Analyse • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Tag eins jedes Behandlungszyklus bis Woche 24 und dann alle 12±3 Wochen bis zur Dokumentation der Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie • Behandlungsende (Bei Therapieabbruch innerhalb von sieben Tagen) • Follow-up-Erhebungen alle 3 ± 1 Monate nach Behandlungsende ohne Progression oder neue Krebstherapie <p>Es ist wichtig zu beachten, dass der Arm des Prüfpräparats, MIRV, eine Zykluslänge von drei Wochen hat, aber alle Chemotherapie-Arme eine Länge von vier Wochen haben (mit Ausnahme der Untergruppe, die 1,25 mg Topotecan erhält, die ebenfalls eine dreiwöchige Zykluslänge hatte). Es werden nur gemeinsame Visiten dargestellt.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Modell.</p> <p>Die Berechnung des LS MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst.</p> <p>Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p>

	<p>Die graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt hingegen auf Basis der Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline und der zugehörigen Standardabweichung.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Definition des Endpunktes EQ-5D-VAS analog zu MIRASOL Als Basis der Analyse wurde die relevante Biomarker-Population verwendet. Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 1 (MIRV) und Arm 2 (Chemotherapie: Topotecan, Dosierungsschema 1,25 mg/m² Topotecan an Tag eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus) und <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 2 (Chemotherapie: PLD, Paclitaxel und Topotecan, Dosierungsschema 4 mg/m² Topotecan an den Tagen eins, acht, 15 eines vierwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (innerhalb von 14 Tagen vor Tag eins von Zyklus eins) • Tag eins von jedem Zyklus • Behandlungsende (EQ-5D-VAS wird auch bei der ersten Follow-up-Untersuchung nach der Krankheitsprogression durchgeführt) <p><u>Statistische Methoden:</u> Die statistischen Analysen wurden analog zur Studie MIRASOL durchgeführt. Daher ist eine Abweichung der prädefinierten Methodik möglich. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p>
Meta-Analyse	<p>Definition des Endpunktes EQ-5D-VAS analog zu MIRASOL. Als Basis der Analyse wurde für die Studie MIRASOL die ITT-Population und für die Studie FORWARD 1 die relevante Biomarker-Population verwendet. Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL <u>Statistische Methoden:</u> Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analyse wurde die statistische Methode der Studie MIRASOL verwendet. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie die Ursprungsstudie. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüffärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EQ-5D-VAS: MMRM-Analyse

4.3.1.3.2.5.1 Studie MIRASOL

Tabelle 4-66: Rücklaufzeiten des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Rücklaufzeiten		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		
Baseline	166/218 (76 %)	155/207 (75 %)
Woche 3/4	112/213 (53 %)	105/200 (52 %)
Woche 8/9	136/210 (65 %)	121/188 (64 %)
Woche 12	93/205 (45 %)	72/183 (39 %)
Woche 15/16	93/199 (47 %)	54/178 (30 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Woche 20/21	64/190 (34 %)	49/165 (30 %)
Woche 24	54/184 (29 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	80/160 (50 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
Analysepopulation: ITT		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023		
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.		
N: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden; n: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben		
Quelle: [9]		

Die Rücklaufzeiten müssen unter Berücksichtigung der Schwere der Therapiesituation sowie der in Modul 3 Abschnitt 3.2 beschriebenen schlechten Prognose der Patientinnen im Anwendungsgebiet interpretiert werden.

Tabelle 4-67: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)			
Baseline			
n/N (%)	166/218 (76)	155/207 (75)	-
MW (SD)	65,86 (20,734)	65,26 (20,030)	
Absolute Werte zum Studiende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	68,40 (19,523)	69,67 (20,539)	
Effekt über Studiendauer			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n	166	155	LS MD 7,00
LS MW (SE)	2,35 (1,101)	-4,65 (1,189)	[3,814; 10,188] < 0,0001
95 %-KI	[0,182; 4,514]	[-6,993; -2,314]	Hedges' g 0,48 [0,260; 0,704]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	112/213 (53)	105/200 (52)	LS MD 6,76 [3,250; 10,264]
MW (SD)	3,37 (17,476)	-2,79 (18,769)	
LS MW (SE)	3,16 (1,221)	-3,59 (1,302)	
95 %-KI	[0,764; 5,564]	[-6,152; -1,035]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	136/210 (65)	121/188 (64)	LS MD 6,86 [3,605; 10,122]
MW (SD)	2,51 (19,654)	-2,73 (21,783)	
LS MW (SE)	2,81 (1,138)	-4,06 (1,205)	
95 %-KI	[0,569; 5,045]	[-6,426; -1,687]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	93/205 (45)	72/183 (39)	LS MD 6,94 [3,756; 10,121]
MW (SD)	6,35 (23,451)	-4,64 (18,957)	
LS MW (SE)	2,56 (1,107)	-4,38 (1,180)	
95 %-KI	[0,379; 4,736]	[-6,703; -2,059]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	93/199 (47)	54/178 (30)	LS MD 7,01 [3,819; 10,207]
MW (SD)	2,10 (21,083)	-5,00 (22,986)	
LS MW (SE)	2,31 (1,101)	-4,71 (1,194)	
95 %-KI	[0,140; 4,475]	[-7,054; -2,357]	
Veränderung zu Woche 20/21			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	64/190 (34)	49/165 (30)	LS MD 7,12 [3,760; 10,480]
MW (SD)	4,81 (24,709)	1,47 (18,288)	
LS MW (SE)	1,95 (1,138)	-5,17 (1,277)	
95 %-KI	[-0,287; 4,189]	[-7,678; -2,659]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/184 (29)	37/155 (24)	LS MD 7,19 [3,626; 10,763]
MW (SD)	5,70 (27,539)	-1,84 (16,507)	
LS MW (SE)	1,70 (1,192)	-5,49 (1,373)	
95 %-KI	[-0,642; 4,045]	[-8,190; -2,796]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	80/160 (50)	47/134 (35)	LS MD 7,45 [2,759; 12,142]
MW (SD)	1,55 (22,022)	-7,40 (17,523)	
LS MW (SE)	0,85 (1,512)	-6,61 (1,857)	
95 %-KI	[-2,122; 3,812]	[-10,250; -2,960]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	LS MD 7,71 [1,543; 13,869]
MW (SD)	-2,50 (23,881)	-6,40 (12,837)	
LS MW (SE)	-0,01 (1,954)	-7,72 (2,468)	
95 %-KI	[-3,845; 3,823]	[-12,560; -2,875]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	

Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.
Quelle: [9]

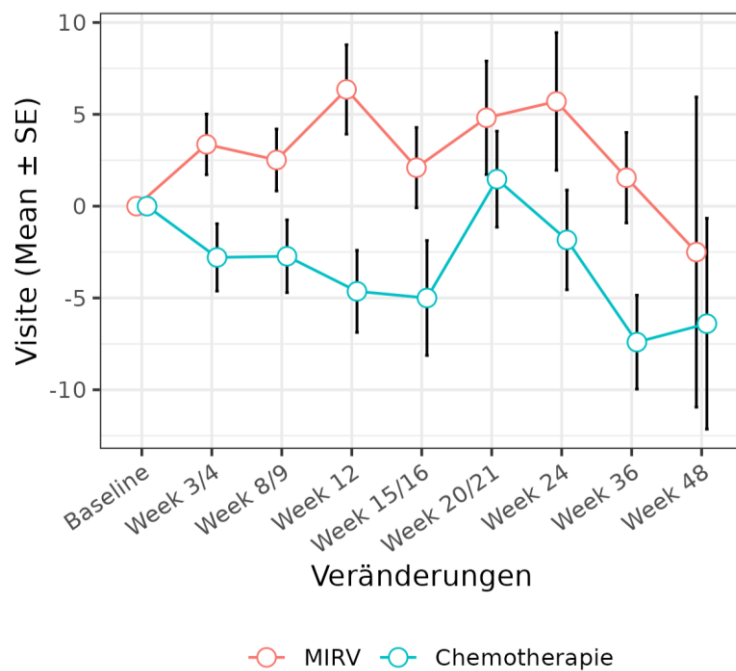


Abbildung 4-17: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

4.3.1.3.2.5.2 Studie FORWARD 1

Tabelle 4-68: Rücklaufraten des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Rücklaufraten		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		
Baseline	71/79 (90 %)	29/32 (91 %)
Woche 3/4	62/78 (79 %)	23/30 (77 %)
Woche 8/9	63/74 (85 %)	21/29 (72 %)
Woche 12	44/70 (63 %)	12/27 (44 %)
Woche 15/16	46/68 (68 %)	11/23 (48 %)
Woche 20/21	38/67 (57 %)	10/23 (43 %)
Woche 24	33/64 (52 %)	6/22 (27 %)
Woche 36	34/57 (60 %)	12/18 (67 %)
Woche 48	11/50 (22 %)	3/16 (19 %)
<p>Analysepopulation: relevante Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.</p> <p>N: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden; n: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben</p> <p>Quelle: [9]</p>		

Tabelle 4-69: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1

FORWARD 1	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	82	34	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)			
Baseline			
n/N (%)	71/79 (90)	29/32 (91)	-
MW (SD)	69,07 (18,262)	69,14 (17,324)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	11/50 (22)	3/16 (19)	-
MW (SD)	73,64 (18,848)	56,67 (25,658)	
Effekt über Studiendauer			
n	71	29	LS MD 5,26 [-0,200; 10,712] 0,0589
LS MW (SE)	0,20 (1,406)	-5,05 (2,367)	
95 %-KI	[-2,592; 2,995]	[-9,744; -0,365]	Hedges' g 0,43 [-0,006; 0,867]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	62/78 (79)	23/30 (77)	LS MD -14,09 [-48,062; 19,884]
MW (SD)	1,18 (11,049)	5,00 (13,899)	
LS MW (SE)	6,16 (9,802)	20,25 (14,260)	
95 %-KI	[-13,118; 25,434]	[-7,798; 48,293]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	63/74 (85)	21/29 (72)	LS MD -7,32 [-27,989; 13,345]
MW (SD)	-3,00 (14,633)	-3,33 (16,304)	
LS MW (SE)	-0,31 (5,248)	7,01 (9,124)	
95 %-KI	[-10,630; 10,006]	[-10,930; 24,950]	
Veränderung zu Woche 12			

FORWARD 1	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	82	34	
n/N (%)	44/70 (63)	12/27 (44)	LS MD 8,07 [-4,005; 20,145]
MW (SD)	1,68 (14,330)	-10,42 (25,625)	
LS MW (SE)	2,89 (3,234)	-5,18 (5,226)	
95 %-KI	[-3,463; 9,252]	[-15,448; 5,098]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	46/68 (68)	11/23 (48)	LS MD 7,77 [-1,365; 16,900]
MW (SD)	0,24 (17,588)	-7,45 (17,271)	
LS MW (SE)	-0,76 (2,072)	-8,53 (4,157)	
95 %-KI	[-4,836; 3,320]	[-16,700; -0,352]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	38/67 (57)	10/23 (43)	LS MD 8,69 [-9,995; 27,378]
MW (SD)	4,05 (16,010)	5,50 (16,575)	
LS MW (SE)	-0,63 (5,077)	-9,32 (8,054)	
95 %-KI	[-10,611; 9,353]	[-25,157; 6,516]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	33/64 (52)	6/22 (27)	LS MD 14,34 [-14,576; 43,257]
MW (SD)	-2,21 (14,260)	-5,83 (27,824)	
LS MW (SE)	-6,52 (7,479)	-20,86 (12,687)	
95 %-KI	[-21,229; 8,185]	[-45,813; 4,088]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	34/57 (60)	12/18 (67)	LS MD 32,63 [-8,274; 73,540]
MW (SD)	4,12 (15,338)	-13,08 (23,998)	
LS MW (SE)	-2,87 (10,111)	-35,51 (18,208)	
95 %-KI	[-22,755; 17,010]	[-71,318; 0,307]	
Veränderung zu Woche 48			

FORWARD 1	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	82	34	
n/N (%)	11/50 (22)	3/16 (19)	
MW (SD)	12,45 (21,842)	-11,67 (17,559)	LS MD 49,64 [-47,348; 146,636]
LS MW (SE)	-8,08 (26,646)	-57,72 (41,696)	
95 %-KI	[-60,480; 44,329]	[-139,734; 24,295]	
Analysepopulation: relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + Zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

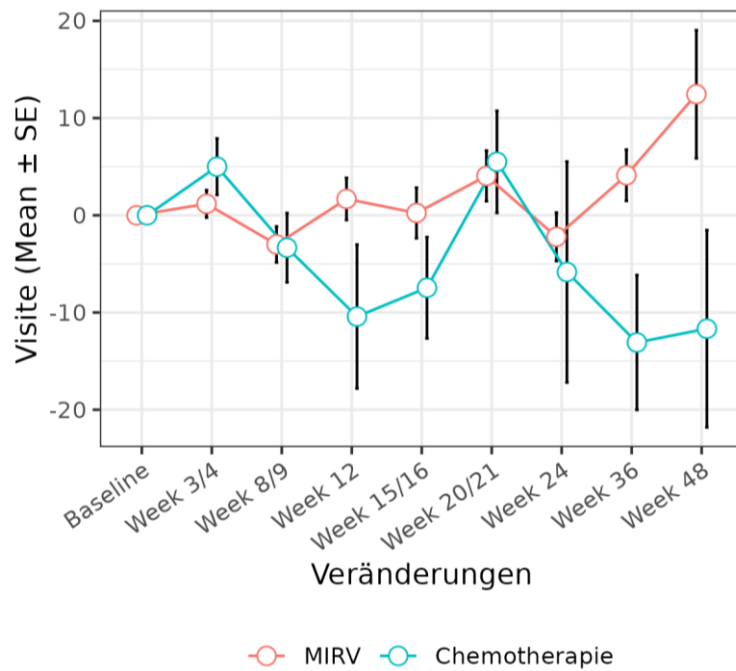


Abbildung 4-18: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie FORWARD 1

4.3.1.3.2.5.3 Meta-Analyse

Tabelle 4-70: Rücklaufzeiten des EQ-5D-VAS aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Rücklaufzeiten		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		
Baseline	237/297 (80 %)	184/239 (77 %)
Woche 3/4	174/291 (60 %)	128/230 (56 %)
Woche 8/9	199/284 (70 %)	142/217 (65 %)
Woche 12	137/275 (50 %)	84/210 (40 %)
Woche 15/16	139/267 (52 %)	65/201 (32 %)
Woche 20/21	102/257 (40 %)	59/188 (31 %)
Woche 24	87/248 (35 %)	43/177 (24 %)
Woche 36	114/217 (53 %)	59/152 (39 %)
Woche 48	19/190 (10 %)	8/126 (6 %)
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020		
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.		
N: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden; n: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben		
Quelle: [9]		

Tabelle 4-71: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	309	260	
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)			
Baseline			
n/N (%)	237/297 (80)	184/239 (77)	-
MW (SD)	66,82 (20,041)	65,88 (19,635)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	21/190 (11)	9/126 (7)	-
MW (SD)	71,14 (18,877)	65,33 (21,691)	
Effekt über Studiendauer			
n	237	184	LS MD 6,41 [3,637; 9,179] < 0,0001
LS MW (SE)	1,64 (0,896)	-4,77 (1,080)	
95 %-KI	[-0,126; 3,399]	[-6,895; -2,649]	Hedges' g 0,45 [0,256; 0,646]
Interaktionstest			0,2558
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	174/291 (60)	128/230 (56)	LS MD 4,79 [1,755; 7,828]
MW (SD)	2,59 (15,496)	-1,39 (18,192)	
LS MW (SE)	1,93 (0,990)	-2,86 (1,179)	
95 %-KI	[-0,016; 3,874]	[-5,178; -0,547]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	199/284 (70)	142/217 (65)	LS MD 5,49 [2,665; 8,321]
MW (SD)	0,77 (18,359)	-2,82 (21,014)	
LS MW (SE)	1,80 (0,924)	-3,69 (1,095)	
95 %-KI	[-0,014; 3,618]	[-5,842; -1,540]	

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	309	260	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	137/275 (50)	84/210 (40)	LS MD 5,98 [3,219; 8,749]
MW (SD)	4,85 (21,017)	-5,46 (19,964)	
LS MW (SE)	1,71 (0,900)	-4,27 (1,073)	
95 %-KI	[-0,057; 3,483]	[-6,379; -2,163]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	139/267 (52)	65/201 (32)	LS MD 6,48 [3,698; 9,253]
MW (SD)	1,48 (19,949)	-5,42 (22,023)	
LS MW (SE)	1,62 (0,897)	-4,85 (1,084)	
95 %-KI	[-0,140; 3,388]	[-6,981; -2,721]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	102/257 (40)	59/188 (31)	LS MD 7,18 [4,256; 10,098]
MW (SD)	4,53 (21,791)	2,15 (17,937)	
LS MW (SE)	1,50 (0,928)	-5,68 (1,154)	
95 %-KI	[-0,327; 3,321]	[-7,947; -3,412]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	87/248 (35)	43/177 (24)	LS MD 7,67 [4,567; 10,769]
MW (SD)	2,70 (23,622)	-2,40 (18,102)	
LS MW (SE)	1,41 (0,973)	-6,26 (1,237)	
95 %-KI	[-0,503; 3,319]	[-8,689; -3,831]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	114/217 (53)	59/152 (39)	LS MD 9,35 [5,289; 13,414]
MW (SD)	2,32 (20,228)	-8,56 (18,923)	
LS MW (SE)	1,10 (1,233)	-8,25 (1,659)	
95 %-KI	[-1,317; 3,524]	[-11,503; -4,994]	

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	309	260	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	19/190 (10)	8/126 (6)	LS MD 11,04 [5,713; 16,358]
MW (SD)	6,16 (23,332)	-8,38 (13,773)	
LS MW (SE)	0,80 (1,593)	-10,24 (2,194)	
95 %-KI	[-2,325; 3,923]	[-14,541; -5,932]	
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + Ursprungsstudie + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

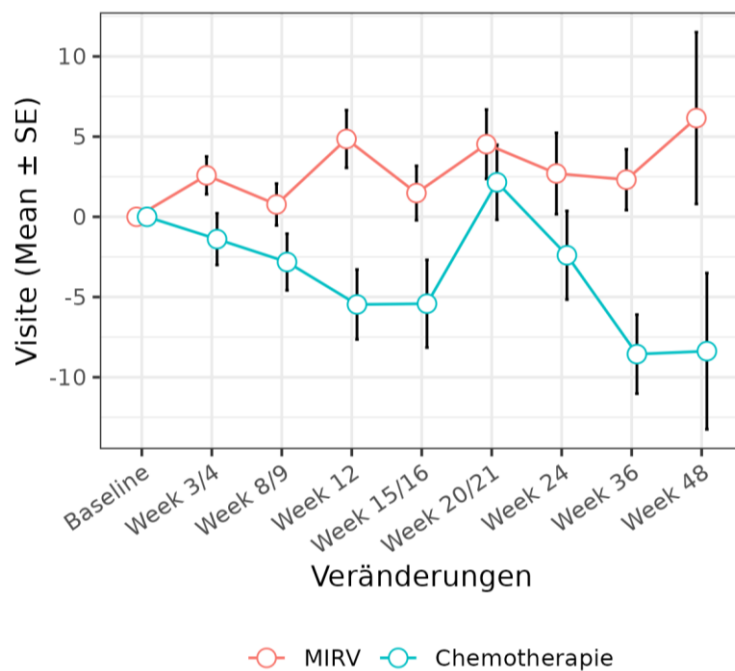


Abbildung 4-19: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigt sich für den EQ-5D-VAS ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: 6,41; 95 %-KI [3,637; 9,179]; $p < 0,0001$; Hedges' g : 0,45; 95 %-KI [0,256; 0,646]). Bei Betrachtung der Einzelstudien liegen konsistente Effekte vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2.6 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (QLQ) cancer module C30 (C30) ist ein mehrdimensionaler Fragebogen, der zur Beurteilung der Lebensqualität bei Krebspatienten entwickelt wurde. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich sind Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten.</p> <p>Die Symptomskalen beinhalten folgende Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerzen <p>Folgende Einzelsymptome sind enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitverlust • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Schwierigkeiten (Es erfolgt keine Darstellung der Ergebnisse zu diesem Einzelsymptom, da es nicht patientenrelevant ist) <p>Gemäß dem EORTC-Framework werden die Items mit 1 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Alle Domain-Scores werden in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Score auf den Symptomdomänen und Einzelsymptomen auf ein ungünstigeres Patientenergebnis hinweist.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Die Rücklaufzeiten wurden limitiert auf randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden.</p> <p>Folgende Analysen werden jeweils für die einzelnen Skalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufzeiten • MMRM-Analyse • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Tag eins jedes Behandlungszyklus bis Woche 24 und dann alle 12±3 Wochen bis zur Dokumentation der Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie • Behandlungsende (Bei Therapieabbruch innerhalb von sieben Tagen) • Follow-up-Erhebungen alle 3 ± 1 Monate nach Behandlungsende ohne Progression

	<p>oder neuer Krebstherapie</p> <p>Es ist wichtig zu beachten, dass der Arm des Prüfpräparats, MIRV, eine Zykluslänge von drei Wochen hat, aber alle Chemotherapie-Arme eine Länge von 4 Wochen haben (mit Ausnahme der Untergruppe, die 1,25 mg Topotecan erhält, die ebenfalls eine dreiwöchige Zykluslänge hatte).</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Modell.</p> <p>Die Berechnung des LS MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt hingegen auf Basis der Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline und der zugehörigen Standardabweichung.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Die Definition des Endpunktes erfolgte analog zu MIRASOL.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 1 (MIRV) und Arm 2 (Chemotherapie: Topotecan, Dosierungsschema 1,25 mg/m² Topotecan an Tag eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Innerhalb von 14 Tagen vor Beginn des ersten Zyklus) • Tag eins von Zyklus eins • Alle neun Wochen (± 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression (gemäß BICR) • Behandlungsende <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 2 (Chemotherapie: PLD, Paclitaxel und Topotecan, Dosierungsschema 4 mg/m² Topotecan an den Tagen eins, acht, 15 eines vierwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Innerhalb von 14 Tagen vor Beginn von Zyklus eins Tag 19) • Tag eins von Zyklus eins • Alle acht Wochen (± 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression (gemäß BICR) • Behandlungsende <p>Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl von Visiten, die zwischen den Studienarmen in der FORWARD 1 vergleichbar sind, werden die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse nur ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H). Die statistischen Analysen wurden dabei analog zur Studie MIRASOL durchgeführt, wobei als Basis der Analyse die relevante Biomarker-Population für die FORWARD 1 verwendet wurde und als Stratifizierungsvariablen die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt genutzt wurde.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome): MMRM-Analyse

4.3.1.3.2.6.1 Studie MIRASOL

Tabelle 4-74: Rücklaufzeiten des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Rücklaufzeiten		
EORTC QLQ-C30 Fatigue		
Baseline	176/218 (81 %)	158/207 (76 %)
Woche 3/4	117/213 (55 %)	109/200 (55 %)
Woche 8/9	144/210 (69 %)	125/188 (66 %)
Woche 12	97/205 (47 %)	72/183 (39 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Woche 15/16	96/199 (48 %)	54/178 (30 %)
Woche 20/21	66/190 (35 %)	50/165 (30 %)
Woche 24	55/184 (30 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	81/160 (51 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	4/110 (4 %)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen		
Baseline	175/218 (80 %)	158/207 (76 %)
Woche 3/4	120/213 (56 %)	110/200 (55 %)
Woche 8/9	143/210 (68 %)	124/188 (66 %)
Woche 12	95/205 (46 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	93/199 (47 %)	55/178 (31 %)
Woche 20/21	67/190 (35 %)	51/165 (31 %)
Woche 24	53/184 (29 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	79/160 (49 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 Schmerzen		
Baseline	176/218 (81 %)	158/207 (76 %)
Woche 3/4	116/213 (54 %)	109/200 (55 %)
Woche 8/9	143/210 (68 %)	124/188 (66 %)
Woche 12	97/205 (47 %)	72/183 (39 %)
Woche 15/16	96/199 (48 %)	53/178 (30 %)
Woche 20/21	66/190 (35 %)	50/165 (30 %)
Woche 24	55/184 (30 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	81/160 (51 %)	46/134 (34 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	4/110 (4 %)
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe		

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Baseline	176/218 (81 %)	158/207 (76 %)
Woche 3/4	120/213 (56 %)	110/200 (55 %)
Woche 8/9	145/210 (69 %)	126/188 (67 %)
Woche 12	98/205 (48 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	96/199 (48 %)	55/178 (31 %)
Woche 20/21	67/190 (35 %)	51/165 (31 %)
Woche 24	53/184 (29 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	81/160 (51 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit		
Baseline	176/218 (81 %)	158/207 (76 %)
Woche 3/4	117/213 (55 %)	109/200 (55 %)
Woche 8/9	144/210 (69 %)	124/188 (66 %)
Woche 12	97/205 (47 %)	72/183 (39 %)
Woche 15/16	96/199 (48 %)	54/178 (30 %)
Woche 20/21	65/190 (34 %)	50/165 (30 %)
Woche 24	55/184 (30 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	81/160 (51 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	4/110 (4 %)
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust		
Baseline	176/218 (81 %)	158/207 (76 %)
Woche 3/4	121/213 (57 %)	109/200 (55 %)
Woche 8/9	145/210 (69 %)	124/188 (66 %)
Woche 12	96/205 (47 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	94/199 (47 %)	55/178 (31 %)
Woche 20/21	67/190 (35 %)	51/165 (31 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Woche 24	53/184 (29 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	80/160 (50 %)	48/134 (36 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 Verstopfung		
Baseline	176/218 (81 %)	158/207 (76 %)
Woche 3/4	121/213 (57 %)	110/200 (55 %)
Woche 8/9	145/210 (69 %)	124/188 (66 %)
Woche 12	96/205 (47 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	94/199 (47 %)	55/178 (31 %)
Woche 20/21	66/190 (35 %)	51/165 (31 %)
Woche 24	53/184 (29 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	80/160 (50 %)	48/134 (36 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 Diarrhö		
Baseline	177/218 (81 %)	159/207 (77 %)
Woche 3/4	121/213 (57 %)	110/200 (55 %)
Woche 8/9	145/210 (69 %)	126/188 (67 %)
Woche 12	98/205 (48 %)	72/183 (39 %)
Woche 15/16	96/199 (48 %)	54/178 (30 %)
Woche 20/21	67/190 (35 %)	51/165 (31 %)
Woche 24	54/184 (29 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	83/160 (52 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
Analysepopulation: ITT		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023		
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.		

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
<p>N: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden; n: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben</p> <p>Quelle: [9]</p>		

Die Rücklaufzeiten müssen unter Berücksichtigung der Schwere der Therapiesituation sowie der in Modul 3 Abschnitt 3.2 beschriebenen schlechten Prognose der Patientinnen im Anwendungsgebiet interpretiert werden.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Fatigue			
Baseline			
n/N (%)	176/218 (81)	158/207 (76)	-
MW (SD)	34,85 (23,797)	34,18 (25,900)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	30,00 (23,454)	31,48 (4,536)	
Effekt über Studiendauer			
n	176	158	LS MD -9,27 [-12,992; -5,557] < 0,0001
LS MW (SE)	1,54 (1,273)	10,81 (1,398)	
95 %-KI	[-0,970; 4,042]	[8,061; 13,559]	Hedges' g -0,54 [-0,756; -0,319]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	117/213 (55)	109/200 (55)	LS MD -7,27 [-11,400; -3,135]
MW (SD)	5,03 (20,031)	6,63 (19,311)	
LS MW (SE)	1,99 (1,427)	9,26 (1,548)	
95 %-KI	[-0,814; 4,793]	[6,216; 12,298]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	144/210 (69)	125/188 (66)	LS MD -8,15 [-11,963; -4,347]
MW (SD)	0,08 (20,880)	11,02 (21,838)	
LS MW (SE)	1,79 (1,319)	9,94 (1,419)	
95 %-KI	[-0,806; 4,384]	[7,154; 12,734]	
Veränderung zu Woche 12			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	97/205 (47)	72/183 (39)	LS MD -8,78 [-12,486; -5,065]
MW (SD)	-2,86 (26,463)	12,50 (21,339)	
LS MW (SE)	1,65 (1,281)	10,42 (1,386)	
95 %-KI	[-0,871; 4,169]	[7,698; 13,151]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	96/199 (48)	54/178 (30)	LS MD -9,40 [-13,128; -5,666]
MW (SD)	-0,81 (20,849)	10,29 (25,342)	
LS MW (SE)	1,51 (1,275)	10,91 (1,406)	
95 %-KI	[-1,000; 4,018]	[8,141; 13,670]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	66/190 (35)	50/165 (30)	LS MD -10,28 [-14,242; -6,325]
MW (SD)	1,35 (22,436)	6,22 (22,240)	
LS MW (SE)	1,31 (1,325)	11,59 (1,518)	
95 %-KI	[-1,298; 3,914]	[8,608; 14,576]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	55/184 (30)	38/155 (25)	LS MD -10,90 [-15,144; -6,666]
MW (SD)	-1,01 (23,255)	6,29 (19,425)	
LS MW (SE)	1,17 (1,397)	12,07 (1,647)	
95 %-KI	[-1,579; 3,914]	[8,838; 15,307]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	81/160 (51)	47/134 (35)	LS MD -13,03 [-18,745; -7,323]
MW (SD)	0,00 (23,040)	11,82 (24,645)	
LS MW (SE)	0,69 (1,812)	13,72 (2,283)	
95 %-KI	[-2,870; 4,243]	[9,241; 18,200]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	4/110 (4)	
MW (SD)	-4,17 (24,443)	2,78 (22,906)	LS MD -15,16 [-22,761; -7,565]
LS MW (SE)	0,21 (2,373)	15,37 (3,069)	
95 %-KI	[-4,451; 4,861]	[9,347; 21,389]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

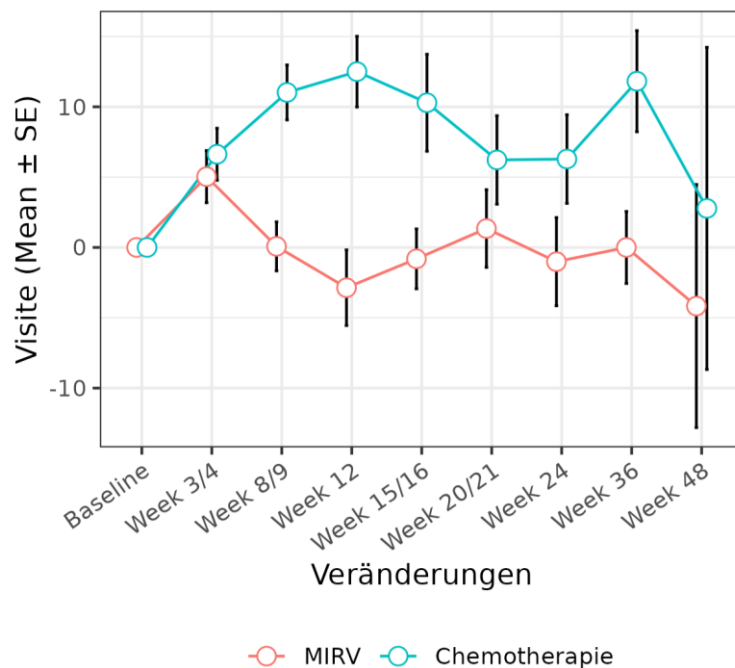


Abbildung 4-20: EORTC QLQ-C30 (Fatigue) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Fatigue) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: -9,27; 95 %-KI [-12,992; -5,557]; $p < 0,0001$; Hedges' g : -0,54; 95 %-KI [-0,756; -0,319]). Die Vermeidung von Fatigue in der Indikation Ovarialkarzinom ist aus Patientensicht sehr relevant [11]. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (PT) als auch in der Symptomatik.

Tabelle 4-76: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen			
Baseline			
n/N (%)	175/218 (80)	158/207 (76)	-
MW (SD)	10,29 (17,386)	9,81 (16,521)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	8,33 (14,164)	5,56 (8,607)	
Effekt über Studiendauer			
n	175	158	LS MD -7,15 [-10,404; -3,887] < 0,0001 Hedges' g -0,47 [-0,690; -0,254]
LS MW (SE)	-0,36 (1,133)	6,78 (1,210)	
95 %-KI	[-2,589; 1,868]	[4,404; 9,166]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	120/213 (56)	110/200 (55)	LS MD -5,02 [-8,415; -1,625]
MW (SD)	-0,00 (17,948)	6,67 (20,593)	
LS MW (SE)	-1,01 (1,183)	4,01 (1,260)	
95 %-KI	[-3,336; 1,316]	[1,533; 6,488]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	143/210 (68)	124/188 (66)	LS MD -5,96 [-9,245; -2,679]
MW (SD)	-1,98 (20,315)	3,49 (20,961)	
LS MW (SE)	-0,72 (1,146)	5,24 (1,216)	
95 %-KI	[-2,977; 1,533]	[2,849; 7,631]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	95/205 (46)	71/183 (39)	LS MD -6,62 [-9,874; -3,368]
MW (SD)	-1,40 (22,891)	4,69 (17,635)	
LS MW (SE)	-0,52 (1,134)	6,10 (1,205)	
95 %-KI	[-2,752; 1,710]	[3,729; 8,472]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	93/199 (47)	55/178 (31)	LS MD -7,28 [-10,545; -4,017]
MW (SD)	-4,12 (15,079)	3,33 (15,844)	
LS MW (SE)	-0,32 (1,134)	6,96 (1,214)	
95 %-KI	[-2,549; 1,911]	[4,575; 9,348]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	67/190 (35)	51/165 (31)	LS MD -8,22 [-11,573; -4,872]
MW (SD)	-2,49 (22,333)	2,61 (19,825)	
LS MW (SE)	-0,03 (1,153)	8,19 (1,256)	
95 %-KI	[-2,299; 2,237]	[5,722; 10,660]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	38/155 (25)	LS MD -8,88 [-12,339; -5,424]
MW (SD)	-4,72 (21,278)	5,26 (17,375)	
LS MW (SE)	0,17 (1,180)	9,05 (1,305)	
95 %-KI	[-2,151; 2,491]	[6,487; 11,617]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	79/160 (49)	47/134 (35)	LS MD -11,14 [-15,206; -7,079]
MW (SD)	0,84 (21,500)	9,57 (21,632)	
LS MW (SE)	0,86 (1,346)	12,00 (1,571)	
95 %-KI	[-1,784; 3,505]	[8,919; 15,087]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	0,00 (15,430)	-3,33 (7,454)	LS MD -13,40 [-18,329; -8,477]
LS MW (SE)	1,55 (1,596)	14,95 (1,936)	
95 %-KI	[-1,579; 4,683]	[11,156; 18,753]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

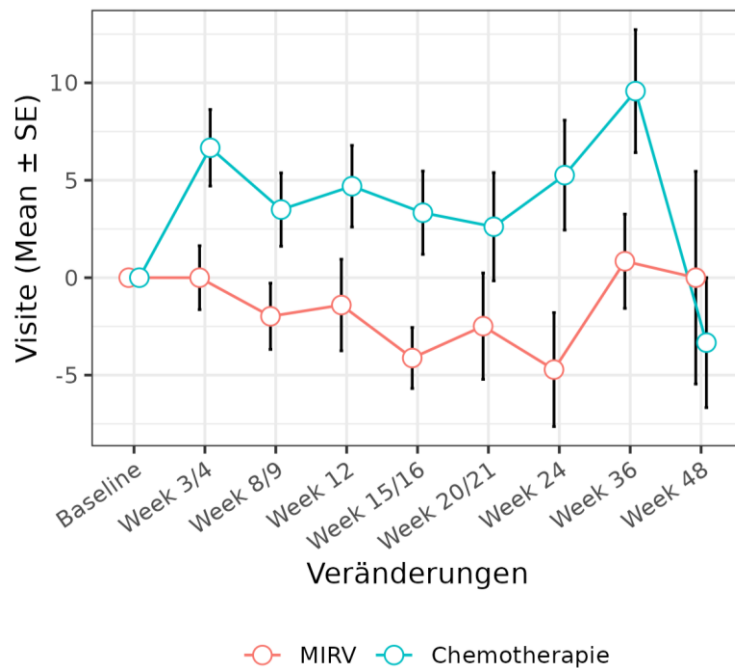


Abbildung 4-21: EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Übelkeit und Erbrechen) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: -7,15; 95 %-KI [-10,404; -3,887]; $p < 0,0001$; Hedges' g : -0,47; 95 %-KI [-0,690; -0,254]).

Tabelle 4-77: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Schmerzen			
Baseline			
n/N (%)	176/218 (81)	158/207 (76)	-
MW (SD)	25,57 (27,074)	29,43 (27,849)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	28,33 (29,450)	8,33 (9,129)	
Effekt über Studiendauer			
n	176	158	LS MD -2,90 [-7,532; 1,729] 0,2186
LS MW (SE)	0,81 (1,598)	3,71 (1,729)	
95 %-KI	[-2,334; 3,953]	[0,310; 7,111]	Hedges' g -0,13 [-0,350; 0,080]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	116/213 (54)	109/200 (55)	LS MD -0,07 [-4,886; 4,753]
MW (SD)	3,74 (25,828)	-3,21 (24,160)	
LS MW (SE)	-0,13 (1,667)	-0,06 (1,797)	
95 %-KI	[-3,405; 3,151]	[-3,593; 3,473]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	143/210 (68)	124/188 (66)	LS MD -1,32 [-5,985; 3,345]
MW (SD)	-1,40 (29,702)	0,40 (29,098)	
LS MW (SE)	0,29 (1,617)	1,61 (1,735)	
95 %-KI	[-2,894; 3,467]	[-1,807; 5,019]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	97/205 (47)	72/183 (39)	LS MD -2,20 [-6,819; 2,427]
MW (SD)	-2,41 (28,665)	3,01 (21,179)	
LS MW (SE)	0,58 (1,600)	2,77 (1,722)	
95 %-KI	[-2,571; 3,724]	[-0,614; 6,159]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	96/199 (48)	53/178 (30)	LS MD -3,07 [-7,711; 1,564]
MW (SD)	-0,69 (28,707)	-4,40 (30,162)	
LS MW (SE)	0,87 (1,599)	3,94 (1,733)	
95 %-KI	[-2,279; 4,011]	[0,530; 7,348]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	66/190 (35)	50/165 (30)	LS MD -4,33 [-9,081; 0,429]
MW (SD)	-3,54 (28,120)	-4,00 (28,682)	
LS MW (SE)	1,28 (1,624)	5,61 (1,792)	
95 %-KI	[-1,915; 4,475]	[2,082; 9,129]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	55/184 (30)	38/155 (25)	LS MD -5,20 [-10,103; -0,302]
MW (SD)	-0,00 (26,255)	1,75 (27,886)	
LS MW (SE)	1,57 (1,660)	6,77 (1,861)	
95 %-KI	[-1,695; 4,834]	[3,115; 10,429]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	81/160 (51)	46/134 (34)	LS MD -8,21 [-13,939; -2,479]
MW (SD)	0,82 (25,941)	11,96 (30,361)	
LS MW (SE)	2,56 (1,883)	10,77 (2,232)	
95 %-KI	[-1,136; 6,261]	[6,390; 15,153]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	4/110 (4)	
MW (SD)	2,08 (36,119)	-12,50 (25,000)	LS MD -11,22 [-18,134; -4,297]
LS MW (SE)	3,56 (2,220)	14,77 (2,743)	
95 %-KI	[-0,800; 7,912]	[9,390; 20,153]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

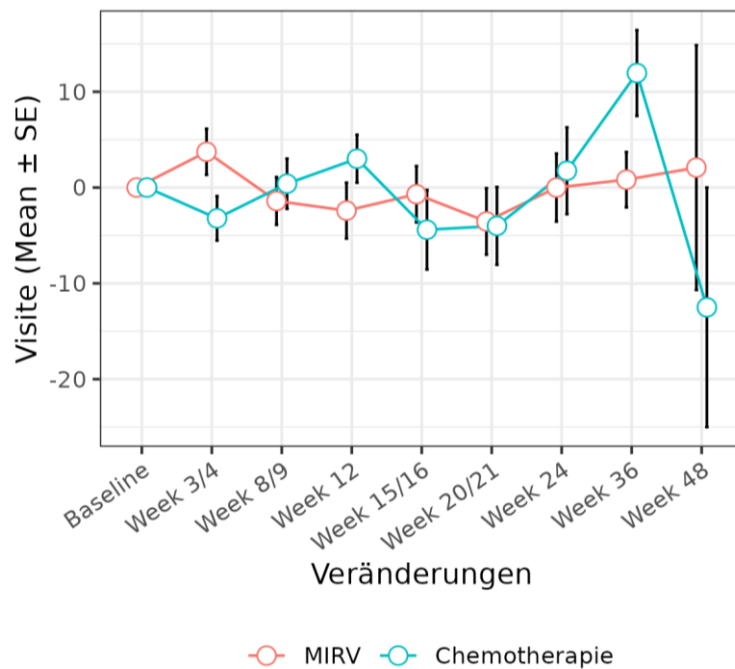


Abbildung 4-22: EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Schmerzen) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe			
Baseline			
n/N (%)	176/218 (81)	158/207 (76)	-
MW (SD)	22,35 (25,057)	21,94 (27,330)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	30,00 (33,148)	16,67 (27,889)	
Effekt über Studiendauer			
n	176	158	LS MD -10,42 [-14,301; -6,530] < 0,0001
LS MW (SE)	-3,21 (1,330)	7,21 (1,461)	
95 %-KI	[-5,824; -0,589]	[4,335; 10,082]	Hedges' g -0,58 [-0,797; -0,358]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	120/213 (56)	110/200 (55)	LS MD -10,22 [-14,547; -5,894]
MW (SD)	-3,33 (24,215)	3,03 (20,466)	
LS MW (SE)	-5,33 (1,493)	4,89 (1,619)	
95 %-KI	[-8,263; -2,396]	[1,711; 8,072]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	145/210 (69)	126/188 (67)	LS MD -10,31 [-14,287; -6,326]
MW (SD)	-4,83 (23,563)	4,50 (25,769)	
LS MW (SE)	-4,39 (1,378)	5,92 (1,483)	
95 %-KI	[-7,099; -1,678]	[3,002; 8,835]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	98/205 (48)	71/183 (39)	LS MD -10,37 [-14,245; -6,490]
MW (SD)	-3,40 (25,095)	11,74 (25,880)	
LS MW (SE)	-3,73 (1,337)	6,64 (1,449)	
95 %-KI	[-6,361; -1,099]	[3,787; 9,487]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	96/199 (48)	55/178 (31)	LS MD -10,43 [-14,328; -6,527]
MW (SD)	-4,51 (24,480)	11,52 (26,619)	
LS MW (SE)	-3,07 (1,332)	7,36 (1,469)	
95 %-KI	[-5,693; -0,451]	[4,466; 10,246]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	67/190 (35)	51/165 (31)	LS MD -10,51 [-14,658; -6,370]
MW (SD)	-3,98 (28,734)	0,65 (27,881)	
LS MW (SE)	-2,13 (1,387)	8,38 (1,588)	
95 %-KI	[-4,860; 0,598]	[5,262; 11,504]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	38/155 (25)	LS MD -10,57 [-15,018; -6,131]
MW (SD)	-2,52 (25,191)	-3,51 (25,456)	
LS MW (SE)	-1,47 (1,466)	9,10 (1,723)	
95 %-KI	[-4,354; 1,409]	[5,717; 12,487]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	81/160 (51)	47/134 (35)	LS MD -10,78 [-16,791; -4,772]
MW (SD)	-3,29 (25,058)	10,64 (26,105)	
LS MW (SE)	0,78 (1,913)	11,57 (2,392)	
95 %-KI	[-2,970; 4,540]	[6,873; 16,259]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	16,67 (39,841)	-6,67 (27,889)	LS MD -10,99 [-18,999; -2,978]
LS MW (SE)	3,04 (2,514)	14,03 (3,217)	
95 %-KI	[-1,891; 7,976]	[7,719; 20,343]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

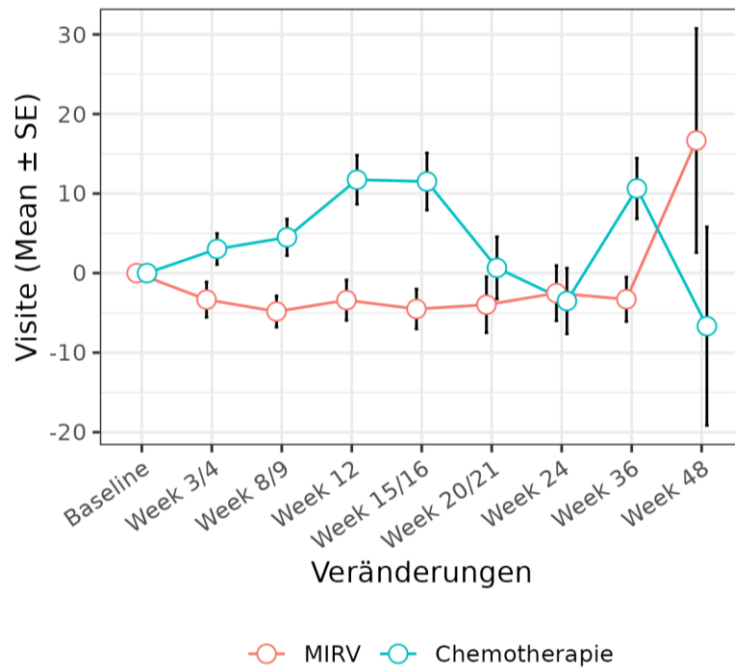


Abbildung 4-23: EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: -10,42; 95 %-KI [-14,301; -6,530]; $p < 0,0001$; Hedges' g : -0,58; 95 %-KI [-0,797; -0,358]).

Tabelle 4-79: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit			
Baseline			
n/N (%)	176/218 (81)	158/207 (76)	-
MW (SD)	30,87 (28,289)	31,43 (31,306)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	30,00 (36,683)	16,67 (18,257)	
Effekt über Studiendauer			
n	176	158	LS MD -0,95 [-5,566; 3,665]
LS MW (SE)	0,95 (1,575)	1,90 (1,740)	
95 %-KI	[-2,146; 4,053]	[-1,519; 5,327]	Hedges' g -0,04 [-0,259; 0,170]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	117/213 (55)	109/200 (55)	LS MD -0,18 [-5,399; 5,029]
MW (SD)	-3,70 (26,180)	-0,92 (26,628)	
LS MW (SE)	0,82 (1,795)	1,00 (1,959)	
95 %-KI	[-2,708; 4,345]	[-2,844; 4,851]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	144/210 (69)	124/188 (66)	LS MD -0,52 [-5,274; 4,227]
MW (SD)	2,78 (33,333)	2,15 (29,978)	
LS MW (SE)	0,88 (1,642)	1,40 (1,775)	
95 %-KI	[-2,351; 4,108]	[-2,088; 4,892]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	97/205 (47)	72/183 (39)	LS MD -0,76 [-5,369; 3,848]
MW (SD)	1,72 (32,763)	1,85 (27,344)	
LS MW (SE)	0,92 (1,586)	1,68 (1,727)	
95 %-KI	[-2,200; 4,041]	[-1,716; 5,077]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	96/199 (48)	54/178 (30)	LS MD -1,00 [-5,631; 3,636]
MW (SD)	3,82 (32,756)	-3,09 (29,862)	
LS MW (SE)	0,96 (1,577)	1,96 (1,751)	
95 %-KI	[-2,142; 4,066]	[-1,485; 5,403]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	65/190 (34)	50/165 (30)	LS MD -1,34 [-6,288; 3,616]
MW (SD)	-0,51 (29,162)	4,67 (30,124)	
LS MW (SE)	1,02 (1,647)	2,36 (1,905)	
95 %-KI	[-2,218; 4,262]	[-1,387; 6,102]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	55/184 (30)	38/155 (25)	LS MD -1,57 [-6,918; 3,772]
MW (SD)	4,85 (34,198)	1,75 (25,642)	
LS MW (SE)	1,06 (1,749)	2,64 (2,082)	
95 %-KI	[-2,374; 4,501]	[-1,453; 6,726]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	81/160 (51)	47/134 (35)	LS MD -2,39 [-9,762; 4,991]
MW (SD)	-1,23 (31,817)	4,26 (28,333)	
LS MW (SE)	1,21 (2,325)	3,59 (2,947)	
95 %-KI	[-3,356; 5,771]	[-2,191; 9,376]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	4/110 (4)	
MW (SD)	8,33 (15,430)	0,00 (27,217)	LS MD -3,20 [-13,139; 6,743]
LS MW (SE)	1,35 (3,091)	4,55 (4,005)	
95 %-KI	[-4,715; 7,416]	[-3,309; 12,406]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

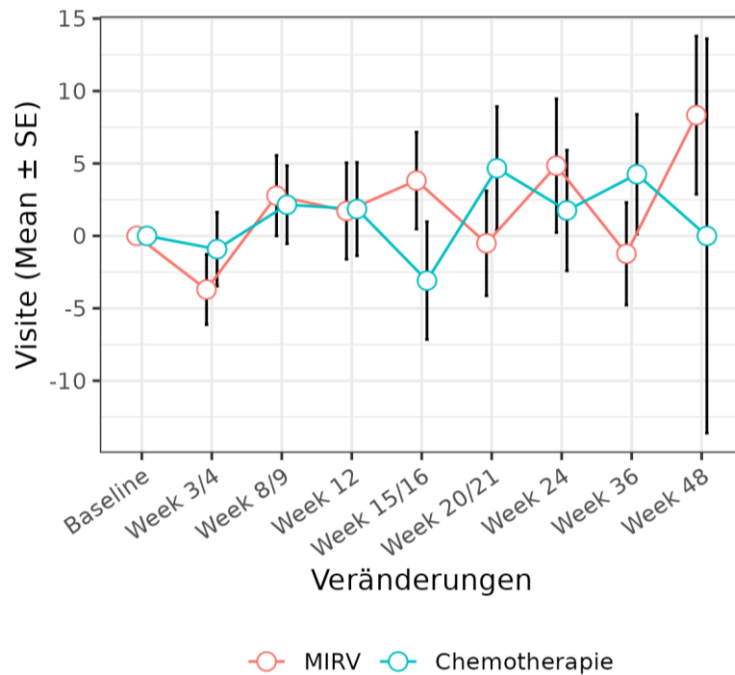


Abbildung 4-24: EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Schlaflosigkeit) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust			
Baseline			
n/N (%)	176/218 (81)	158/207 (76)	-
MW (SD)	22,92 (28,929)	20,46 (28,831)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	16,67 (17,568)	16,67 (18,257)	
Effekt über Studiendauer			
n	176	158	LS MD -5,48 [-9,807; -1,159] 0,0131 Hedges' g -0,27 [-0,489; -0,058]
LS MW (SE)	-0,98 (1,477)	4,51 (1,628)	
95 %-KI	[-3,882; 1,932]	[1,306; 7,709]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	121/213 (57)	109/200 (55)	LS MD -2,12 [-7,040; 2,808]
MW (SD)	2,48 (30,479)	2,14 (26,166)	
LS MW (SE)	-0,15 (1,695)	1,97 (1,847)	
95 %-KI	[-3,481; 3,180]	[-1,663; 5,594]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	145/210 (69)	124/188 (66)	LS MD -3,61 [-8,069; 0,858]
MW (SD)	-4,60 (29,033)	3,76 (25,928)	
LS MW (SE)	-0,52 (1,543)	3,09 (1,665)	
95 %-KI	[-3,550; 2,520]	[-0,184; 6,364]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	96/205 (47)	71/183 (39)	LS MD -4,65 [-8,968; -0,328]
MW (SD)	-4,86 (34,192)	2,35 (25,401)	
LS MW (SE)	-0,77 (1,488)	3,88 (1,616)	
95 %-KI	[-3,698; 2,156]	[0,699; 7,055]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	94/199 (47)	55/178 (31)	LS MD -5,69 [-10,032; -1,349]
MW (SD)	-5,67 (31,919)	7,88 (29,372)	
LS MW (SE)	-1,03 (1,479)	4,66 (1,638)	
95 %-KI	[-3,938; 1,885]	[1,443; 7,886]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	67/190 (35)	51/165 (31)	LS MD -7,18 [-11,830; -2,530]
MW (SD)	-3,98 (33,091)	2,61 (32,553)	
LS MW (SE)	-1,39 (1,551)	5,79 (1,787)	
95 %-KI	[-4,441; 1,659]	[2,278; 9,301]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	38/155 (25)	LS MD -8,22 [-13,255; -3,190]
MW (SD)	-3,77 (31,798)	2,63 (29,390)	
LS MW (SE)	-1,65 (1,653)	6,58 (1,958)	
95 %-KI	[-4,895; 1,603]	[2,730; 10,422]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	80/160 (50)	48/134 (36)	LS MD -11,80 [-18,805; -4,791]
MW (SD)	-1,25 (29,264)	11,81 (27,062)	
LS MW (SE)	-2,52 (2,225)	9,28 (2,796)	
95 %-KI	[-6,890; 1,845]	[3,790; 14,761]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	-4,17 (11,785)	13,33 (18,257)	LS MD -15,37 [-24,861; -5,884]
LS MW (SE)	-3,40 (2,979)	11,97 (3,815)	
95 %-KI	[-9,242; 2,446]	[4,490; 19,460]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

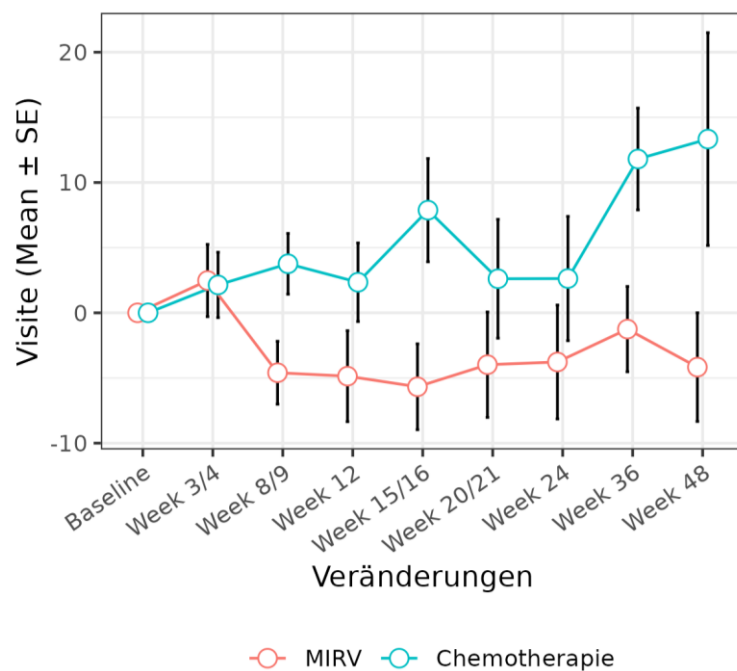


Abbildung 4-25: EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Appetitverlust) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: -5,48; 95 %-KI [-9,807; -1,159]; $p = 0,0131$; Hedges' g : -0,27; 95 %-KI [-0,489; -0,058]).

Tabelle 4-81: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Verstopfung			
Baseline			
n/N (%)	176/218 (81)	158/207 (76)	-
MW (SD)	22,54 (30,294)	28,90 (31,724)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	20,00 (23,307)	16,67 (27,889)	
Effekt über Studiendauer			
n	176	158	LS MD -0,42 [-4,803; 3,956] 0,8493
LS MW (SE)	-2,58 (1,493)	-2,16 (1,646)	
95 %-KI	[-5,517; 0,357]	[-5,395; 1,082]	Hedges' g -0,02 [-0,236; 0,194]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	121/213 (57)	110/200 (55)	LS MD -0,99 [-5,969; 3,987]
MW (SD)	-0,83 (29,958)	-5,45 (26,144)	
LS MW (SE)	-2,65 (1,707)	-1,66 (1,867)	
95 %-KI	[-6,002; 0,707]	[-5,323; 2,011]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	145/210 (69)	124/188 (66)	LS MD -0,74 [-5,262; 3,782]
MW (SD)	-2,76 (27,917)	-2,69 (33,897)	
LS MW (SE)	-2,62 (1,557)	-1,88 (1,687)	
95 %-KI	[-5,680; 0,445]	[-5,194; 1,439]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	96/205 (47)	71/183 (39)	LS MD -0,56 [-4,942; 3,815]
MW (SD)	-4,51 (28,043)	-3,76 (26,155)	
LS MW (SE)	-2,60 (1,502)	-2,03 (1,636)	
95 %-KI	[-5,553; 0,360]	[-5,252; 1,186]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	94/199 (47)	55/178 (31)	LS MD -0,39 [-4,784; 4,009]
MW (SD)	-4,26 (32,511)	-1,82 (26,773)	
LS MW (SE)	-2,58 (1,495)	-2,19 (1,656)	
95 %-KI	[-5,518; 0,366]	[-5,445; 1,069]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	66/190 (35)	51/165 (31)	LS MD -0,14 [-4,833; 4,561]
MW (SD)	1,52 (30,061)	-0,65 (26,238)	
LS MW (SE)	-2,55 (1,567)	-2,41 (1,799)	
95 %-KI	[-5,628; 0,536]	[-5,945; 1,125]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	38/155 (25)	LS MD 0,04 [-5,032; 5,113]
MW (SD)	-4,40 (31,377)	-8,77 (28,668)	
LS MW (SE)	-2,53 (1,669)	-2,57 (1,965)	
95 %-KI	[-5,805; 0,755]	[-6,425; 1,295]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	80/160 (50)	48/134 (36)	LS MD 0,64 [-6,379; 7,667]
MW (SD)	-0,83 (33,111)	-4,86 (34,374)	
LS MW (SE)	-2,45 (2,240)	-3,10 (2,787)	
95 %-KI	[-6,850; 1,943]	[-8,566; 2,370]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	-8,33 (34,503)	-20,00 (18,257)	LS MD 1,25 [-8,239; 10,735]
LS MW (SE)	-2,38 (2,992)	-3,63 (3,793)	
95 %-KI	[-8,253; 3,489]	[-11,072; 3,812]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

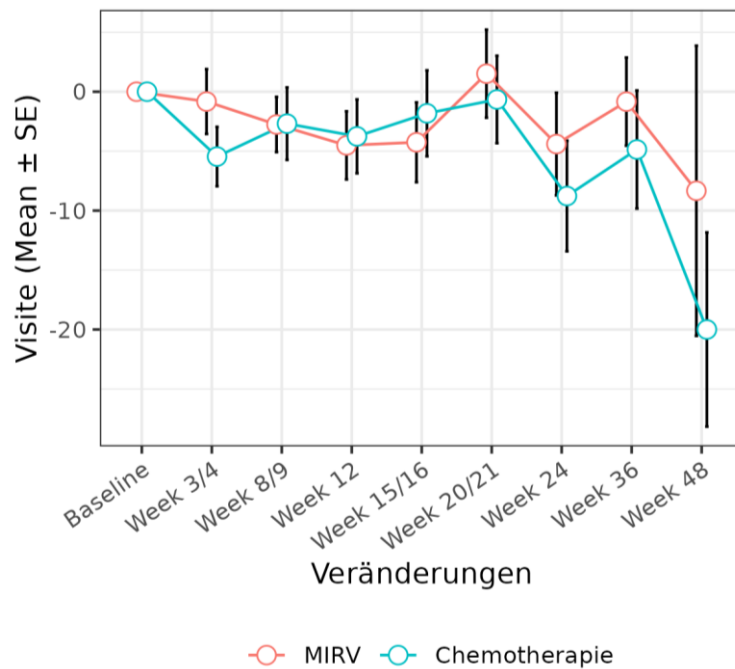


Abbildung 4-26: EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Verstopfung) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Diarrhö			
Baseline			
n/N (%)	177/218 (81)	159/207 (77)	-
MW (SD)	9,42 (21,596)	9,64 (18,121)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	13,33 (23,307)	16,67 (18,257)	
Effekt über Studiendauer			
n	177	159	LS MD -1,88 [-5,507; 1,745] 0,3082
LS MW (SE)	1,98 (1,237)	3,86 (1,367)	
95 %-KI	[-0,458; 4,410]	[1,168; 6,546]	Hedges' g -0,11 [-0,326; 0,103]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	121/213 (57)	110/200 (55)	LS MD -1,26 [-5,369; 2,846]
MW (SD)	5,23 (21,946)	4,24 (20,248)	
LS MW (SE)	3,33 (1,412)	4,59 (1,542)	
95 %-KI	[0,559; 6,107]	[1,565; 7,624]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	145/210 (69)	126/188 (67)	LS MD -1,54 [-5,273; 2,203]
MW (SD)	1,38 (24,494)	3,70 (26,406)	
LS MW (SE)	2,73 (1,290)	4,27 (1,397)	
95 %-KI	[0,196; 5,270]	[1,523; 7,014]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	98/205 (48)	72/183 (39)	LS MD -1,73 [-5,350; 1,896]
MW (SD)	-2,38 (21,539)	5,56 (21,668)	
LS MW (SE)	2,31 (1,246)	4,04 (1,357)	
95 %-KI	[-0,137; 4,764]	[1,371; 6,710]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	96/199 (48)	54/178 (30)	LS MD -1,92 [-5,559; 1,721]
MW (SD)	2,43 (24,777)	8,64 (22,603)	
LS MW (SE)	1,89 (1,239)	3,81 (1,375)	
95 %-KI	[-0,544; 4,331]	[1,108; 6,516]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	67/190 (35)	51/165 (31)	LS MD -2,19 [-6,080; 1,695]
MW (SD)	-1,99 (26,515)	1,31 (21,040)	
LS MW (SE)	1,29 (1,295)	3,49 (1,494)	
95 %-KI	[-1,254; 3,841]	[0,549; 6,423]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/184 (29)	38/155 (25)	LS MD -2,38 [-6,579; 1,810]
MW (SD)	-1,85 (25,424)	7,02 (24,700)	
LS MW (SE)	0,87 (1,377)	3,26 (1,632)	
95 %-KI	[-1,833; 3,580]	[0,052; 6,464]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	83/160 (52)	47/134 (35)	LS MD -3,04 [-8,833; 2,750]
MW (SD)	1,61 (26,495)	0,00 (15,542)	
LS MW (SE)	-0,57 (1,837)	2,48 (2,309)	
95 %-KI	[-4,172; 3,040]	[-2,056; 7,007]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	8,33 (15,430)	0,00 (0,000)	LS MD -3,70
LS MW (SE)	-2,01 (2,447)	1,69 (3,139)	[-11,509; 4,111]
95 %-KI	[-6,808; 2,796]	[-4,465; 7,851]	
<p>Analysepopulation: ITT</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin</p> <p>Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.</p> <p>Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.</p> <p>Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

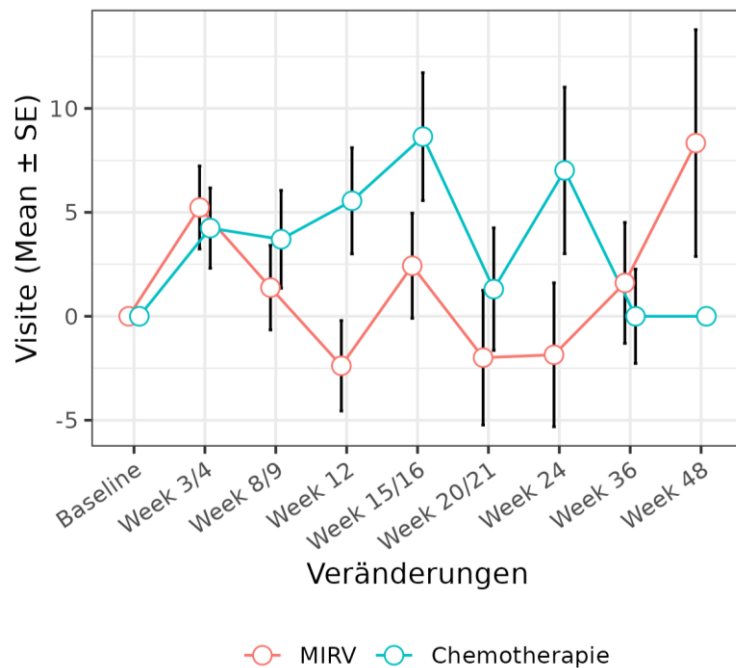


Abbildung 4-27: EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Diarrhö) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2.7 EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Der Endpunkt European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (QLQ) ovarian cancer module OV28 (OV28) ist ein patientenberichteter, sekundärer Endpunkt der MIRASOL. Der EORTC QLQ-OV28 ist ein krankheitsspezifisches Modul des QLQ-C30, das für Patientinnen mit lokalem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entwickelt wurde, die eine chirurgische Behandlung mit oder ohne Chemotherapie erhalten. Der Fragebogen besteht aus 28 Items.</p> <p>Die in der Studie erhobenen Skalen zur Morbidität umfassten die Symptomskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominale/gastrointestinale Symptome • Periphere Neuropathie • Hormonelle Symptome • Körperbild • Nebenwirkungen der Chemotherapie <p>Gemäß dem EORTC-Framework werden die Items mit 1 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Der Erinnerungszeitraum für die ersten 24 Fragen ist „in der letzten Woche“. Alle Domain-Scores werden in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Score auf den Symptomskalen auf ein ungünstigeres Patientenergebnis hinweist.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Die Rücklaufzeiten wurden limitiert auf randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden.</p> <p>Folgende Analysen werden jeweils für die einzelnen Skalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufzeiten • MMRM-Analyse • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Tag eins jedes Behandlungszyklus bis Woche 24 und dann alle 12±3 Wochen bis zur Dokumentation der Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie • Behandlungsende (Bei Therapieabbruch innerhalb von sieben Tagen) • Follow-up-Erhebungen alle 3 ± 1 Monate nach Behandlungsende ohne Progression oder neuer Krebstherapie <p>Es ist wichtig zu beachten, dass der Arm des Prüfpräparats, MIRV, eine Zykluslänge von drei Wochen hat, aber alle Chemotherapie-Arme eine Länge von vier Wochen haben (mit Ausnahme der Untergruppe, die 1,25 mg Topotecan erhält, die ebenfalls eine dreiwöchige Zykluslänge hatte).</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Modell.</p> <p>Die Berechnung des LS MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den</p>

	<p>LS MW und ist somit auf das Modell angepasst.</p> <p>Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt hingegen auf Basis der Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline und der zugehörigen Standardabweichung.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Die Definition des Endpunktes erfolgte analog zu MIRASOL.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 1 (MIRV) und Arm 2 (Chemotherapie: Topotecan, Dosierungsschema 1,25 mg/m² Topotecan an Tag eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Innerhalb von 14 Tagen vor Beginn des ersten Zyklus) • Tag eins von Zyklus eins • Alle neun Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression (gemäß BICR) • Behandlungsende <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 2 (Chemotherapie: PLD, Paclitaxel und Topotecan, Dosierungsschema 4 mg/m² Topotecan an den Tagen eins, acht, 15 eines vierwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Innerhalb von 14 Tagen vor Beginn von Zyklus eins Tag 19) • Tag eins von Zyklus eins • Alle acht Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression (gemäß BICR) • Behandlungsende <p>Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl von Visiten, die zwischen den Studienarmen in der FORWARD 1 vergleichbar sind, werden die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse nur ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H). Die statistischen Analysen wurden dabei analog zur Studie MIRASOL durchgeführt, wobei als Basis der Analyse die relevante Biomarker-Population für die FORWARD 1 verwendet wurde und als Stratifizierungsvariablen die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt genutzt wurde.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen): MMRM-Analyse

4.3.1.3.2.7.1 Studie MIRASOL

Tabelle 4-85: Rücklaufzeiten des EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Rücklaufzeiten		
EORTC QLQ-OV28 abdominale/gastrointestinale Symptome		
Baseline	170/218 (78 %)	157/207 (76 %)
Woche 3/4	115/213 (54 %)	105/200 (52 %)
Woche 8/9	141/210 (67 %)	124/188 (66 %)
Woche 12	94/205 (46 %)	72/183 (39 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Woche 15/16	93/199 (47 %)	54/178 (30 %)
Woche 20/21	65/190 (34 %)	50/165 (30 %)
Woche 24	54/184 (29 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	82/160 (51 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie		
Baseline	169/218 (78 %)	156/207 (75 %)
Woche 3/4	114/213 (54 %)	103/200 (52 %)
Woche 8/9	140/210 (67 %)	124/188 (66 %)
Woche 12	91/205 (44 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	90/199 (45 %)	54/178 (30 %)
Woche 20/21	64/190 (34 %)	50/165 (30 %)
Woche 24	53/184 (29 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	79/160 (49 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-OV28 hormonelle Symptome		
Baseline	168/218 (77 %)	154/207 (74 %)
Woche 3/4	108/213 (51 %)	101/200 (50 %)
Woche 8/9	136/210 (65 %)	121/188 (64 %)
Woche 12	91/205 (44 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	91/199 (46 %)	52/178 (29 %)
Woche 20/21	63/190 (33 %)	48/165 (29 %)
Woche 24	52/184 (28 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	79/160 (49 %)	44/134 (33 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-OV28 Körperbild		

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Baseline	169/218 (78 %)	155/207 (75 %)
Woche 3/4	112/213 (53 %)	103/200 (52 %)
Woche 8/9	137/210 (65 %)	122/188 (65 %)
Woche 12	91/205 (44 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	93/199 (47 %)	52/178 (29 %)
Woche 20/21	65/190 (34 %)	49/165 (30 %)
Woche 24	52/184 (28 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	81/160 (51 %)	43/134 (32 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-OV28 Nebenwirkungen der Chemotherapie		
Baseline	53/218 (24 %)	57/207 (28 %)
Woche 3/4	13/213 (6 %)	30/200 (15 %)
Woche 8/9	21/210 (10 %)	34/188 (18 %)
Woche 12	8/205 (4 %)	20/183 (11 %)
Woche 15/16	9/199 (5 %)	16/178 (9 %)
Woche 20/21	9/190 (5 %)	12/165 (7 %)
Woche 24	8/184 (4 %)	11/155 (7 %)
Woche 36	13/160 (8 %)	14/134 (10 %)
Woche 48	1/140 (1 %)	3/110 (3 %)
Analysepopulation: ITT		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023		
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.		
N: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden; n: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben		
Quelle: [9]		

Die Rücklaufzeiten müssen unter Berücksichtigung der Schwere der Therapiesituation sowie der in Modul 3 Abschnitt 3.2 beschriebenen schlechten Prognose der Patientinnen im Anwendungsgebiet interpretiert werden.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (abdominale/gastrointestinale Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-OV28 abdominale/gastrointestinale Symptome			
Baseline			
n/N (%)	170/218 (78)	157/207 (76)	-
MW (SD)	24,27 (21,989)	28,13 (23,868)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	21,67 (20,022)	13,89 (12,044)	
Effekt über Studiendauer			
n	170	157	LS MD -5,42 [-8,728; -2,111] 0,0014
LS MW (SE)	-3,00 (1,137)	2,42 (1,239)	
95 %-KI	[-5,235; -0,759]	[-0,014; 4,859]	Hedges' g -0,36 [-0,575; -0,138]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	115/213 (54)	105/200 (52)	LS MD -4,24 [-7,887; -0,602]
MW (SD)	0,01 (19,974)	-0,26 (18,814)	
LS MW (SE)	-3,23 (1,259)	1,01 (1,360)	
95 %-KI	[-5,707; -0,758]	[-1,660; 3,684]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	141/210 (67)	124/188 (66)	LS MD -4,76 [-8,144; -1,375]
MW (SD)	-5,22 (20,295)	0,04 (19,121)	
LS MW (SE)	-3,13 (1,174)	1,63 (1,258)	
95 %-KI	[-5,439; -0,820]	[-0,844; 4,103]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	94/205 (46)	72/183 (39)	LS MD -5,12 [-8,425; -1,814]
MW (SD)	-5,73 (22,746)	-1,54 (15,912)	
LS MW (SE)	-3,06 (1,143)	2,06 (1,231)	
95 %-KI	[-5,307; -0,808]	[-0,359; 4,484]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	93/199 (47)	54/178 (30)	LS MD -5,48 [-8,797; -2,163]
MW (SD)	-4,53 (22,124)	-2,26 (18,268)	
LS MW (SE)	-2,99 (1,138)	2,49 (1,244)	
95 %-KI	[-5,225; -0,745]	[0,048; 4,941]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	65/190 (34)	50/165 (30)	LS MD -5,99 [-9,483; -2,507]
MW (SD)	-3,33 (25,700)	-4,89 (16,017)	
LS MW (SE)	-2,88 (1,177)	3,11 (1,328)	
95 %-KI	[-5,197; -0,568]	[0,502; 5,724]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/184 (29)	37/155 (24)	LS MD -6,36 [-10,059; -2,651]
MW (SD)	-5,84 (21,122)	2,70 (19,450)	
LS MW (SE)	-2,81 (1,233)	3,55 (1,427)	
95 %-KI	[-5,234; -0,387]	[0,741; 6,349]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	82/160 (51)	47/134 (35)	LS MD -7,59 [-12,459; -2,723]
MW (SD)	-2,57 (21,090)	1,42 (19,979)	
LS MW (SE)	-2,56 (1,563)	5,03 (1,929)	
95 %-KI	[-5,631; 0,505]	[1,242; 8,814]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	-3,47 (15,124)	2,22 (21,731)	LS MD -8,83 [-15,220; -2,433]
LS MW (SE)	-2,32 (2,018)	6,51 (2,563)	
95 %-KI	[-6,276; 1,644]	[1,481; 11,540]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

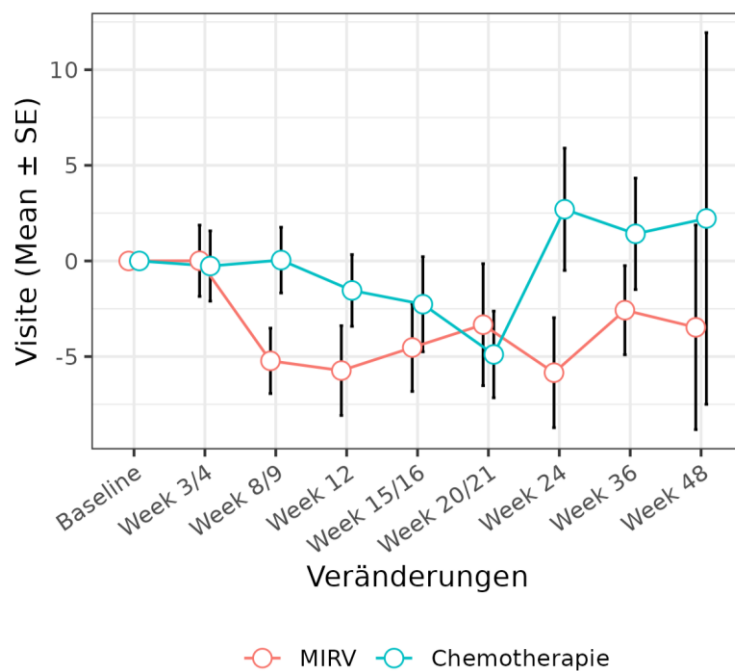


Abbildung 4-28: EORTC QLQ-OV28 (abdominale/gastrointestinale Symptome) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (abdominale/gastrointestinale Symptome) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: -5,42; 95 %-KI [-8,728; -2,111]; $p = 0,0014$; Hedges' g : -0,36; 95 %-KI [-0,575; -0,138]).

Tabelle 4-87: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (periphere Neuropathie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie			
Baseline			
n/N (%)	169/218 (78)	156/207 (75)	-
MW (SD)	23,27 (23,663)	20,41 (22,562)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	34,44 (25,364)	18,52 (18,144)	
Effekt über Studiendauer			
n	169	156	LS MD 0,49 [-4,067; 5,056] 0,8312
LS MW (SE)	12,63 (1,577)	12,13 (1,697)	
95 %-KI	[9,526; 15,732]	[8,796; 15,473]	Hedges' g 0,02 [-0,194; 0,241]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	114/213 (54)	103/200 (52)	LS MD 1,88 [-3,067; 6,836]
MW (SD)	1,22 (16,556)	7,17 (19,995)	
LS MW (SE)	10,37 (1,719)	8,49 (1,840)	
95 %-KI	[6,992; 13,750]	[4,871; 12,101]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	140/210 (67)	124/188 (66)	LS MD 1,27 [-3,372; 5,922]
MW (SD)	16,94 (25,967)	10,80 (24,089)	
LS MW (SE)	11,36 (1,619)	10,09 (1,719)	
95 %-KI	[8,177; 14,546]	[6,707; 13,467]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	91/205 (44)	71/183 (39)	LS MD 0,85 [-3,708; 5,404]
MW (SD)	13,80 (25,138)	18,08 (25,661)	
LS MW (SE)	12,05 (1,583)	11,21 (1,687)	
95 %-KI	[8,940; 15,170]	[7,888; 14,526]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	90/199 (45)	54/178 (30)	LS MD 0,42 [-4,151; 4,993]
MW (SD)	13,27 (27,264)	13,07 (24,542)	
LS MW (SE)	12,75 (1,578)	12,33 (1,703)	
95 %-KI	[9,642; 15,854]	[8,977; 15,678]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	64/190 (34)	50/165 (30)	LS MD -0,19 [-4,967; 4,590]
MW (SD)	12,24 (25,453)	23,78 (29,183)	
LS MW (SE)	13,74 (1,625)	13,93 (1,804)	
95 %-KI	[10,542; 16,936]	[10,380; 17,475]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	37/155 (24)	LS MD -0,62 [-5,654; 4,423]
MW (SD)	10,38 (25,131)	25,68 (31,409)	
LS MW (SE)	14,43 (1,693)	15,05 (1,923)	
95 %-KI	[11,103; 17,762]	[11,269; 18,827]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	79/160 (49)	47/134 (35)	LS MD -2,08 [-8,539; 4,381]
MW (SD)	11,88 (25,871)	15,13 (31,548)	
LS MW (SE)	16,81 (2,096)	18,89 (2,537)	
95 %-KI	[12,695; 20,925]	[13,911; 23,867]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	11,11 (13,280)	-6,67 (30,021)	LS MD -3,54
LS MW (SE)	19,19 (2,662)	22,73 (3,325)	[-11,900; 4,815]
95 %-KI	[13,964; 24,411]	[16,207; 29,253]	
<p>Analysepopulation: ITT</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin</p> <p>Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.</p> <p>Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.</p> <p>Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

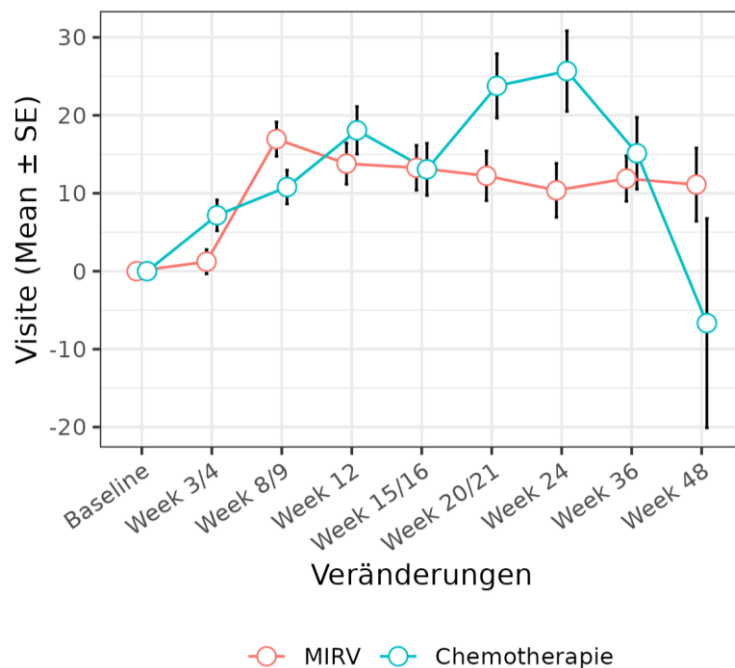


Abbildung 4-29: EORTC QLQ-OV28 (periphere Neuropathie) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (periphere Neuropathie) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Tabelle 4-88: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (hormonelle Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-OV28 hormonelle Symptome			
Baseline			
n/N (%)	168/218 (77)	154/207 (74)	-
MW (SD)	15,87 (22,767)	16,02 (23,016)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	20,00 (31,230)	19,44 (32,347)	
Effekt über Studiendauer			
n	168	154	LS MD -1,19 [-4,776; 2,406] 0,5165
LS MW (SE)	1,41 (1,239)	2,60 (1,340)	
95 %-KI	[-1,024; 3,853]	[-0,037; 5,236]	Hedges' g -0,07 [-0,291; 0,146]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	108/213 (51)	101/200 (50)	LS MD -0,75 [-4,660; 3,169]
MW (SD)	-0,00 (20,253)	0,17 (15,722)	
LS MW (SE)	0,65 (1,360)	1,39 (1,455)	
95 %-KI	[-2,027; 3,321]	[-1,466; 4,251]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	136/210 (65)	121/188 (64)	LS MD -0,94 [-4,601; 2,725]
MW (SD)	1,96 (20,793)	3,58 (21,105)	
LS MW (SE)	0,98 (1,276)	1,92 (1,357)	
95 %-KI	[-1,528; 3,492]	[-0,749; 4,588]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	91/205 (44)	71/183 (39)	LS MD -1,07 [-4,659; 2,514]
MW (SD)	2,01 (24,195)	4,23 (18,196)	
LS MW (SE)	1,22 (1,245)	2,29 (1,332)	
95 %-KI	[-1,234; 3,667]	[-0,331; 4,908]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	91/199 (46)	52/178 (29)	LS MD -1,21 [-4,806; 2,392]
MW (SD)	-0,73 (20,171)	3,85 (23,013)	
LS MW (SE)	1,45 (1,240)	2,66 (1,345)	
95 %-KI	[-0,989; 3,892]	[0,013; 5,304]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	63/190 (33)	48/165 (29)	LS MD -1,40 [-5,166; 2,368]
MW (SD)	-1,32 (24,004)	6,60 (21,399)	
LS MW (SE)	1,79 (1,277)	3,19 (1,428)	
95 %-KI	[-0,726; 4,300]	[0,379; 5,993]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	52/184 (28)	37/155 (24)	LS MD -1,53 [-5,513; 2,446]
MW (SD)	-0,64 (24,690)	3,15 (17,497)	
LS MW (SE)	2,02 (1,333)	3,55 (1,525)	
95 %-KI	[-0,599; 4,642]	[0,559; 6,551]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	79/160 (49)	44/134 (33)	LS MD -1,99 [-7,132; 3,143]
MW (SD)	3,16 (23,278)	1,89 (17,688)	
LS MW (SE)	2,83 (1,662)	4,82 (2,022)	
95 %-KI	[-0,437; 6,089]	[0,852; 8,790]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	-2,08 (10,681)	10,00 (14,907)	LS MD -2,46
LS MW (SE)	3,63 (2,123)	6,09 (2,658)	[-9,132; 4,219]
95 %-KI	[-0,536; 7,797]	[0,871; 11,303]	
<p>Analysepopulation: ITT</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin</p> <p>Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.</p> <p>Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.</p> <p>Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

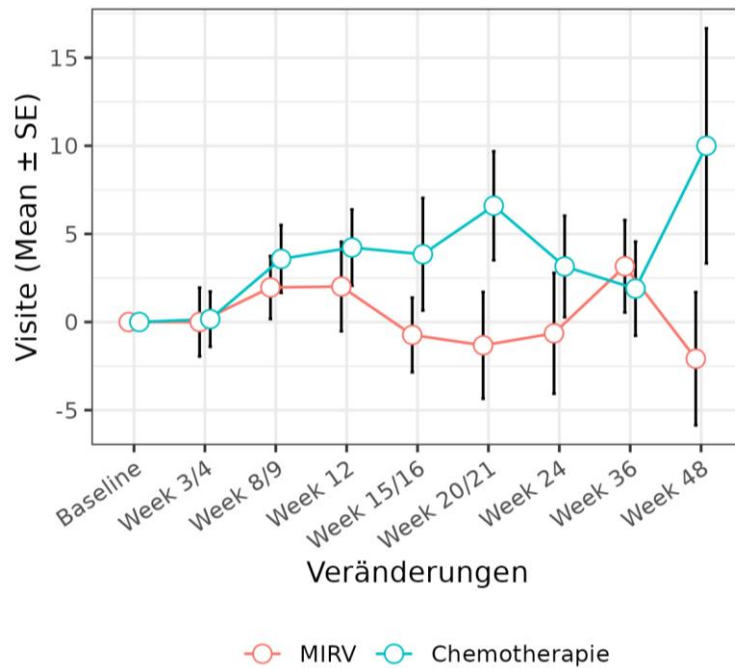


Abbildung 4-30: EORTC QLQ-OV28 (hormonelle Symptome) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (hormonelle Symptome) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-OV28 Körperbild			
Baseline			
n/N (%)	169/218 (78)	155/207 (75)	-
MW (SD)	31,16 (28,843)	28,92 (28,621)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	25,00 (29,659)	22,22 (17,213)	
Effekt über Studiendauer			
n	169	155	LS MD -7,18 [-11,676; -2,674] 0,0019 Hedges' g -0,35 [-0,568; -0,129]
LS MW (SE)	-3,00 (1,553)	4,18 (1,679)	
95 %-KI	[-6,052; 0,059]	[0,877; 7,481]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	112/213 (53)	103/200 (52)	LS MD -7,84 [-12,751; -2,927]
MW (SD)	-6,40 (25,037)	4,05 (25,615)	
LS MW (SE)	-3,47 (1,706)	4,37 (1,825)	
95 %-KI	[-6,826; -0,119]	[0,780; 7,954]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	137/210 (65)	122/188 (65)	LS MD -7,55 [-12,137; -2,959]
MW (SD)	-1,82 (25,299)	4,37 (25,516)	
LS MW (SE)	-3,26 (1,599)	4,28 (1,698)	
95 %-KI	[-6,409; -0,118]	[0,946; 7,623]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	91/205 (44)	71/183 (39)	LS MD -7,34 [-11,837; -2,851]
MW (SD)	-2,38 (27,394)	8,22 (24,860)	
LS MW (SE)	-3,12 (1,560)	4,23 (1,666)	
95 %-KI	[-6,188; -0,047]	[0,949; 7,504]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	93/199 (47)	52/178 (29)	LS MD -7,14 [-11,653; -2,628]
MW (SD)	-2,87 (27,212)	4,81 (28,456)	
LS MW (SE)	-2,97 (1,554)	4,17 (1,686)	
95 %-KI	[-6,030; 0,087]	[0,853; 7,485]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	65/190 (34)	49/165 (30)	LS MD -6,85 [-11,587; -2,112]
MW (SD)	-7,18 (26,016)	3,74 (29,710)	
LS MW (SE)	-2,76 (1,601)	4,09 (1,798)	
95 %-KI	[-5,913; 0,388]	[0,552; 7,621]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	52/184 (28)	37/155 (24)	LS MD -6,65 [-11,663; -1,628]
MW (SD)	-8,97 (24,580)	8,11 (22,437)	
LS MW (SE)	-2,62 (1,672)	4,03 (1,928)	
95 %-KI	[-5,903; 0,670]	[0,241; 7,817]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	81/160 (51)	43/134 (32)	LS MD -5,95 [-12,473; 0,580]
MW (SD)	-4,32 (26,323)	-2,71 (26,209)	
LS MW (SE)	-2,12 (2,089)	3,83 (2,584)	
95 %-KI	[-6,216; 1,985]	[-1,241; 8,903]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	0,00 (21,822)	-13,33 (36,132)	LS MD -5,25 [-13,761; 3,266]
LS MW (SE)	-1,61 (2,672)	3,63 (3,415)	
95 %-KI	[-6,857; 3,628]	[-3,067; 10,334]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

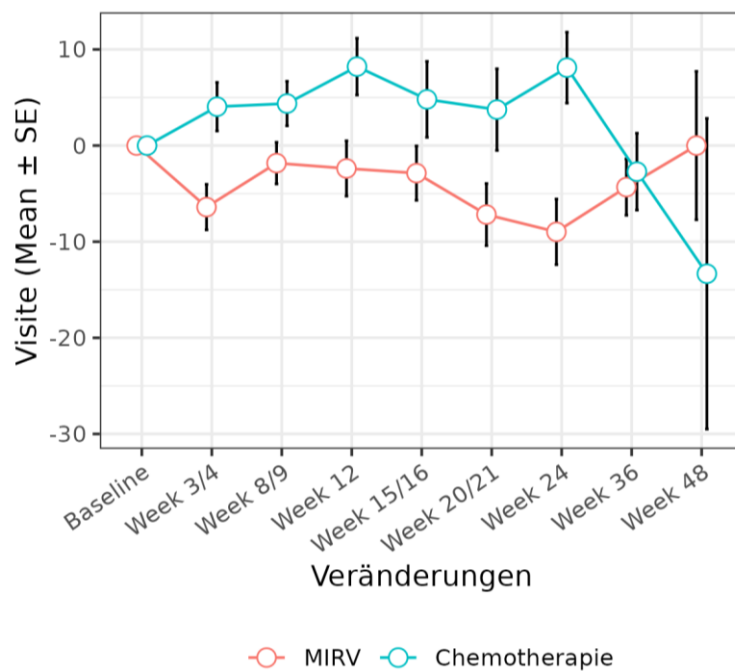


Abbildung 4-31: EORTC QLQ-OV28 (Körperbild) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (Körperbild) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: -7,18; 95 %-KI [-11,676; -2,674]; $p = 0,0019$; Hedges' g : -0,35; 95 %-KI [-0,568; -0,129]).

Tabelle 4-90: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (Nebenwirkungen der Chemotherapie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-OV28 Nebenwirkungen der Chemotherapie			
Baseline			
n/N (%)	53/218 (24)	57/207 (28)	-
MW (SD)	20,07 (15,284)	23,41 (17,625)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	3/140 (2)	5/110 (5)	-
MW (SD)	30,56 (27,743)	17,02 (17,342)	
Effekt über Studiendauer			
n	53	57	LS MD -4,28 [-9,816; 1,252] 0,1276 Hedges' g -0,29 [-0,669; 0,083]
LS MW (SE)	-1,11 (2,074)	3,18 (1,844)	
95 %-KI	[-5,229; 3,018]	[-0,494; 6,847]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	13/213 (6)	30/200 (15)	LS MD -3,73 [-9,920; 2,457]
MW (SD)	-3,21 (18,095)	1,55 (14,458)	
LS MW (SE)	-2,30 (2,429)	1,43 (1,955)	
95 %-KI	[-7,103; 2,507]	[-2,446; 5,312]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	21/210 (10)	34/188 (18)	LS MD -3,96 [-9,720; 1,791]
MW (SD)	1,47 (18,891)	2,29 (15,823)	
LS MW (SE)	-1,79 (2,216)	2,17 (1,858)	
95 %-KI	[-6,186; 2,600]	[-1,524; 5,866]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/205 (4)	20/183 (11)	LS MD -4,13 [-9,713; 1,457]
MW (SD)	3,65 (15,973)	5,54 (16,403)	
LS MW (SE)	-1,44 (2,119)	2,69 (1,833)	
95 %-KI	[-5,648; 2,768]	[-0,961; 6,337]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	9/199 (5)	16/178 (9)	LS MD -4,29 [-9,825; 1,244]
MW (SD)	-0,13 (17,752)	3,12 (14,868)	
LS MW (SE)	-1,09 (2,073)	3,20 (1,845)	
95 %-KI	[-5,208; 3,035]	[-0,469; 6,877]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	9/190 (5)	12/165 (7)	LS MD -4,52 [-10,199; 1,151]
MW (SD)	4,10 (14,150)	6,94 (18,148)	
LS MW (SE)	-0,58 (2,102)	3,94 (1,927)	
95 %-KI	[-4,758; 3,594]	[0,115; 7,769]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	8/184 (4)	11/155 (7)	LS MD -4,69 [-10,602; 1,227]
MW (SD)	-5,11 (18,792)	7,79 (15,550)	
LS MW (SE)	-0,23 (2,187)	4,46 (2,024)	
95 %-KI	[-4,565; 4,107]	[0,447; 8,470]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	13/160 (8)	14/134 (10)	LS MD -5,25 [-12,677; 2,184]
MW (SD)	1,56 (12,236)	4,00 (17,678)	
LS MW (SE)	0,98 (2,783)	6,23 (2,541)	
95 %-KI	[-4,510; 6,475]	[1,215; 11,243]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	1/140 (1)	3/110 (3)	
MW (SD)	25,00 (NA)	-6,75 (19,355)	LS MD -5,81 [-15,410; 3,797]
LS MW (SE)	2,19 (3,658)	8,00 (3,233)	
95 %-KI	[-5,017; 9,404]	[1,628; 14,371]	
<p>Analysepopulation: ITT</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin</p> <p>Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.</p> <p>Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.</p> <p>Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

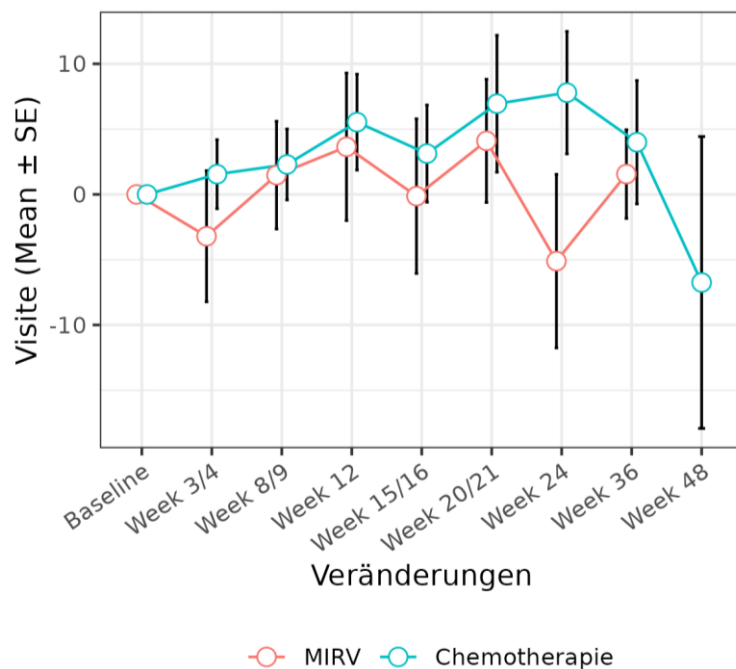


Abbildung 4-32: EORTC QLQ-OV28 (Nebenwirkungen der Chemotherapie) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (Nebenwirkungen der Chemotherapie) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Fazit zur Morbidität

Für die Kategorie Morbidität liegt eine in der Indikation bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie relevanten Nutzens vor. Unter MIRV zeigt sich im Vergleich zur Chemotherapie eine höhere Ansprechrate kombiniert mit einer deutlich kürzeren Zeit bis zum Ansprechen und eine verlängerte progressionsfreie Zeit, wodurch eine erheblich gesteigerte Tumorkontrolle unter Erhaltung und Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik erreicht wird.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.3 Lebensqualität

4.3.1.3.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus)

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionaler Fragebogen, der zur Beurteilung der Lebensqualität bei Krebspatienten entwickelt wurde. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich sind Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität enthalten.</p> <p>Die Funktionskalen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Globaler Gesundheitsstatus • Physische Funktion • Rollenfunktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion <p>Gemäß dem EORTC-Framework werden die Items mit 1 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Alle Domain-Scores werden in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Skalenwert der Funktionskala eine Verbesserung der Symptome indiziert.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Die Rücklaufzeiten wurden limitiert auf randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden.</p> <p>Folgende Analysen werden jeweils für die einzelnen Skalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufzeiten • MMRM-Analysen • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Tag eins jedes Behandlungszyklus bis Woche 24 und dann alle 12±3 Wochen bis zur Dokumentation der Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie • Behandlungsende (Bei Therapieabbruch innerhalb von sieben Tagen) • Follow-up-Erhebungen alle 3 ± 1 Monate nach Behandlungsende ohne Progression oder neuer Krebstherapie <p>Es ist wichtig zu beachten, dass der Arm des Prüfpräparats, MIRV, eine Zykluslänge von drei Wochen hat, aber alle Chemotherapie-Arme eine Länge von vier Wochen haben (mit Ausnahme der Untergruppe, die 1,25 mg Topotecan erhält, die ebenfalls eine dreiwöchige Zykluslänge hatte).</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p>

	<p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Modell.</p> <p>Die Berechnung des LS MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt hingegen auf Basis der Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline und der zugehörigen Standardabweichung.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Die Definition des Endpunktes erfolgte analog zu MIRASOL.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 1 (MIRV) und Arm 2 (Chemotherapie: Topotecan, Dosierungsschema 1,25 mg/m² Topotecan an Tag eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Innerhalb von 14 Tagen vor Beginn des ersten Zyklus) • Tag eins von Zyklus eins • Alle neun Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression (gemäß BICR) • Behandlungsende <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 2 (Chemotherapie: PLD, Paclitaxel und Topotecan, Dosierungsschema 4 mg/m² Topotecan an den Tagen eins, acht, 15 eines vierwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Innerhalb von 14 Tagen vor Beginn von Zyklus eins Tag 19) • Tag eins von Zyklus eins • Alle acht Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression (gemäß BICR) • Behandlungsende <p>Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl von Visiten, die zwischen den Studienarmen in der FORWARD 1 vergleichbar sind, werden die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse nur ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H). Die statistischen Analysen wurden dabei analog zur Studie MIRASOL durchgeführt, wobei als Basis der Analyse die relevante Biomarker-Population für die FORWARD 1 verwendet wurde und als Stratifizierungsvariablen die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt genutzt wurde.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus): MMRM-Analysen

4.3.1.3.3.1.1 Studie MIRASOL

Tabelle 4-93: Rücklaufzeiten des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Rücklaufzeiten		
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus		
Baseline	178/218 (82 %)	159/207 (77 %)
Woche 3/4	123/213 (58 %)	110/200 (55 %)
Woche 8/9	146/210 (70 %)	127/188 (68 %)
Woche 12	99/205 (48 %)	72/183 (39 %)
Woche 15/16	97/199 (49 %)	55/178 (31 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Woche 20/21	68/190 (36 %)	51/165 (31 %)
Woche 24	55/184 (30 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	83/160 (52 %)	48/134 (36 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 physische Funktion		
Baseline	178/218 (82 %)	159/207 (77 %)
Woche 3/4	123/213 (58 %)	110/200 (55 %)
Woche 8/9	147/210 (70 %)	127/188 (68 %)
Woche 12	98/205 (48 %)	72/183 (39 %)
Woche 15/16	96/199 (48 %)	55/178 (31 %)
Woche 20/21	68/190 (36 %)	51/165 (31 %)
Woche 24	55/184 (30 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	82/160 (51 %)	48/134 (36 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion		
Baseline	176/218 (81 %)	158/207 (76 %)
Woche 3/4	120/213 (56 %)	110/200 (55 %)
Woche 8/9	145/210 (69 %)	126/188 (67 %)
Woche 12	98/205 (48 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	96/199 (48 %)	55/178 (31 %)
Woche 20/21	67/190 (35 %)	51/165 (31 %)
Woche 24	54/184 (29 %)	38/155 (25 %)
Woche 36	81/160 (51 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion		
Baseline	175/218 (80 %)	157/207 (76 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Woche 3/4	119/213 (56 %)	107/200 (54 %)
Woche 8/9	141/210 (67 %)	122/188 (65 %)
Woche 12	96/205 (47 %)	69/183 (38 %)
Woche 15/16	94/199 (47 %)	53/178 (30 %)
Woche 20/21	66/190 (35 %)	49/165 (30 %)
Woche 24	53/184 (29 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	81/160 (51 %)	44/134 (33 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion		
Baseline	174/218 (80 %)	157/207 (76 %)
Woche 3/4	118/213 (55 %)	107/200 (54 %)
Woche 8/9	141/210 (67 %)	123/188 (65 %)
Woche 12	95/205 (46 %)	69/183 (38 %)
Woche 15/16	92/199 (46 %)	53/178 (30 %)
Woche 20/21	65/190 (34 %)	50/165 (30 %)
Woche 24	53/184 (29 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	80/160 (50 %)	46/134 (34 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion		
Baseline	175/218 (80 %)	159/207 (77 %)
Woche 3/4	120/213 (56 %)	110/200 (55 %)
Woche 8/9	144/210 (69 %)	127/188 (68 %)
Woche 12	98/205 (48 %)	71/183 (39 %)
Woche 15/16	96/199 (48 %)	55/178 (31 %)
Woche 20/21	67/190 (35 %)	51/165 (31 %)
Woche 24	53/184 (29 %)	38/155 (25 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Woche 36	80/160 (50 %)	48/134 (36 %)
Woche 48	7/140 (5 %)	5/110 (5 %)
<p>Analysepopulation: ITT</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.</p> <p>N: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden; n: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben</p> <p>Quelle: [9]</p>		

Tabelle 4-94: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus			
Baseline			
n/N (%)	178/218 (82)	159/207 (77)	-
MW (SD)	65,96 (22,108)	64,41 (21,229)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	63,33 (20,861)	65,28 (20,012)	
Effekt über Studiendauer			
n	178	159	LS MD 7,08 [3,927; 10,232] < 0,0001
LS MW (SE)	-0,40 (1,073)	-7,48 (1,192)	
95 %-KI	[-2,512; 1,711]	[-9,824; -5,135]	Hedges' g 0,48 [0,265; 0,699]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	123/213 (58)	110/200 (55)	LS MD 6,83 [3,229; 10,439]
MW (SD)	-1,29 (18,938)	-4,77 (18,461)	
LS MW (SE)	-0,32 (1,237)	-7,15 (1,357)	
95 %-KI	[-2,749; 2,111]	[-9,817; -4,488]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	146/210 (70)	127/188 (68)	LS MD 6,94 [3,682; 10,203]
MW (SD)	-0,29 (24,787)	-8,20 (23,216)	
LS MW (SE)	-0,35 (1,123)	-7,30 (1,221)	
95 %-KI	[-2,563; 1,853]	[-9,697; -4,897]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	99/205 (48)	72/183 (39)	LS MD 7,02 [3,867; 10,170]
MW (SD)	3,28 (27,194)	-7,29 (19,326)	
LS MW (SE)	-0,38 (1,081)	-7,40 (1,183)	
95 %-KI	[-2,507; 1,747]	[-9,726; -5,071]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	97/199 (49)	55/178 (31)	LS MD 7,09 [3,929; 10,259]
MW (SD)	1,37 (22,266)	-7,42 (24,516)	
LS MW (SE)	-0,41 (1,075)	-7,50 (1,199)	
95 %-KI	[-2,520; 1,710]	[-9,858; -5,141]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	68/190 (36)	51/165 (31)	LS MD 7,20 [3,812; 10,594]
MW (SD)	2,33 (25,014)	-3,59 (19,094)	
LS MW (SE)	-0,44 (1,128)	-7,64 (1,308)	
95 %-KI	[-2,659; 1,777]	[-10,215; -5,072]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	55/184 (30)	38/155 (25)	LS MD 7,28 [3,605; 10,952]
MW (SD)	1,21 (25,277)	-1,97 (16,939)	
LS MW (SE)	-0,47 (1,204)	-7,74 (1,435)	
95 %-KI	[-2,833; 1,900]	[-10,563; -4,927]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	83/160 (52)	48/134 (36)	LS MD 7,54 [2,408; 12,670]
MW (SD)	-1,41 (22,156)	-9,55 (16,125)	
LS MW (SE)	-0,55 (1,630)	-8,09 (2,053)	
95 %-KI	[-3,751; 2,646]	[-12,121; -4,063]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	-6,25 (32,959)	-3,33 (11,180)	LS MD 7,80 [0,838; 14,761]
LS MW (SE)	-0,64 (2,189)	-8,44 (2,805)	
95 %-KI	[-4,933; 3,655]	[-13,943; -2,934]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

Die Rücklaufraten müssen unter Berücksichtigung der Schwere der Therapiesituation sowie der in Modul 3 Abschnitt 3.2 beschriebenen schlechten Prognose der Patientinnen im Anwendungsgebiet interpretiert werden.

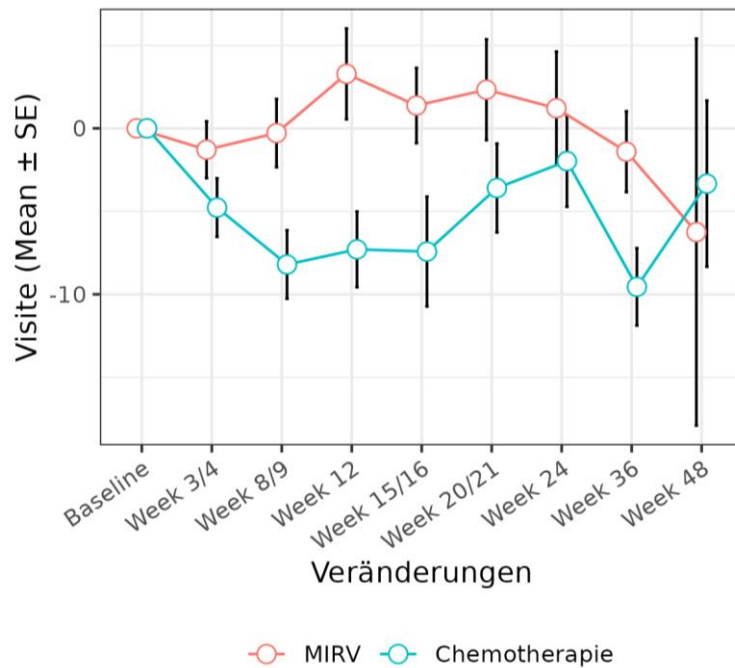


Abbildung 4-33: EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: 7,08; 95 %-KI [3,927; 10,232]; $p < 0,0001$; Hedges' g : 0,48; 95 %-KI [0,265; 0,699]).

Tabelle 4-95: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (physische Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 physische Funktion			
Baseline			
n/N (%)	178/218 (82)	159/207 (77)	-
MW (SD)	77,10 (20,214)	79,33 (20,073)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	75,33 (17,512)	84,44 (17,213)	
Effekt über Studiendauer			
n	178	159	LS MD 7,56 [4,492; 10,624] < 0,0001 Hedges' g 0,53 [0,311; 0,747]
LS MW (SE)	-0,99 (1,052)	-8,55 (1,150)	
95 %-KI	[-3,061; 1,078]	[-10,812; -6,287]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	123/213 (58)	110/200 (55)	LS MD 5,35 [1,987; 8,713]
MW (SD)	0,60 (13,826)	-4,28 (15,515)	
LS MW (SE)	-0,28 (1,160)	-5,63 (1,258)	
95 %-KI	[-2,560; 2,000]	[-8,102; -3,158]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	147/210 (70)	127/188 (68)	LS MD 6,33 [3,199; 9,457]
MW (SD)	-0,87 (16,825)	-8,03 (18,119)	
LS MW (SE)	-0,60 (1,083)	-6,92 (1,166)	
95 %-KI	[-2,725; 1,535]	[-9,215; -4,631]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	98/205 (48)	72/183 (39)	LS MD 7,01 [3,952; 10,073]
MW (SD)	0,09 (17,550)	-9,88 (17,746)	
LS MW (SE)	-0,82 (1,056)	-7,83 (1,142)	
95 %-KI	[-2,893; 1,262]	[-10,075; -5,581]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	96/199 (48)	55/178 (31)	LS MD 7,70 [4,621; 10,773]
MW (SD)	0,19 (18,886)	-7,52 (17,216)	
LS MW (SE)	-1,04 (1,053)	-8,73 (1,156)	
95 %-KI	[-3,108; 1,036]	[-11,007; -6,460]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	68/190 (36)	51/165 (31)	LS MD 8,68 [5,434; 11,916]
MW (SD)	0,85 (16,665)	-6,80 (16,027)	
LS MW (SE)	-1,35 (1,090)	-10,03 (1,236)	
95 %-KI	[-3,496; 0,793]	[-12,457; -7,597]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	55/184 (30)	38/155 (25)	LS MD 9,36 [5,915; 12,805]
MW (SD)	1,09 (19,363)	-6,73 (14,572)	
LS MW (SE)	-1,57 (1,144)	-10,93 (1,329)	
95 %-KI	[-3,820; 0,676]	[-13,543; -8,321]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	82/160 (51)	48/134 (36)	LS MD 11,71 [7,175; 16,239]
MW (SD)	-1,40 (17,292)	-11,16 (18,663)	
LS MW (SE)	-2,33 (1,452)	-14,04 (1,797)	
95 %-KI	[-5,178; 0,521]	[-17,562; -10,509]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	-1,67 (16,619)	-4,00 (12,111)	LS MD 14,05 [8,105; 20,003]
LS MW (SE)	-3,08 (1,875)	-17,14 (2,386)	
95 %-KI	[-6,763; 0,594]	[-21,820; -12,459]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

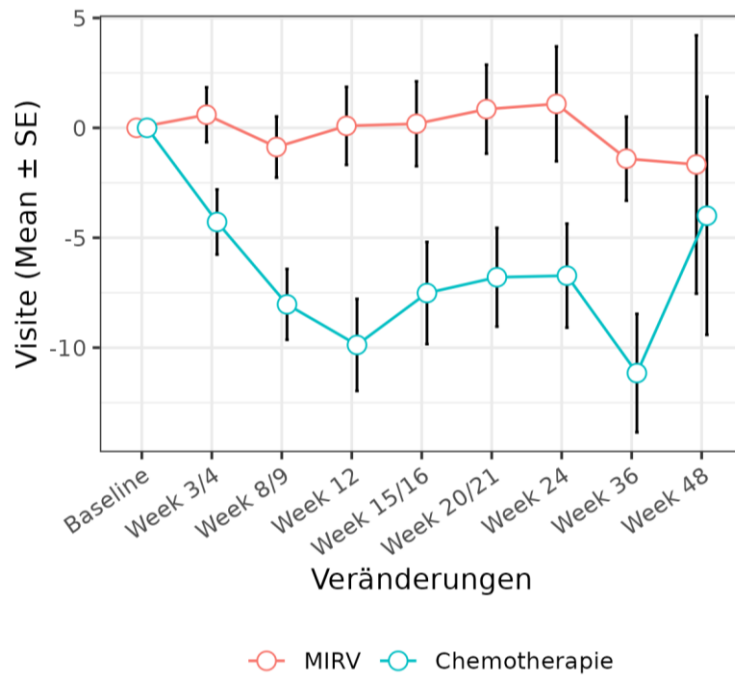


Abbildung 4-34: EORTC QLQ-C30 (physische Funktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (physische Funktion) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: 7,56; 95 %-KI [4,492; 10,624]; $p < 0,0001$; Hedges' g : 0,53; 95 %-KI [0,311; 0,747]).

Tabelle 4-96: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion			
Baseline			
n/N (%)	176/218 (81)	158/207 (76)	-
MW (SD)	74,24 (26,417)	75,74 (26,241)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	68,33 (25,398)	88,89 (17,213)	
Effekt über Studiendauer			
n	176	158	LS MD 7,85 [3,907; 11,786] 0,0001
LS MW (SE)	-3,20 (1,344)	-11,04 (1,486)	
95 %-KI	[-5,841; -0,550]	[-13,966; -8,118]	Hedges' g 0,43 [0,212; 0,647]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	120/213 (56)	110/200 (55)	LS MD 6,94 [2,439; 11,450]
MW (SD)	0,28 (20,947)	-5,45 (21,667)	
LS MW (SE)	-1,56 (1,553)	-8,50 (1,690)	
95 %-KI	[-4,607; 1,494]	[-11,821; -5,181]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	145/210 (69)	126/188 (67)	LS MD 7,34 [3,273; 11,415]
MW (SD)	-2,07 (24,991)	-10,85 (24,524)	
LS MW (SE)	-2,28 (1,408)	-9,63 (1,520)	
95 %-KI	[-5,051; 0,487]	[-12,614; -6,639]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	98/205 (48)	71/183 (39)	LS MD 7,62 [3,688; 11,559]
MW (SD)	-1,19 (25,803)	-14,32 (23,110)	
LS MW (SE)	-2,79 (1,355)	-10,41 (1,474)	
95 %-KI	[-5,456; -0,125]	[-13,313; -7,515]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	96/199 (48)	55/178 (31)	LS MD 7,90 [3,946; 11,860]
MW (SD)	-1,56 (26,278)	-10,91 (28,186)	
LS MW (SE)	-3,30 (1,346)	-11,20 (1,496)	
95 %-KI	[-5,948; -0,649]	[-14,145; -8,258]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	67/190 (35)	51/165 (31)	LS MD 8,30 [4,052; 12,554]
MW (SD)	-5,22 (25,821)	-8,82 (24,800)	
LS MW (SE)	-4,02 (1,413)	-12,33 (1,639)	
95 %-KI	[-6,803; -1,245]	[-15,548; -9,106]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/184 (29)	38/155 (25)	LS MD 8,58 [3,969; 13,196]
MW (SD)	-3,70 (27,788)	-6,58 (21,762)	
LS MW (SE)	-4,53 (1,509)	-13,11 (1,802)	
95 %-KI	[-7,499; -1,566]	[-16,653; -9,576]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	81/160 (51)	47/134 (35)	LS MD 9,54 [3,070; 16,013]
MW (SD)	-4,53 (25,278)	-13,83 (28,087)	
LS MW (SE)	-6,27 (2,047)	-15,82 (2,590)	
95 %-KI	[-10,292; -2,256]	[-20,897; -10,733]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	-10,42 (17,678)	3,33 (18,257)	LS MD 10,50 [1,707; 19,294]
LS MW (SE)	-8,02 (2,752)	-18,52 (3,544)	
95 %-KI	[-13,416; -2,615]	[-25,469; -11,563]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

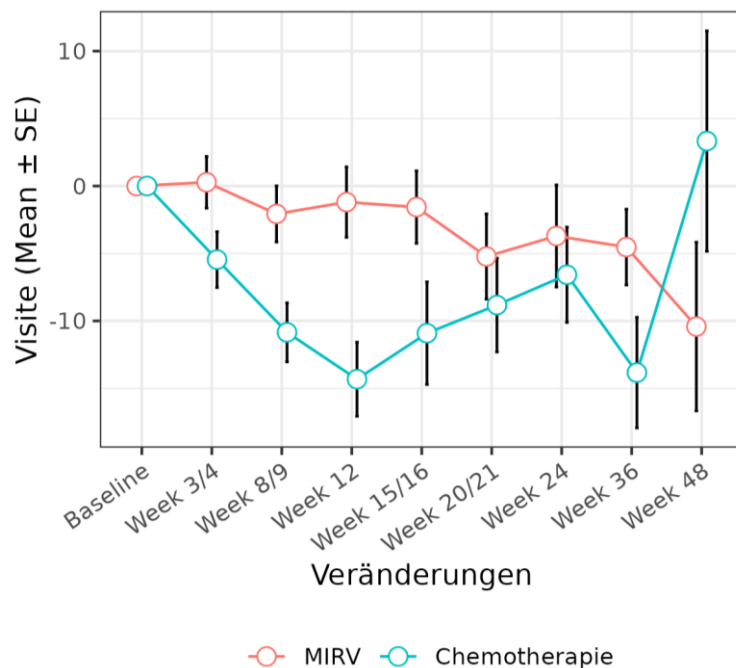


Abbildung 4-35: EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (Rollenfunktion) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: 7,85; 95 %-KI [3,907; 11,786]; $p = 0,0001$; Hedges' g : 0,43; 95 %-KI [0,212; 0,647]).

Tabelle 4-97: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion			
Baseline			
n/N (%)	175/218 (80)	157/207 (76)	-
MW (SD)	72,00 (21,594)	69,96 (23,585)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	79,17 (22,990)	79,17 (10,206)	
Effekt über Studiendauer			
n	175	157	LS MD 4,24 [0,944; 7,533] 0,0117
LS MW (SE)	2,13 (1,147)	-2,11 (1,230)	
95 %-KI	[-0,119; 4,378]	[-4,520; 0,303]	Hedges' g 0,28 [0,060; 0,493]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	119/213 (56)	107/200 (54)	LS MD 3,48 [0,107; 6,848]
MW (SD)	4,76 (17,242)	2,65 (17,193)	
LS MW (SE)	4,53 (1,175)	1,06 (1,258)	
95 %-KI	[2,231; 6,837]	[-1,408; 3,521]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	141/210 (67)	122/188 (65)	LS MD 3,81 [0,507; 7,122]
MW (SD)	1,89 (19,654)	-1,43 (20,986)	
LS MW (SE)	3,47 (1,155)	-0,34 (1,232)	
95 %-KI	[1,206; 5,733]	[-2,760; 2,070]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	96/205 (47)	69/183 (38)	LS MD 4,05 [0,760; 7,341]
MW (SD)	4,08 (19,041)	-2,54 (17,753)	
LS MW (SE)	2,72 (1,148)	-1,33 (1,227)	
95 %-KI	[0,475; 4,974]	[-3,731; 1,079]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	94/199 (47)	53/178 (30)	LS MD 4,29 [0,988; 7,584]
MW (SD)	0,53 (18,566)	3,93 (22,205)	
LS MW (SE)	1,98 (1,148)	-2,31 (1,232)	
95 %-KI	[-0,270; 4,229]	[-4,722; 0,108]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	66/190 (35)	49/165 (30)	LS MD 4,62 [1,274; 7,972]
MW (SD)	0,76 (20,346)	4,93 (18,235)	
LS MW (SE)	0,91 (1,158)	-3,71 (1,258)	
95 %-KI	[-1,355; 3,185]	[-6,173; -1,243]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	37/155 (24)	LS MD 4,86 [1,447; 8,270]
MW (SD)	1,26 (19,706)	1,13 (15,856)	
LS MW (SE)	0,17 (1,173)	-4,69 (1,287)	
95 %-KI	[-2,129; 2,469]	[-7,212; -2,166]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	81/160 (51)	44/134 (33)	LS MD 5,67 [1,889; 9,446]
MW (SD)	-0,31 (20,601)	-4,36 (20,213)	
LS MW (SE)	-2,38 (1,267)	-8,05 (1,453)	
95 %-KI	[-4,869; 0,099]	[-10,900; -5,205]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	2,08 (24,701)	-1,67 (16,029)	LS MD 6,48 [2,146; 10,806]
LS MW (SE)	-4,94 (1,418)	-11,42 (1,694)	
95 %-KI	[-7,718; -2,161]	[-14,735; -8,096]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

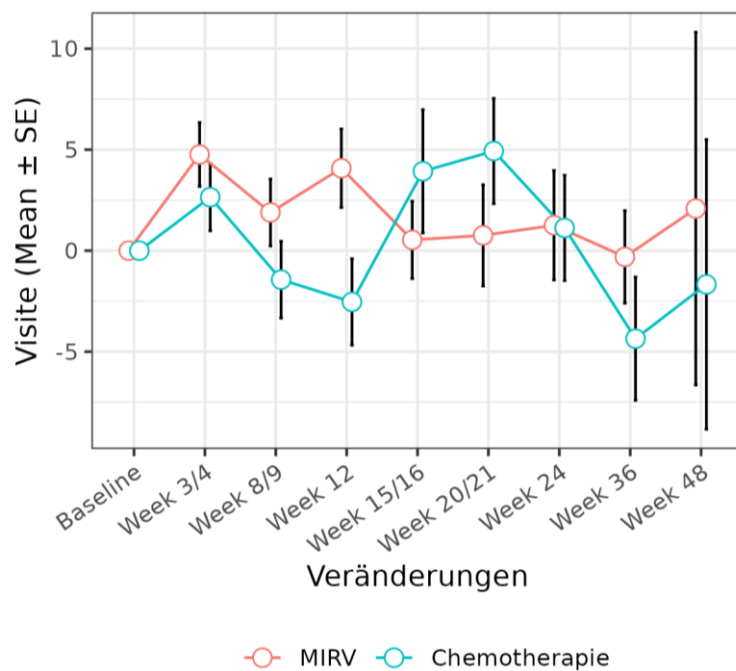


Abbildung 4-36: EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (emotionale Funktion) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: 4,24; 95 %-KI [0,944; 7,533]; $p = 0,0117$; Hedges' g : 0,28; 95 %-KI [0,060; 0,493]).

Tabelle 4-98: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion			
Baseline			
n/N (%)	174/218 (80)	157/207 (76)	-
MW (SD)	81,13 (20,509)	82,06 (19,841)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	78,33 (23,636)	72,22 (8,607)	
Effekt über Studiendauer			
n	174	157	LS MD 2,42 [-0,695; 5,541] 0,1272
LS MW (SE)	-1,22 (1,079)	-3,64 (1,160)	
95 %-KI	[-3,341; 0,906]	[-5,923; -1,358]	Hedges' g 0,17 [-0,048; 0,384]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	118/213 (55)	107/200 (54)	LS MD 1,03 [-2,243; 4,295]
MW (SD)	2,68 (15,092)	-1,09 (16,552)	
LS MW (SE)	0,20 (1,135)	-0,83 (1,215)	
95 %-KI	[-2,033; 2,429]	[-3,216; 1,561]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	141/210 (67)	123/188 (65)	LS MD 1,64 [-1,504; 4,789]
MW (SD)	-1,42 (18,311)	-2,71 (18,028)	
LS MW (SE)	-0,43 (1,095)	-2,07 (1,166)	
95 %-KI	[-2,579; 1,727]	[-4,362; 0,225]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	95/205 (46)	69/183 (38)	LS MD 2,07 [-1,038; 5,186]
MW (SD)	-1,23 (15,612)	-6,28 (17,410)	
LS MW (SE)	-0,86 (1,081)	-2,94 (1,155)	
95 %-KI	[-2,990; 1,263]	[-5,210; -0,666]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	92/199 (46)	53/178 (30)	LS MD 2,51 [-0,618; 5,629]
MW (SD)	-2,54 (16,190)	-1,89 (18,964)	
LS MW (SE)	-1,30 (1,080)	-3,81 (1,164)	
95 %-KI	[-3,426; 0,824]	[-6,095; -1,518]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	65/190 (34)	50/165 (30)	LS MD 3,12 [-0,094; 6,339]
MW (SD)	-0,26 (17,051)	-2,00 (15,664)	
LS MW (SE)	-1,93 (1,100)	-5,05 (1,209)	
95 %-KI	[-4,090; 0,239]	[-7,425; -2,671]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	37/155 (24)	LS MD 3,55 [0,223; 6,885]
MW (SD)	-0,94 (19,452)	-3,15 (17,497)	
LS MW (SE)	-2,36 (1,129)	-5,92 (1,262)	
95 %-KI	[-4,584; -0,142]	[-8,397; -3,437]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	80/160 (50)	46/134 (34)	LS MD 5,03 [1,056; 9,011]
MW (SD)	-1,67 (16,688)	-3,26 (19,443)	
LS MW (SE)	-3,86 (1,306)	-8,90 (1,546)	
95 %-KI	[-6,426; -1,298]	[-11,930; -5,862]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	0,00 (12,599)	-13,33 (7,454)	LS MD 6,51 [1,628; 11,399]
LS MW (SE)	-5,36 (1,567)	-11,88 (1,930)	
95 %-KI	[-8,437; -2,287]	[-15,661; -8,089]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

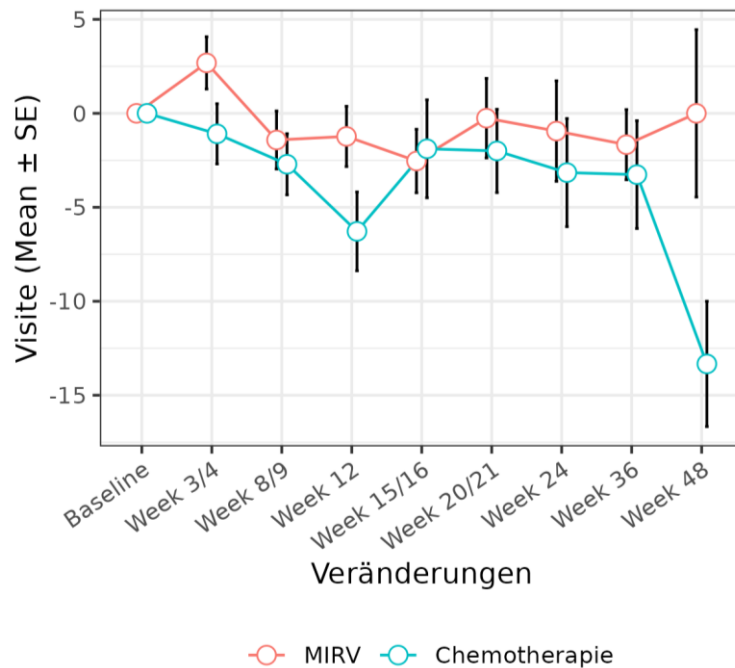


Abbildung 4-37: EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (kognitive Funktion) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-C30 (soziale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-C30 soziale Funktion			
Baseline			
n/N (%)	175/218 (80)	159/207 (77)	-
MW (SD)	71,71 (26,950)	73,06 (27,989)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	86,67 (15,316)	86,11 (16,387)	
Effekt über Studiendauer			
n	175	159	LS MD 6,77 [2,673; 10,869] 0,0013
LS MW (SE)	0,05 (1,424)	-6,73 (1,521)	
95 %-KI	[-2,757; 2,847]	[-9,716; -3,735]	Hedges' g 0,36 [0,139; 0,572]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	120/213 (56)	110/200 (55)	LS MD 5,18 [0,869; 9,494]
MW (SD)	2,22 (20,376)	-1,52 (24,581)	
LS MW (SE)	2,03 (1,503)	-3,15 (1,599)	
95 %-KI	[-0,920; 4,990]	[-6,289; -0,004]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	144/210 (69)	127/188 (68)	LS MD 5,89 [1,750; 10,025]
MW (SD)	3,24 (27,260)	-7,35 (25,167)	
LS MW (SE)	1,15 (1,445)	-4,74 (1,529)	
95 %-KI	[-1,692; 3,994]	[-7,744; -1,729]	
Veränderung zu Woche 12			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	98/205 (48)	71/183 (39)	LS MD 6,38 [2,291; 10,472]
MW (SD)	2,21 (28,280)	-7,98 (21,796)	
LS MW (SE)	0,53 (1,426)	-5,85 (1,513)	
95 %-KI	[-2,274; 3,339]	[-8,825; -2,872]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	96/199 (48)	55/178 (31)	LS MD 6,88 [2,769; 10,982]
MW (SD)	0,00 (24,897)	-4,85 (27,343)	
LS MW (SE)	-0,09 (1,425)	-6,96 (1,526)	
95 %-KI	[-2,890; 2,719]	[-9,962; -3,961]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	67/190 (35)	51/165 (31)	LS MD 7,58 [3,342; 11,821]
MW (SD)	2,24 (25,770)	1,31 (21,303)	
LS MW (SE)	-0,97 (1,456)	-8,55 (1,590)	
95 %-KI	[-3,833; 1,894]	[-11,678; -5,425]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	38/155 (25)	LS MD 8,08 [3,672; 12,480]
MW (SD)	4,40 (24,053)	-5,70 (19,481)	
LS MW (SE)	-1,59 (1,498)	-9,66 (1,666)	
95 %-KI	[-4,534; 1,358]	[-12,937; -6,391]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	80/160 (50)	48/134 (36)	LS MD 9,77 [4,451; 15,089]
MW (SD)	-2,08 (21,111)	-12,50 (32,160)	
LS MW (SE)	-3,71 (1,753)	-13,48 (2,066)	
95 %-KI	[-7,151; -0,267]	[-17,533; -9,425]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	7/140 (5)	5/110 (5)	
MW (SD)	2,38 (24,398)	13,33 (32,059)	LS MD 11,46 [4,872; 18,056]
LS MW (SE)	-5,83 (2,126)	-17,29 (2,601)	
95 %-KI	[-10,001; -1,659]	[-22,396; -12,191]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

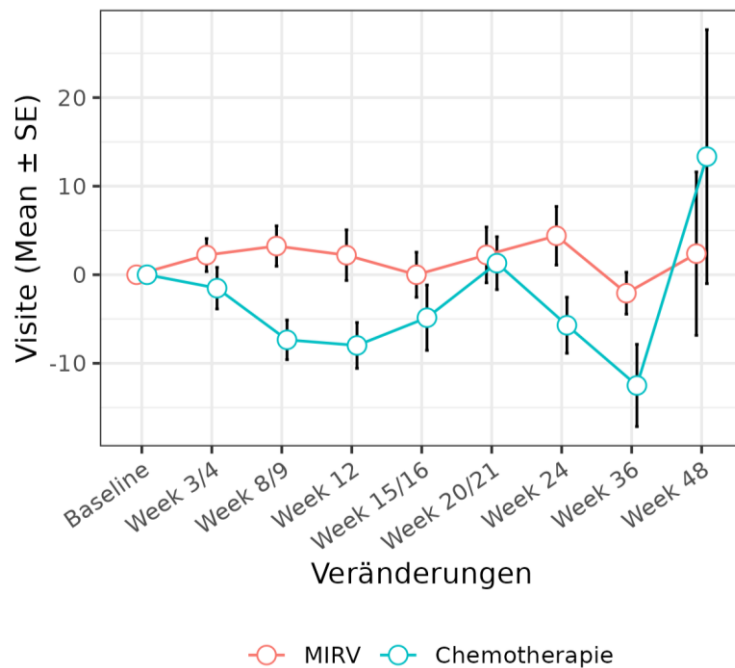


Abbildung 4-38: EORTC QLQ-C30 (soziale Funktion) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-C30 (soziale Funktion) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: 6,77; 95 %-KI [2,673; 10,869]; $p = 0,0013$; Hedges' g : 0,36; 95 %-KI [0,139; 0,572]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.3.2 EORTC QLQ-OV28 (Funktionskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Operationalisierung von EORTC QLQ-OV28 (Funktionskalen)

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Der Endpunkt EORTC-QLQ-OV28 war ein patientenberichteter, sekundärer Endpunkt der MIRASOL. Der EORTC QLQ-OV28 ist ein krankheitsspezifisches Modul des QLQ-C30, das für Patientinnen mit lokalem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entwickelt wurde, die eine chirurgische Behandlung mit oder ohne Chemotherapie erhalten. Der Fragebogen besteht aus 28 Items.</p> <p>Die in der Studie erhobenen Skalen zur Lebensqualität umfassten die Funktionskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einstellung bez. Krankheit/Behandlung • Sexualität <p>Gemäß dem EORTC-Framework werden die Fragen mit 1 ("überhaupt nicht") bis 4 ("sehr viel") bewertet. Der Erinnerungszeitraum für die ersten 24 Fragen ist "in der letzten Woche". Für die letzten 4 (Sexualität) beträgt der Erinnerungszeitraum "während der letzten 4 Wochen". Alle Domain-Scores werden in einen Bereich von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Skalenwert der Funktionskalen eine Verbesserung des Patientenergebnisses indiziert.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde die ITT-Population verwendet. Die Rücklaufdaten wurden limitiert auf randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden.</p> <p>Folgende Analysen werden jeweils für die einzelnen Skalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücklaufdaten • MMRM-Analysen • Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des zulassungsrelevanten Datenschnitts. <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening • Tag eins eines jeden Zyklus bis zur 24. Woche und dann etwa alle 12 Wochen (± 3 Wochen) zum Zeitpunkt der Tumorbeurteilung, bis zur Dokumentation der Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie • Behandlungsende (Bei Therapieabbruch innerhalb von sieben Tagen) • Follow-up-Erhebungen alle 3 ± 1 Monate nach Behandlungsende ohne Progression oder neuer Krebstherapie <p>Es ist wichtig zu beachten, dass der Arm des Prüfpräparats, MIRV, eine Zykluslänge von drei Wochen hat, aber alle Chemotherapie-Arme eine Länge von vier Wochen haben (mit Ausnahme der Untergruppe, die 1,25 mg Topotecan erhält, die ebenfalls eine dreiwöchige Zykluslänge hatte).</p> <p><u>Statistische Methoden:</u></p> <p>Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p> <p>Die Analysen basieren auf dem in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Modell.</p> <p>Die Berechnung des LS MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p>

	<p>Die graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufs erfolgt hingegen auf Basis der Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline und der zugehörigen Standardabweichung.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Die Definition des Endpunktes erfolgte analog zu MIRASOL.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 1 (MIRV) und Arm 2 (Chemotherapie: Topotecan, Dosierungsschema 1,25 mg/m² Topotecan an Tag eins bis fünf eines dreiwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Innerhalb von 14 Tagen vor Beginn des ersten Zyklus) • Tag eins von Zyklus eins • Alle neun Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression (gemäß BICR) • Behandlungsende <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Arm 2 (Chemotherapie: PLD, Paclitaxel und Topotecan, Dosierungsschema 4 mg/m² Topotecan an den Tagen eins, acht, 15 eines vierwöchigen Zyklus)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Innerhalb von 14 Tagen vor Beginn von Zyklus eins Tag 19) • Tag eins von Zyklus eins • Alle acht Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression (gemäß BICR) • Behandlungsende <p>Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wird für die Ableitung des Zusatznutzens für diese Endpunkte die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und in einem zeitlichen Verlauf mittels eines MMRM dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl von Visiten, die zwischen den Studienarmen in der FORWARD 1 vergleichbar sind, werden die Analysen für die Studie FORWARD 1 sowie die Meta-Analyse nur ergänzend dargestellt (siehe Anhang 4-H). Die statistischen Analysen wurden dabei analog zur Studie MIRASOL durchgeführt, wobei als Basis der Analyse die relevante Biomarker-Population für die FORWARD 1 verwendet wurde und als Stratifizierungsvariablen die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt genutzt wurde.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-OV28 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüffärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-OV28 (Funktionsskalen) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

EORTC QLQ-OV28 (Funktionsskalen): MMRM-Analysen

4.3.1.3.3.2.1 Studie MIRASOL

Tabelle 4-102: Rücklaufzeiten des EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Rücklaufzeiten		
EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit/Behandlung		
Baseline	169/218 (78 %)	156/207 (75 %)
Woche 3/4	113/213 (53 %)	102/200 (51 %)
Woche 8/9	139/210 (66 %)	122/188 (65 %)
Woche 12	92/205 (45 %)	70/183 (38 %)
Woche 15/16	91/199 (46 %)	53/178 (30 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV n/N (%)	Chemotherapie n/N (%)
Woche 20/21	64/190 (34 %)	50/165 (30 %)
Woche 24	54/184 (29 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	81/160 (51 %)	47/134 (35 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
EORTC QLQ-OV28 Sexualität		
Baseline	169/218 (78 %)	153/207 (74 %)
Woche 3/4	115/213 (54 %)	102/200 (51 %)
Woche 8/9	134/210 (64 %)	120/188 (64 %)
Woche 12	90/205 (44 %)	70/183 (38 %)
Woche 15/16	92/199 (46 %)	51/178 (29 %)
Woche 20/21	64/190 (34 %)	50/165 (30 %)
Woche 24	53/184 (29 %)	37/155 (24 %)
Woche 36	79/160 (49 %)	45/134 (34 %)
Woche 48	8/140 (6 %)	5/110 (5 %)
Analysepopulation: ITT		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023		
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.		
N: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben und in der Studie sind und zu Baseline behandelt wurden; n: randomisierte Patientinnen der Gesamtpopulation, die zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben		
Quelle: [9]		

Die Rücklaufquoten müssen unter Berücksichtigung der Schwere der Therapiesituation sowie der in Modul 3 Abschnitt 3.2 beschriebenen schlechten Prognose der Patientinnen im Anwendungsgebiet interpretiert werden.

Tabelle 4-103: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (Einstellung bez. Krankheit/Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit/Behandlung			
Baseline			
n/N (%)	169/218 (78)	156/207 (75)	-
MW (SD)	47,04 (26,171)	48,50 (27,712)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	73,33 (26,810)	62,96 (28,689)	
Effekt über Studiendauer			
n	169	156	LS MD 8,93 [4,872; 12,990] < 0,0001
LS MW (SE)	5,88 (1,394)	-3,05 (1,519)	
95 %-KI	[3,139; 8,624]	[-6,037; -0,062]	Hedges' g 0,48 [0,260; 0,702]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	113/213 (53)	102/200 (51)	LS MD 7,14 [2,656; 11,627]
MW (SD)	8,16 (21,911)	-0,22 (20,204)	
LS MW (SE)	6,81 (1,552)	-0,34 (1,673)	
95 %-KI	[3,756; 9,855]	[-3,622; 2,951]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	139/210 (66)	122/188 (65)	LS MD 7,92 [3,774; 12,069]
MW (SD)	7,27 (25,580)	-2,37 (24,294)	
LS MW (SE)	6,40 (1,442)	-1,52 (1,539)	
95 %-KI	[3,567; 9,239]	[-4,546; 1,508]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	92/205 (45)	70/183 (38)	LS MD 8,47 [4,420; 12,515]
MW (SD)	10,57 (24,210)	-3,17 (18,060)	
LS MW (SE)	6,12 (1,402)	-2,35 (1,505)	
95 %-KI	[3,363; 8,879]	[-5,308; 0,615]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	91/199 (46)	53/178 (30)	LS MD 9,01 [4,944; 13,084]
MW (SD)	8,36 (24,363)	-2,31 (18,407)	
LS MW (SE)	5,84 (1,395)	-3,17 (1,525)	
95 %-KI	[3,094; 8,584]	[-6,174; -0,175]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	64/190 (34)	50/165 (30)	LS MD 9,79 [5,484; 14,103]
MW (SD)	7,20 (21,338)	-5,78 (21,442)	
LS MW (SE)	5,44 (1,444)	-4,36 (1,640)	
95 %-KI	[2,595; 8,276]	[-7,582; -1,134]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	54/184 (29)	37/155 (24)	LS MD 10,34 [5,735; 14,944]
MW (SD)	8,85 (25,206)	-6,61 (20,194)	
LS MW (SE)	5,15 (1,516)	-5,19 (1,773)	
95 %-KI	[2,173; 8,134]	[-8,669; -1,703]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	81/160 (51)	47/134 (35)	LS MD 12,21 [6,055; 18,368]
MW (SD)	6,79 (24,907)	-9,46 (27,703)	
LS MW (SE)	4,19 (1,938)	-8,03 (2,434)	
95 %-KI	[0,382; 7,991]	[-12,802; -3,248]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	18,06 (31,949)	-4,44 (25,580)	LS MD 14,08 [5,927; 22,240]
LS MW (SE)	3,22 (2,518)	-10,86 (3,257)	
95 %-KI	[-1,721; 8,159]	[-17,256; -4,473]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

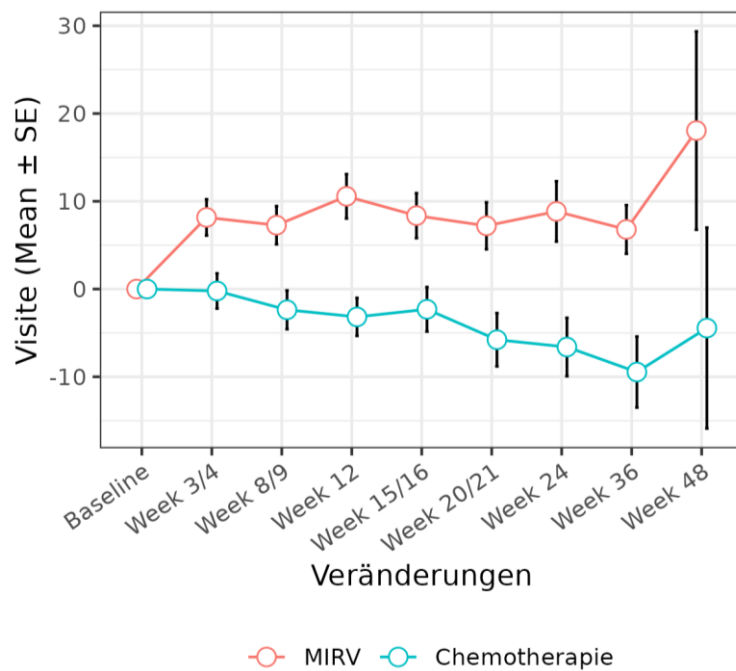


Abbildung 4-39: EORTC QLQ-OV28 (Einstellung bez. Krankheit/Behandlung) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (Einstellung bez. Krankheit/Behandlung) ein statistisch signifikanter Vorteil im Effekt über die Studiendauer zugunsten von MIRV (LS MD: 8,93; 95 %-KI [4,872; 12,990]; $p < 0,0001$; Hedges' g : 0,48; 95 %-KI [0,260; 0,702]).

Tabelle 4-104: Ergebnisse der MMRM-Analyse des EORTC QLQ-OV28 (Sexualität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
EORTC QLQ-OV28 Sexualität			
Baseline			
n/N (%)	169/218 (78)	153/207 (74)	-
MW (SD)	9,96 (19,208)	13,18 (21,430)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	10/140 (7)	6/110 (5)	-
MW (SD)	7,50 (15,933)	4,17 (10,206)	
Effekt über Studiendauer			
n	169	153	LS MD 0,10 [-2,225; 2,426] 0,9321
LS MW (SE)	-2,96 (0,794)	-3,06 (0,874)	
95 %-KI	[-4,526; -1,398]	[-4,782; -1,343]	Hedges' g 0,01 [-0,209; 0,228]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	115/213 (54)	102/200 (51)	LS MD 0,65 [-1,955; 3,260]
MW (SD)	-1,30 (13,134)	-1,88 (15,464)	
LS MW (SE)	-1,62 (0,899)	-2,27 (0,975)	
95 %-KI	[-3,387; 0,148]	[-4,188; -0,356]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	134/210 (64)	120/188 (64)	LS MD 0,41 [-1,980; 2,801]
MW (SD)	-2,30 (12,861)	-3,75 (20,293)	
LS MW (SE)	-2,21 (0,827)	-2,62 (0,890)	
95 %-KI	[-3,834; -0,582]	[-4,369; -0,869]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	90/205 (44)	70/183 (38)	LS MD 0,24 [-2,081; 2,564]
MW (SD)	-2,13 (16,074)	-1,19 (14,137)	
LS MW (SE)	-2,62 (0,800)	-2,86 (0,867)	
95 %-KI	[-4,194; -1,046]	[-4,568; -1,155]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	92/199 (46)	51/178 (29)	LS MD 0,07 [-2,261; 2,405]
MW (SD)	-2,72 (12,605)	-3,59 (17,737)	
LS MW (SE)	-3,03 (0,795)	-3,10 (0,878)	
95 %-KI	[-4,597; -1,467]	[-4,832; -1,376]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	64/190 (34)	50/165 (30)	LS MD -0,17 [-2,647; 2,308]
MW (SD)	-2,73 (11,976)	-8,50 (23,479)	
LS MW (SE)	-3,62 (0,827)	-3,45 (0,949)	
95 %-KI	[-5,248; -1,993]	[-5,317; -1,585]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/184 (29)	37/155 (24)	LS MD -0,34 [-2,998; 2,319]
MW (SD)	-5,66 (14,132)	-2,93 (10,797)	
LS MW (SE)	-4,03 (0,875)	-3,69 (1,031)	
95 %-KI	[-5,753; -2,313]	[-5,719; -1,668]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	79/160 (49)	45/134 (34)	LS MD -0,92 [-4,532; 2,692]
MW (SD)	-4,11 (12,293)	-3,33 (17,979)	
LS MW (SE)	-5,45 (1,147)	-4,53 (1,438)	
95 %-KI	[-7,698; -3,194]	[-7,348; -1,704]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
N	227	226	
n/N (%)	8/140 (6)	5/110 (5)	
MW (SD)	-3,12 (8,839)	-11,67 (21,731)	LS MD -1,50
LS MW (SE)	-6,86 (1,514)	-5,36 (1,941)	[-6,332; 3,331]
95 %-KI	[-9,830; -3,888]	[-9,166; -1,550]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

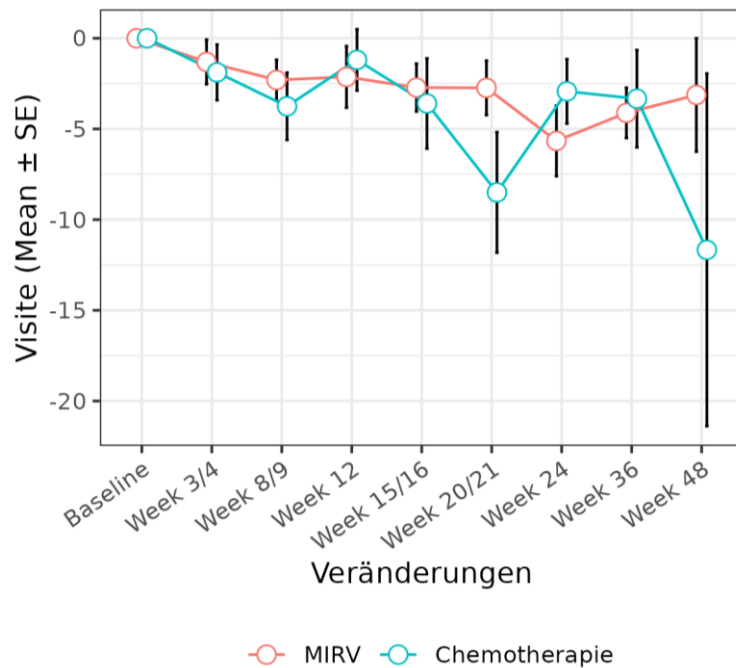


Abbildung 4-40: EORTC QLQ-OV28 (Sexualität) Veränderung der Mittelwerte im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL

Für die Studie MIRASOL zeigt sich für den EORTC QLQ-OV28 (Sexualität) kein statistisch signifikanter Effekt über die Studiendauer.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Patientinnen im Indikationsgebiet verfügen über eine eingeschränkte Lebensqualität und oft hohe Symptomlast zu Beginn der Therapie, häufig aufgrund persistierender Nebenwirkungen vorheriger chemotherapeutischer Behandlungen. Die S3-Leitlinie betont im platinresistenten Therapie-Setting die Symptomkontrolle und den Erhalt der Lebensqualität als zentrale Therapieziele. MIRV erfüllt diese, indem es eine im Vergleich zur Chemotherapie spürbar geringere Symptomlast bewirkt und zu einer signifikant höheren Lebensqualität beiträgt, etwa durch eine Verbesserung der emotionalen-, physischen-, sozialen- und Rollenfunktion sowie der verbesserten Einstellung bez. Krankheit/Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.4 Sicherheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
MIRASOL	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als schädliche, pathologische oder ungewollte Veränderung der anatomischen, physiologischen oder Stoffwechselfunktion, die durch körperliche Anzeichen, Symptome oder Laborveränderungen gekennzeichnet war, unabhängig davon, in welcher Studienphase diese auftrat oder ob ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament bestand. Eine Krankheitsprogression wurde nicht als UE gewertet, außer sie wurde vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend eingeschätzt. Ein auftretendes UE wurde der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung zugerechnet. Der Schweregrad der UE wurde anhand der National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien in der Version 5.0 vom 27. November 2017 bestimmt. Als „schwere UE“ wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 bezeichnet.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war jedes UE, das unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation zu einem der folgenden Ereignisse führte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod • Lebensbedrohliches Ereignis • Erfordert stationäre Aufnahme ins Krankenhaus • Erfordert Verlängerung eines bereits bestehenden Krankenhausaufenthalts • Eine andauernde oder bedeutende Behinderung oder substanzielle Störung der Fähigkeit, Alltagstätigkeiten auszuführen • Angeborene Anomalie oder Geburtsdefekt • Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führten und nicht lebensbedrohlich waren, konnten unter Umständen als SUE gewertet werden, wenn sie nach medizinischer Einschätzung die Patientin gefährdeten und eine medizinische oder chirurgische Intervention erforderten, um die oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>Als „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ wurden all jene Behandlungsabbrüche bezeichnet, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) waren unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (treatment emergent adverse events, TEAE), die einer der folgenden Gruppenbezeichnungen angehörten: „Augenerkrankungen“, „Pneumonitis“ oder „Periphere Neuropathie“. Allgemein wurden TEAE definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung oder dem Start einer neuen Antikrebsbehandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. UESI waren anhand der enthaltenen PT definiert.</p> <p>Das UESI „Augenerkrankungen“ entspricht dem SOC „Augenerkrankungen“.</p> <p>Das UESI „Periphere Neuropathie“ enthält die PT „Hypoästhesie“, „Periphere Neuropathie“, „Neurotoxizität“, „Parästhesie“, „Periphere motorische Neuropathie“, „Periphere sensomotorische Neuropathie“, „Periphere sensorische Neuropathie“ und „Polyneuropathie“.</p> <p>Das UESI „Pneumonitis“ beinhaltet folgende PT: „Interstitielle Lungenerkrankung“, „Organisierende Pneumonie“, „Pneumonitis“, „Lungenfibrose“ und „Respiratorische</p>

Insuffizienz“.

Die UE wurden für die Sicherheitspopulation erhoben. Die Sicherheitspopulation war definiert als alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 24.0 kodiert und bezogen auf SOC und PT dargestellt. Im Dossier werden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur diejenigen SOC und PT mit signifikantem p-Wert dargestellt. Eine vollständige Auflistung der SOC und PT befindet sich im Anhang 4-I.

Als primäre Analysen wurden aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen jeweils Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Wenn aufgrund von fehlenden Ereignissen in einem Behandlungsarm keine Ereigniszeitanalyse berechnet werden konnte, wurde eine binäre Analyse durchgeführt und das relative Risiko (RR), sowie im Falle der UE nach SOC und PT auch das Odds Ratio (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) angegeben.

Folgende Analysen werden dargestellt:

- Gesamtraten
 - Zeit bis zum ersten UE
 - Zeit bis zum ersten schweren UE
 - Zeit bis zum ersten SUE
 - Zeit bis zum UE, das zum Tod führt
 - Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE
 - Jeweils für die UESI „Augenerkrankungen“, „Pneumonitis“ und „Periphere Neuropathie“:
 - Zeit bis zum ersten UESI
 - Zeit bis zum ersten schweren UESI
 - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI
- UE nach SOC und PT (nur bei signifikantem p-Wert)
 - Zeit bis zum ersten häufigen UE ($\geq 10\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm)
 - Zeit bis zum ersten häufigen schweren UE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm)
 - Zeit bis zum ersten häufigen SUE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm)
 - Zeit bis zum UE, das zum Tod führt (mindestens eine Patientin in einem Behandlungsarm)
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE: deskriptive Analyse (mindestens eine Patientin in einem Behandlungsarm)
- Anhang 4-J: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 liegen unter Anhang 4-J und bestätigen die Ergebnisse des Zulassungsrelevanten Datenschnitts.

Statistische Methoden:

Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.

	<p>Das Hazard-Ratio (HR) basiert auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, der p-Wert des HR basiert auf einem Log-Rank-Test und das KI des Medians basiert auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Wenn aufgrund einer nicht-berechenbaren Ereigniszeitanalyse eine binäre Analyse durchgeführt wurde, basieren RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen. Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert.</p> <p>Die Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT wurden deskriptiv dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>
FORWARD 1	<p>Die UE und SUE wurden analog zur Studie MIRASOL definiert.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde anhand der CTCAE-Kriterien in der Version 4.03 bestimmt. Als „schwere UE“ wurden UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 bezeichnet.</p> <p>Die UE wurden gemäß MedDRA Version 21.0 kodiert und bezogen auf die SOC und PT dargestellt.</p> <p>Die UE wurden in der FORWARD 1-Studie anhand der relevanten Biomarker-Population erhoben.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p><u>Statistische Methoden:</u> Die statistischen Analysen wurden analog zur Studie MIRASOL durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten wie prädefiniert. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt.</p>
Meta-Analyse	<p>Definition des Endpunktes analog zu MIRASOL.</p> <p>Als Basis der Analyse wurde für die Studie MIRASOL die ITT-Population und für die Studie FORWARD 1 die relevante Biomarker-Population verwendet.</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt: siehe MIRASOL</p> <p><u>Statistische Methoden:</u> Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analysen wurden die statistischen Methoden der Studie MIRASOL verwendet. Stratifizierungsvariablen waren die Anzahl vorheriger Therapien und die Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie die Ursprungsstudie.</p> <p>Eine ausführliche Beschreibung der Methodik findet sich in Abschnitt 4.2.5.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MIRASOL	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
FORWARD 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, parallelkontrollierte, multizentrische klinische Studien. Somit waren Patientinnen, Prüffärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Bei der Sicherheit ist aufgrund von objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamtraten UE

Studie MIRASOL

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	MIRV			Chemotherapie		
	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]
Zeit bis zum ersten UE	218	210 (96)	0,57 [0,286; 0,857]	207	194 (94)	1,00 [0,857; 1,143]
Zeit bis zum ersten schweren UE	218	93 (43)	31,86 [21,143; 47,714]	207	112 (54)	14,14 [9,714; 17,714]
Zeit bis zum ersten SUE	218	55 (25)	NA [59,857; NA]	207	68 (33)	33,71 [28,571; NA]
Zeit bis zum UE, das zum Tod führt	218	4 (2)	NA [NA; NA]	207	5 (2)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	218	22 (10)	NA [73,857; NA]	207	33 (16)	79,14 [55,286; NA]
Analysepopulation: Safety						
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023						
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt						
NA bei Perzentilen: nicht erreicht						
Quelle: [9]						

Tabelle 4-108: Vergleich der Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	MIRV vs. Chemotherapie	
Endpunkt	HR [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten UE	1,06 [0,869; 1,298]	0,5581
Zeit bis zum ersten schweren UE	0,54 [0,408; 0,721]	< 0,0001
Zeit bis zum ersten SUE	0,55 [0,384; 0,802]	0,0016
Zeit bis zum UE, das zum Tod führt	0,72 [0,191; 2,739]	0,6330
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	0,40 [0,225; 0,717]	0,0016
Analysepopulation: Safety		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023		
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt		
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).		
NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.		
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV		
Quelle: [9]		

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Gesamtraten UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	MIRV			Chemotherapie		
Endpunkt	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]
Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“	218	124 (57)	10,14 [8,143; 13,714]	207	18 (9)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“	218	31 (14)	NA [NA; NA]	207	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“	218	2 (1)	NA [NA; NA]	207	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“	218	81 (37)	NA [19,143; NA]	207	47 (23)	NA [24,286; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“	218	8 (4)	NA [NA; NA]	207	8 (4)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“	218	1 (0,5)	NA [NA; NA]	207	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“	218	26 (12)	NA [56,714; NA]	207	1 (0,5)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“	218	3 (1)	NA [NA; NA]	207	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“	218	4 (2)	NA [NA; NA]	207	0 (0)	NA [NA; NA]
Analysepopulation: Safety						
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023						
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt						
NA bei Perzentilen: nicht erreicht						
Quelle: [9]						

Tabelle 4-110: Vergleich der Gesamtraten UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL Endpunkt	MIRV vs. Chemotherapie	
	HR [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“	7,41 [4,496; 12,221]	< 0,0001
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen"*	RR [95 %-KI] 8,50 [3,068; 23,548]	< 0,0001
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen"*	RR [95 %-KI] 1,45 [0,414; 5,057]	0,5631
Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“	1,43 [0,991; 2,051]	0,0531
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“	0,57 [0,205; 1,594]	0,2851
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie"*	RR [95 %-KI] 1,22 [0,332; 4,451]	0,7680
Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“	12,37 [1,646; 92,881]	0,0004
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Pneumonitis"*	RR [95 %-KI] 1,69 [0,503; 5,700]	0,3951
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Pneumonitis"*	RR [95 %-KI] 1,93 [0,590; 6,331]	0,2763
*Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.		
Analysepopulation: Safety		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023		
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt		

MIRASOL Endpunkt	MIRV vs. Chemotherapie	
	HR [95 %-KI]	p-Wert
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). RR sowie dessen KI und p-Wert basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen. NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert. Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein RR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Quelle: [9]		

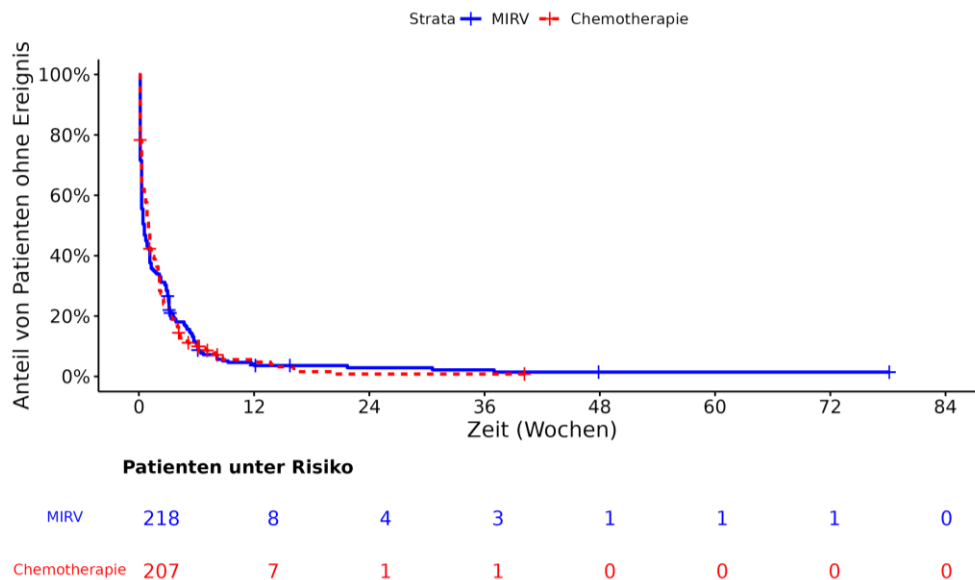


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE - Studie MIRASOL (Safety-Population)

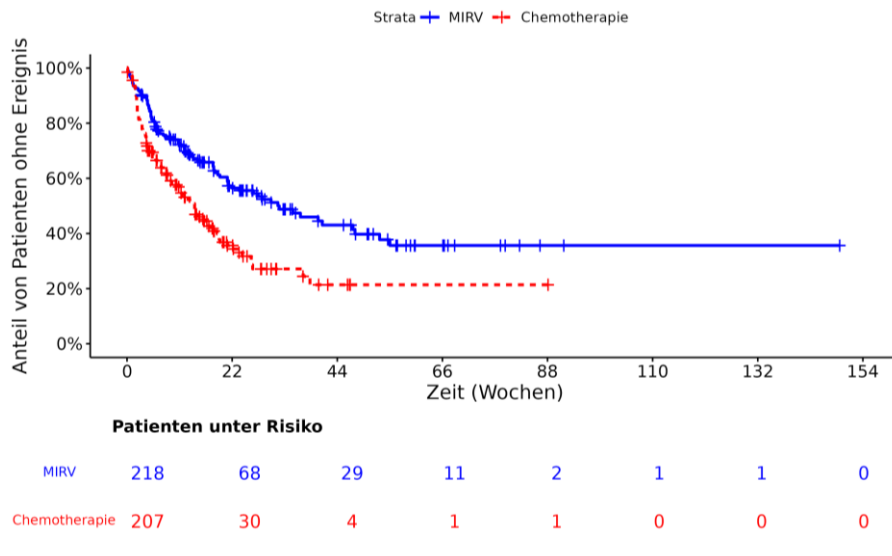


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE - Studie MIRASOL (Safety-Population)

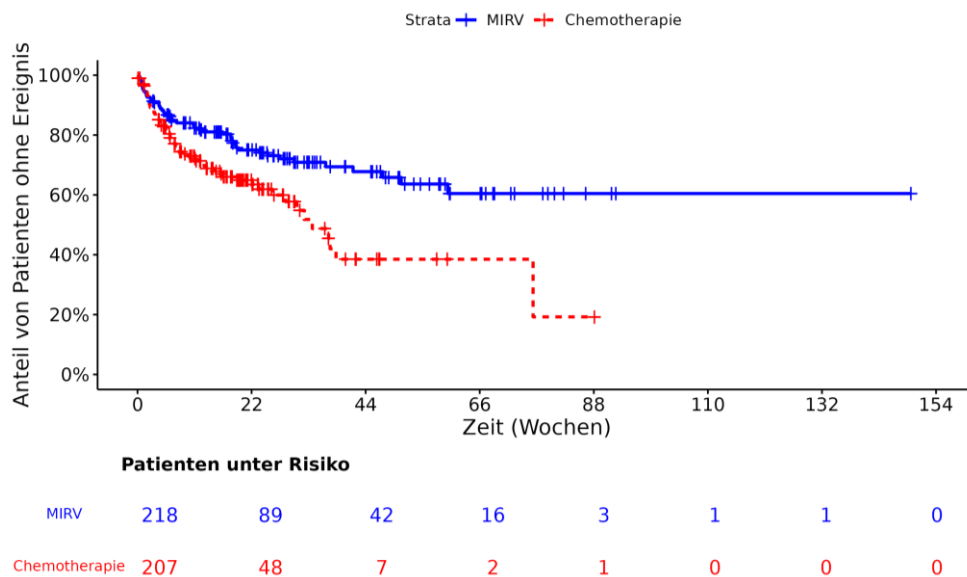


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE - Studie MIRASOL (Safety-Population)

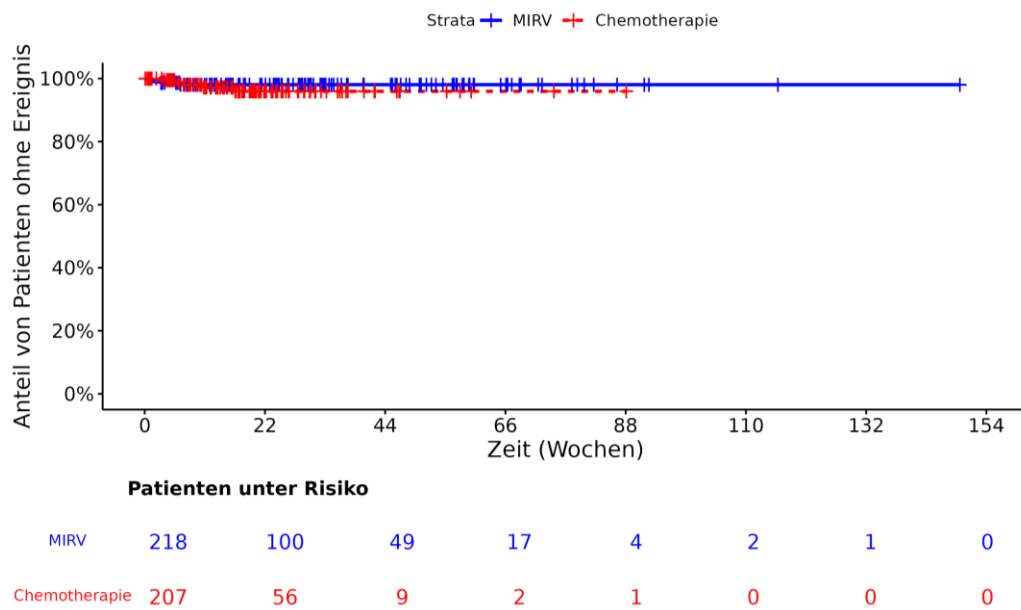


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt - Studie MIRASOL (Safety-Population)

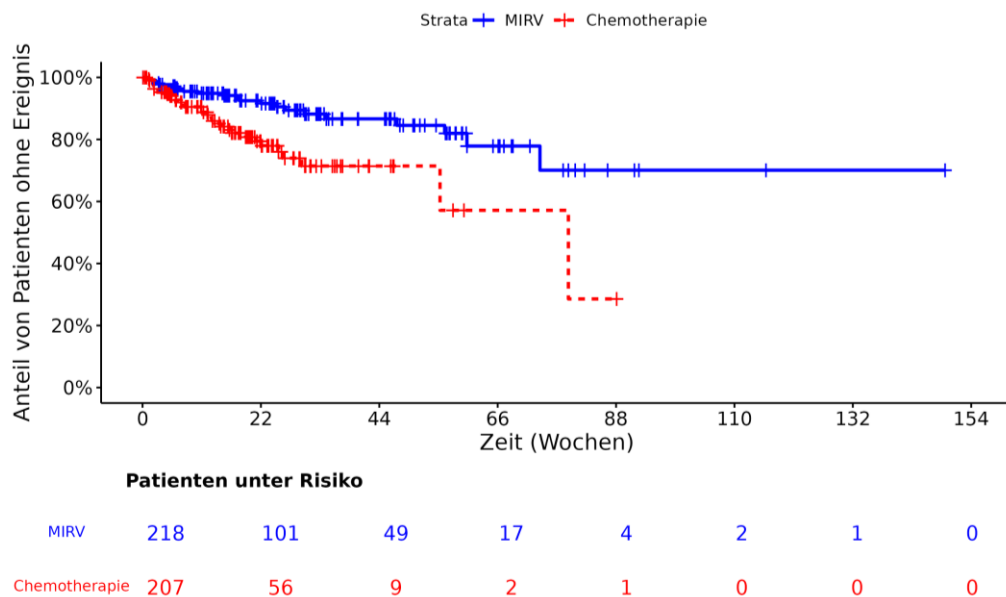


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Studie MIRASOL (Safety-Population)

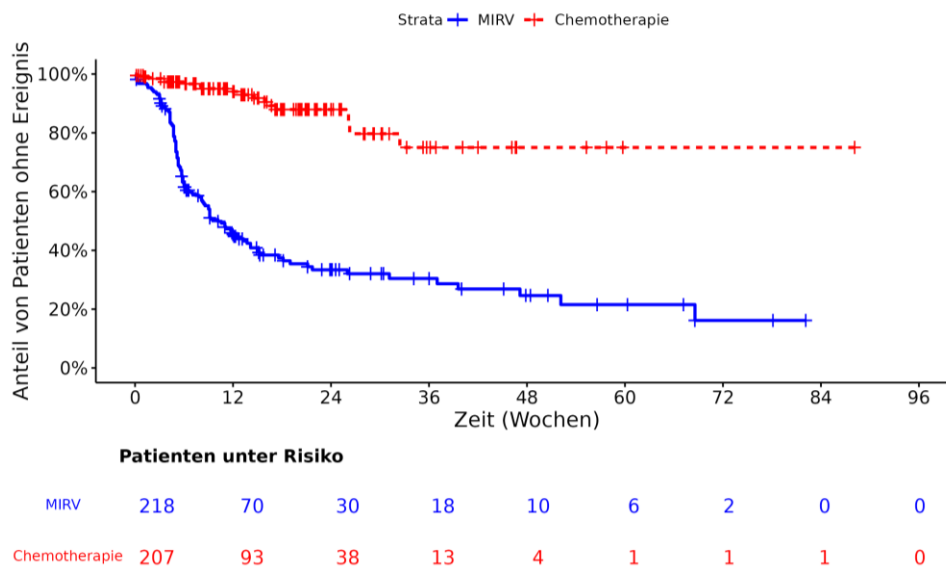


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

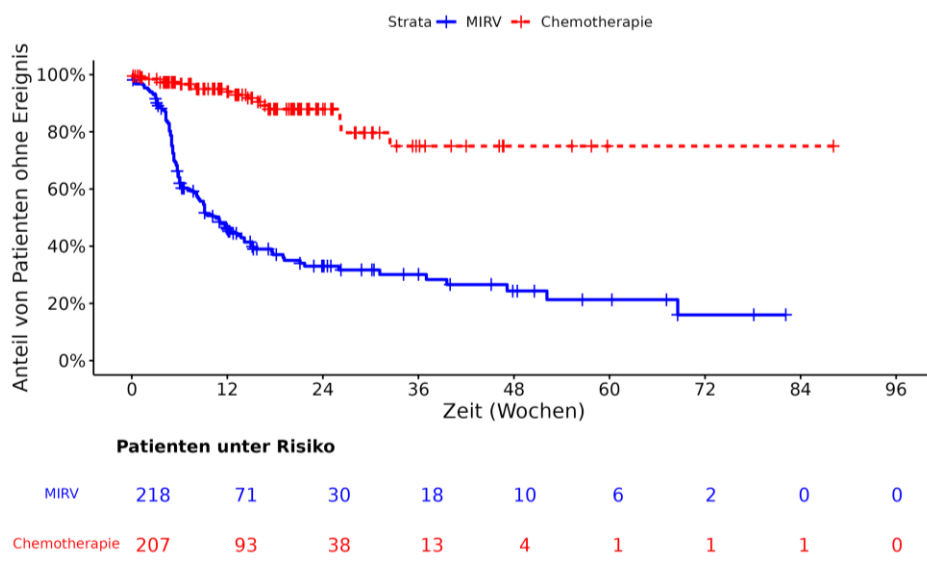


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

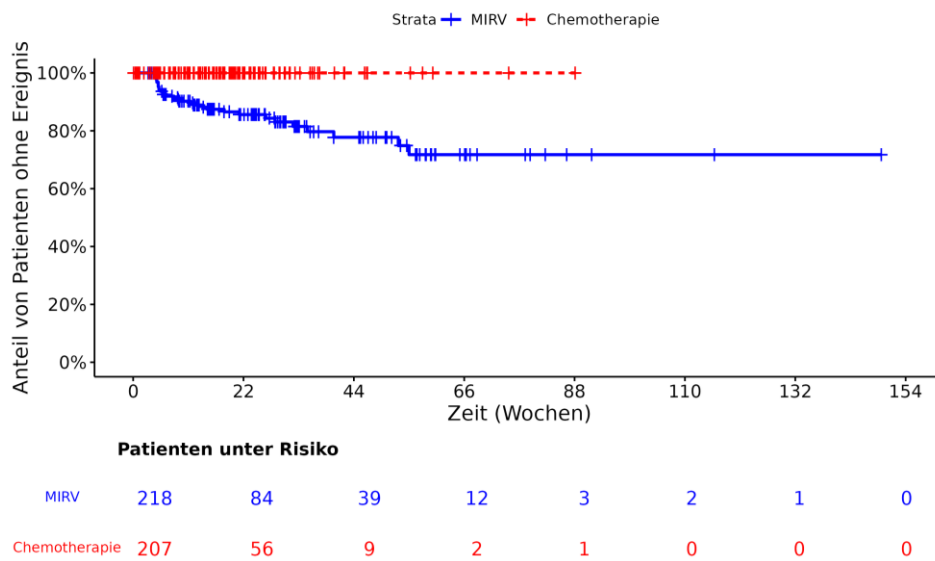


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

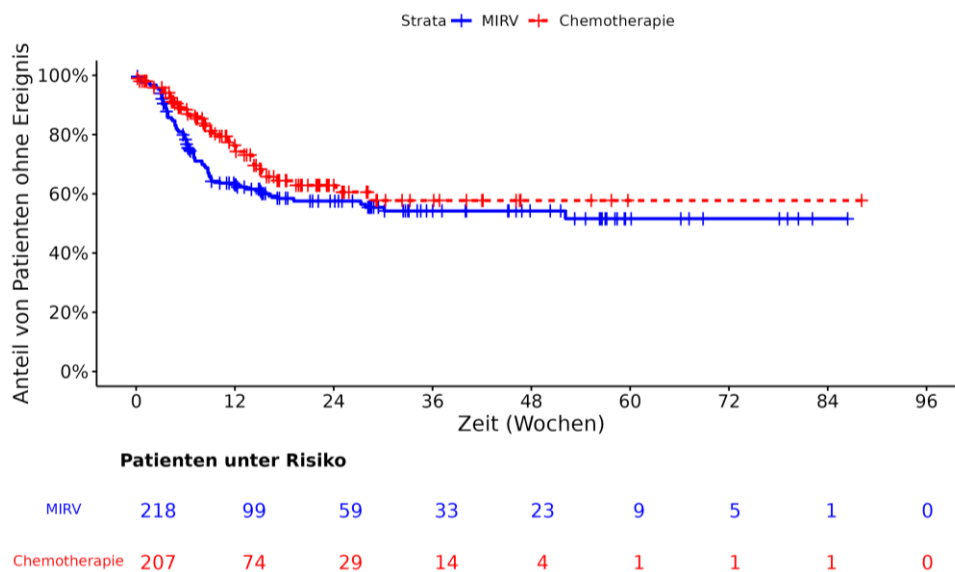


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

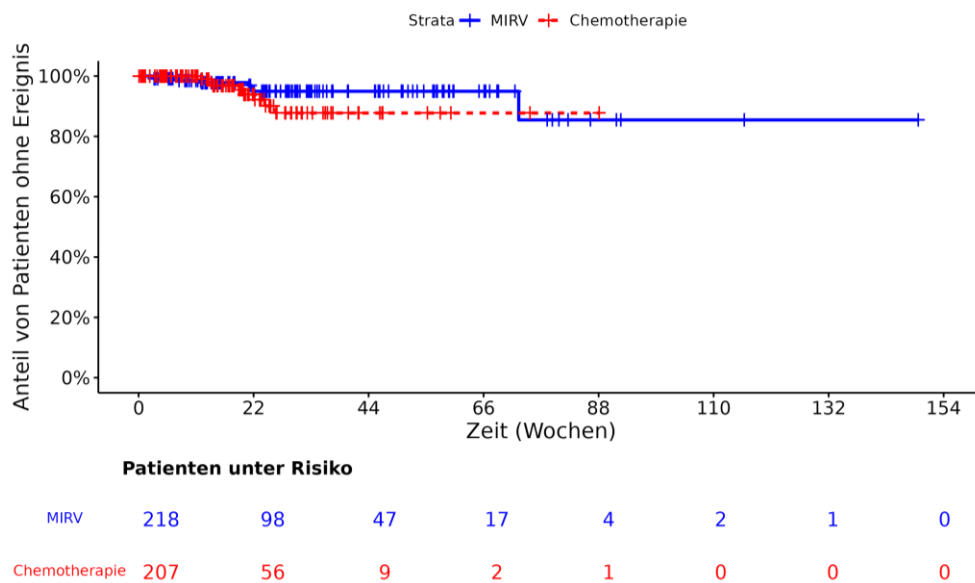


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

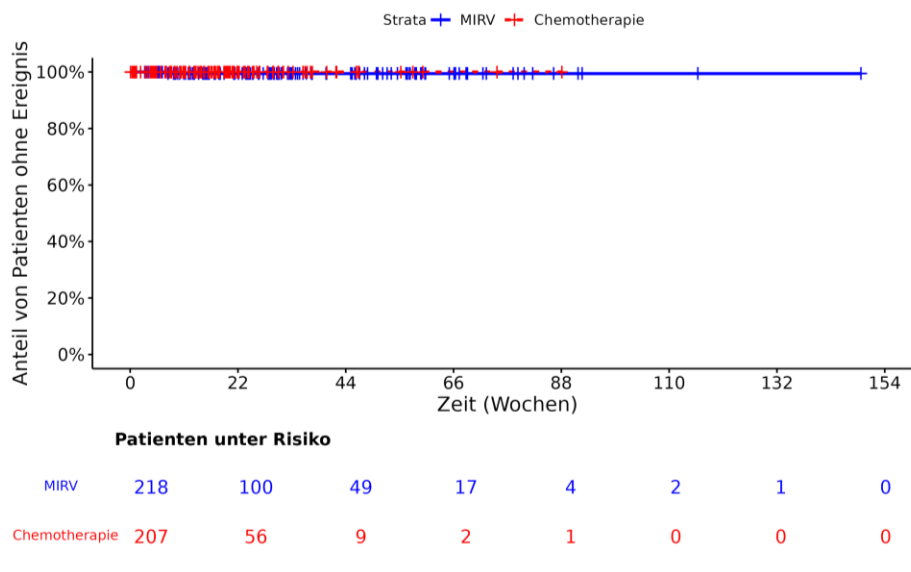


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

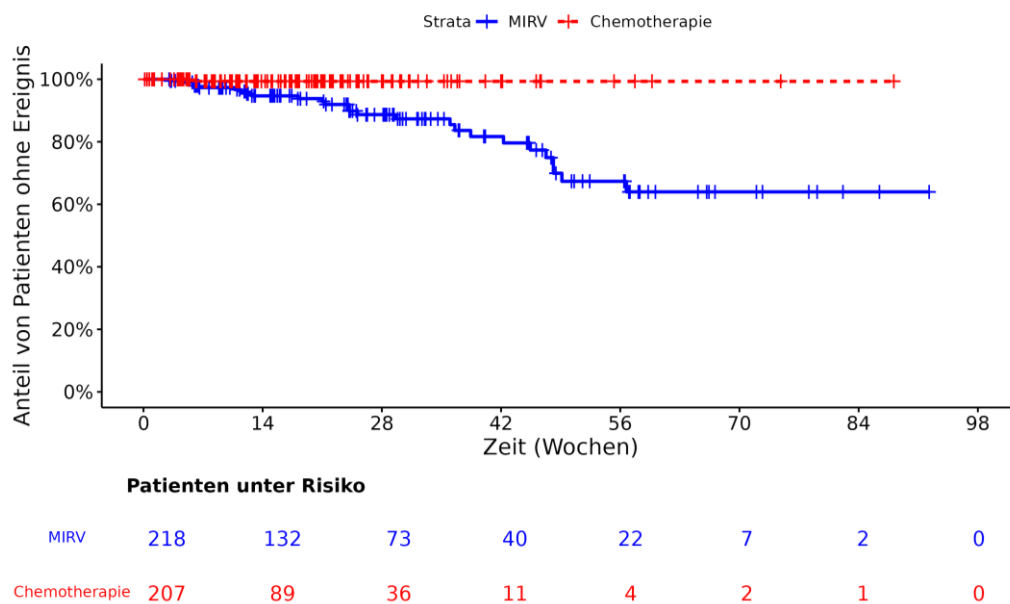


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

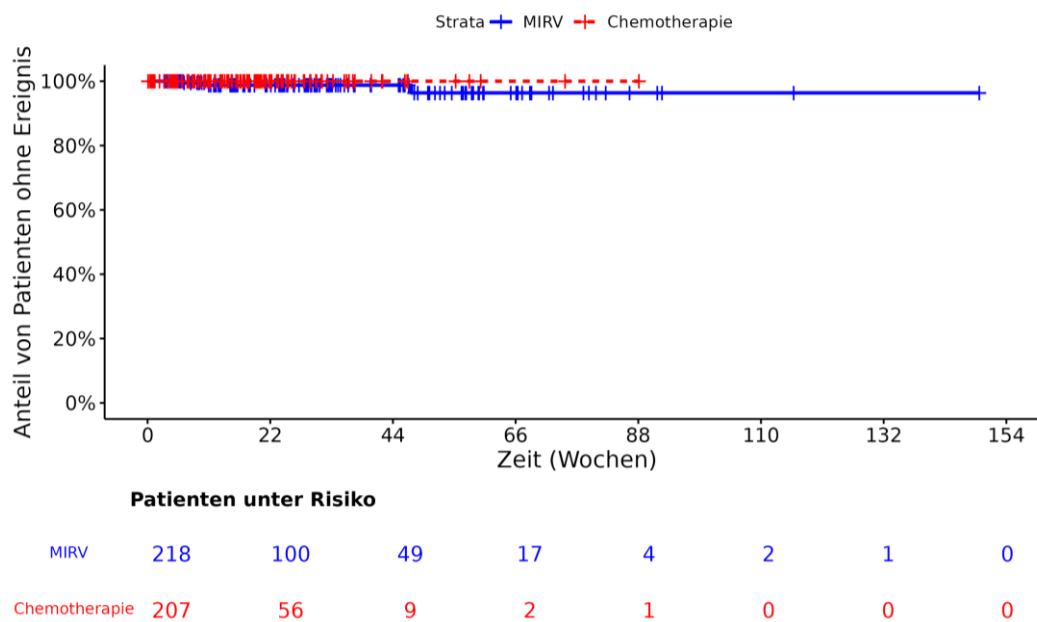


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

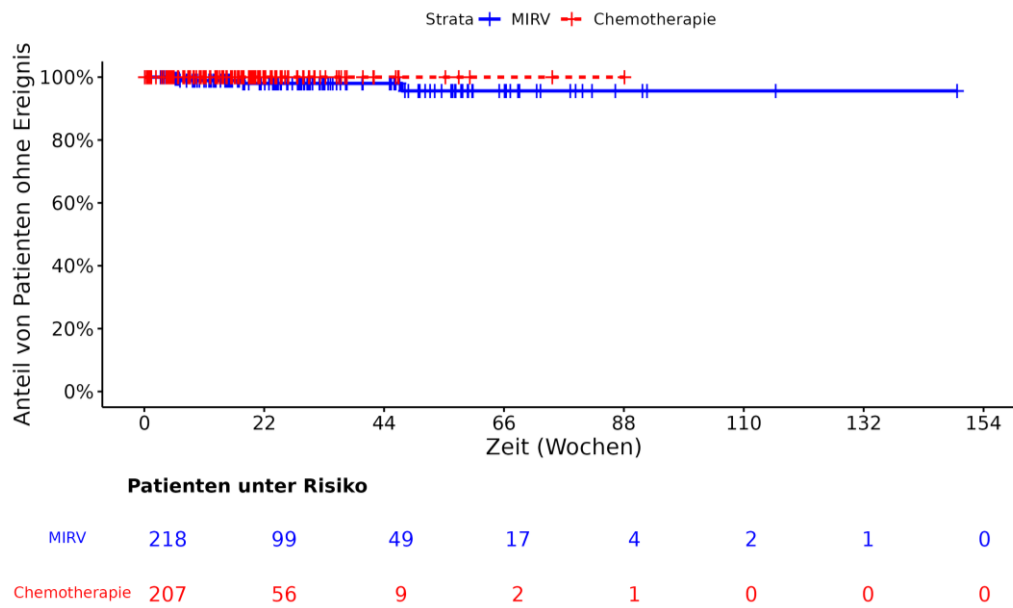


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“ - Studie MIRASOL (Safety-Population)

Studie FORWARD 1

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	MIRV			Chemotherapie		
	N	n	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]
Zeit bis zum ersten UE	79	79 (100)	0,43 [0,286; 0,571]	32	32 (100)	0,50 [0,286; 1,000]
Zeit bis zum ersten schweren UE	79	37 (47)	31,86 [19,000; NA]	32	20 (62)	9,00 [3,143; 10,429]
Zeit bis zum ersten SUE	79	22 (28)	97,29 [97,286; NA]	32	13 (41)	30,71 [7,571; NA]
Zeit bis zum UE, das zum Tod führt	79	0 (0)	NA [NA; NA]	32	1 (3)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	79	13 (16)	NA [61,143; NA]	32	15 (47)	18,71 [8,714; NA]
Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population						
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020						
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt						
NA bei Perzentilen: nicht erreicht						
Quelle: [9]						

Tabelle 4-112: Vergleich der Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	MIRV vs. Chemotherapie	
Endpunkt	HR [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten UE	1,06 [0,696; 1,628]	0,7727
Zeit bis zum ersten schweren UE	0,44 [0,247; 0,788]	0,0075
Zeit bis zum ersten SUE	0,44 [0,210; 0,915]	0,0328
Zeit bis zum UE, das zum Tod führt	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patientinnen mit einem zum Tod führenden UE*	RR [95 %-KI] 0,36 [0,085; 1,505]	0,1610
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	0,27 [0,124; 0,585]	0,0010

*Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

RR sowie dessen KI und p-Wert basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.

NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.

Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.
Ein RR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

Quelle: [9]

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Gesamtraten UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	MIRV			Chemotherapie		
	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]
Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“	79	51 (65)	8,14 [5,143; 15,857]	32	6 (19)	NA [23,571; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“	79	11 (14)	106,00 [44,714; NA]	32	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“	79	0 (0)	NA [NA; NA]	32	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“	79	36 (46)	27,29 [7,000; NA]	32	9 (28)	NA [9,571; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“	79	0 (0)	NA [NA; NA]	32	1 (3)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“	79	0 (0)	NA [NA; NA]	32	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“	79	11 (14)	84,14 [71,571; NA]	32	2 (6)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“	79	2 (3)	NA [NA; NA]	32	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“	79	3 (4)	NA [NA; NA]	32	2 (6)	NA [NA; NA]

Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population

Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt

NA bei Perzentilen: nicht erreicht

Quelle: [9]

Tabelle 4-114: Vergleich der Gesamtraten UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	MIRV vs. Chemotherapie	
Endpunkt	HR [95 %-KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“	4,51 [1,913; 10,612]	< 0,0001
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen"*	RR [95 %-KI] 2,03 [0,600; 6,902]	0,2544
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen"* ¹	RR [95 %-KI] NA [NA; NA]	NA
Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“	1,28 [0,608; 2,716]	0,5031
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Periphere Neuropathie"*	RR [95 %-KI] 0,36 [0,085; 1,538]	0,1686
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie"* ¹	RR [95 %-KI] NA [NA; NA]	NA
Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“	1,25 [0,269; 5,833]	0,7697
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“	NA [NA; NA]	NA
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Pneumonitis“*	RR [95 %-KI] 0,77 [0,190; 3,081]	0,7063
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“	0,48 [0,079; 2,865]	0,4327
*Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.		
1: Für die Endpunkte „Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“ und „Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“ konnte kein RR berechnet werden, da in beiden Behandlungsarmen kein Ereignis auftrat.		
Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population		
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020		

FORWARD 1	MIRV vs. Chemotherapie	
Endpunkt	HR [95 %-KI]	p-Wert
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt		
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).		
RR sowie dessen KI und p-Wert basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.		
NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.		
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.		
Ein RR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.		
Quelle: [9]		

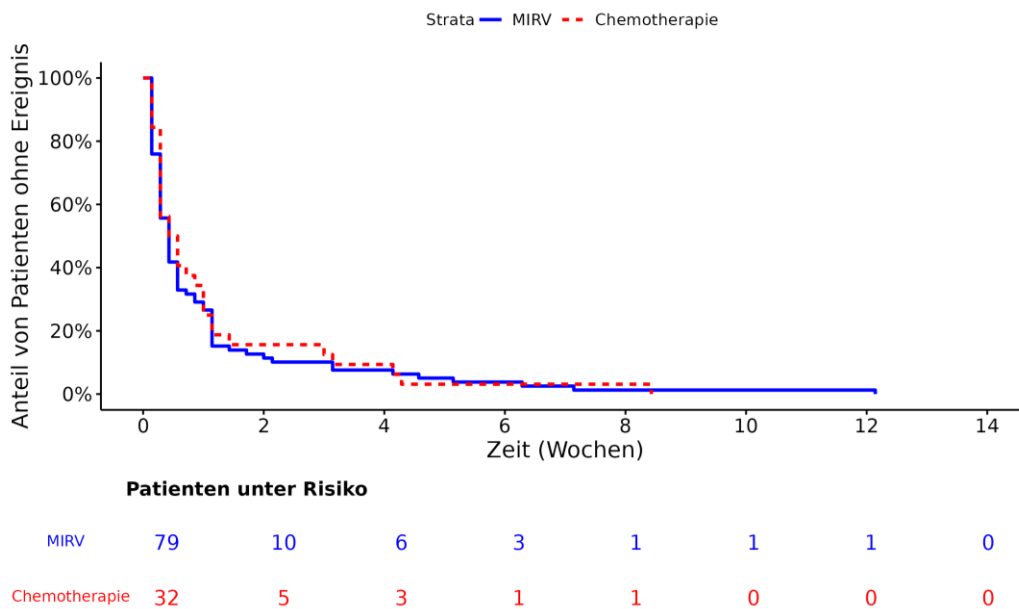


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

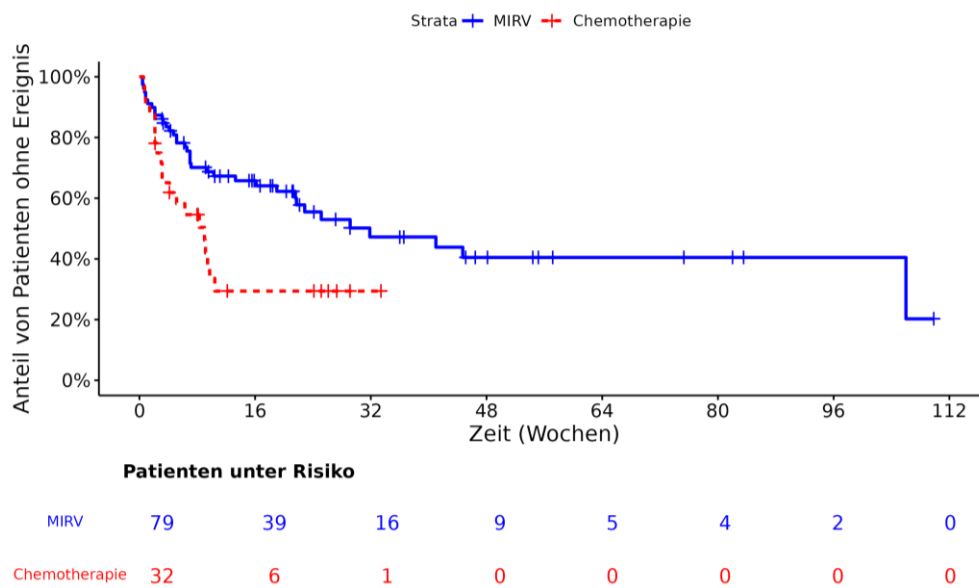


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

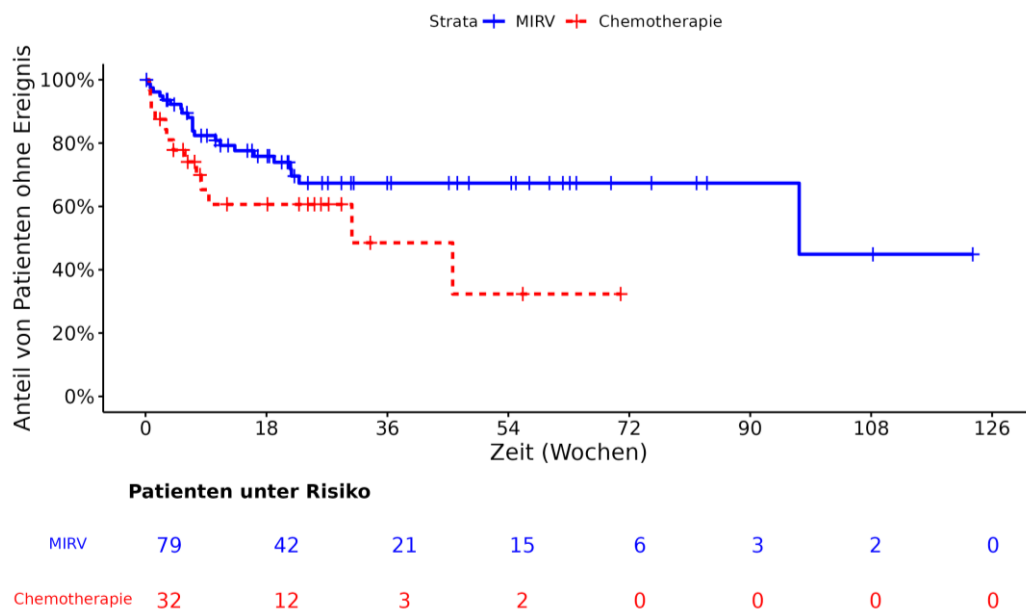


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

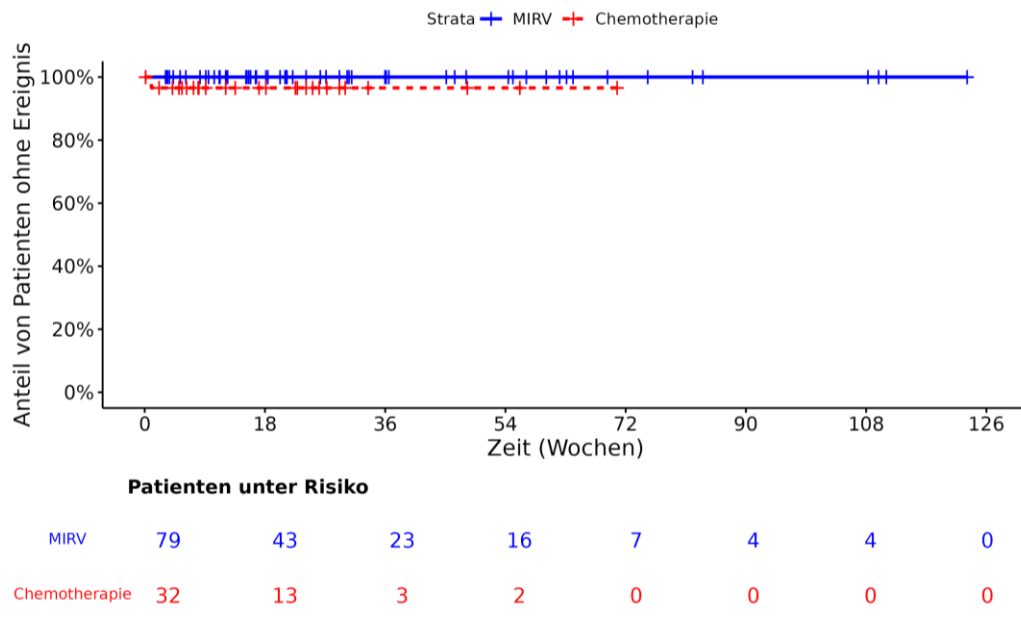


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

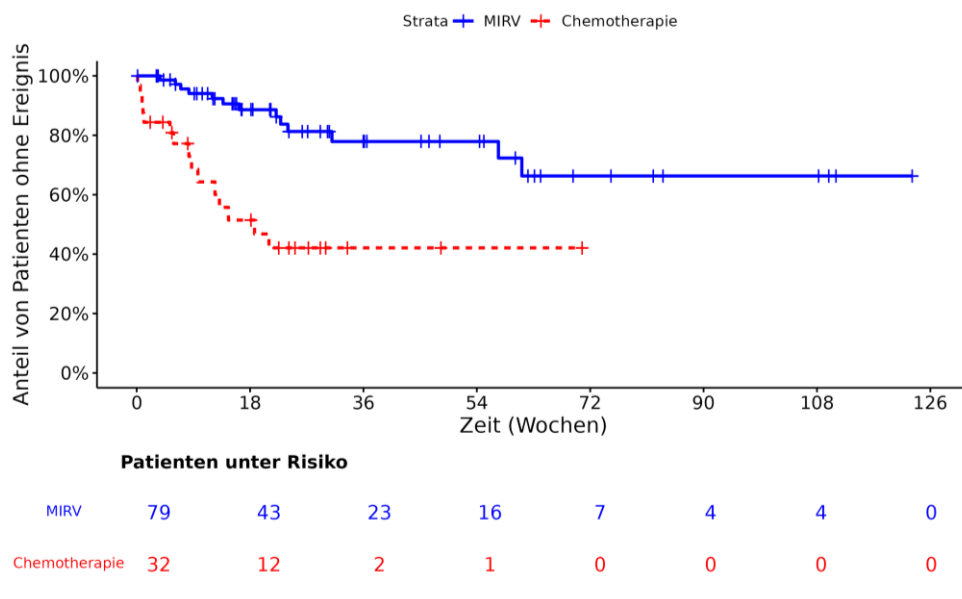


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

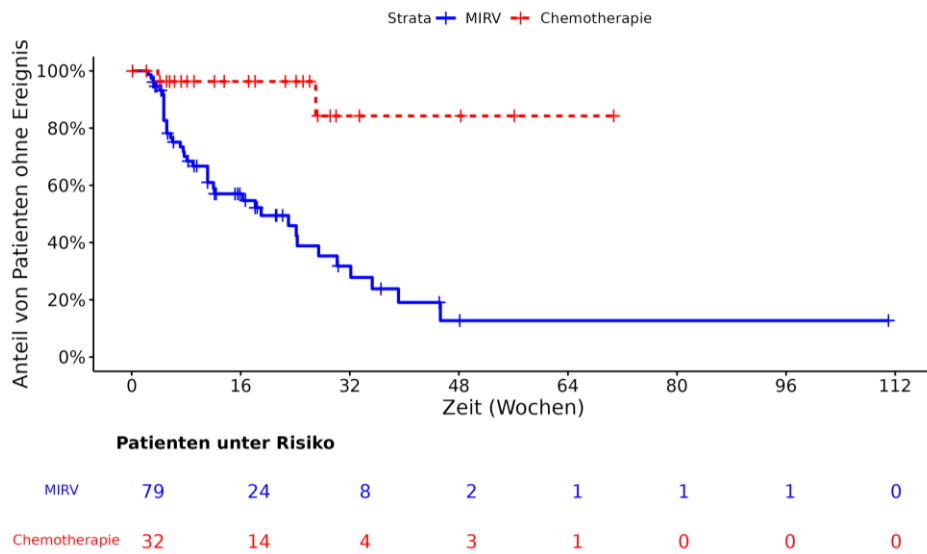


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

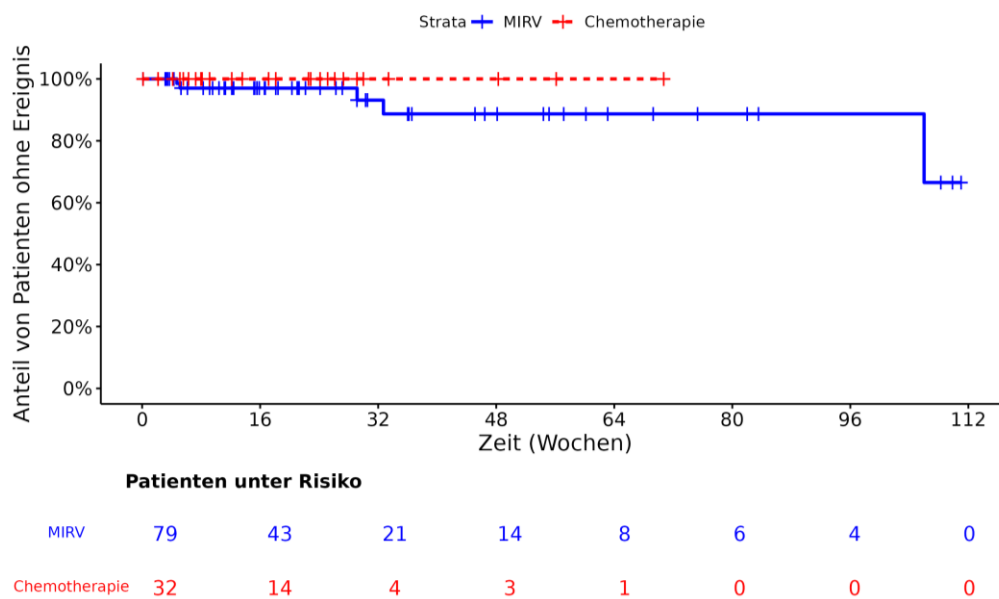


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

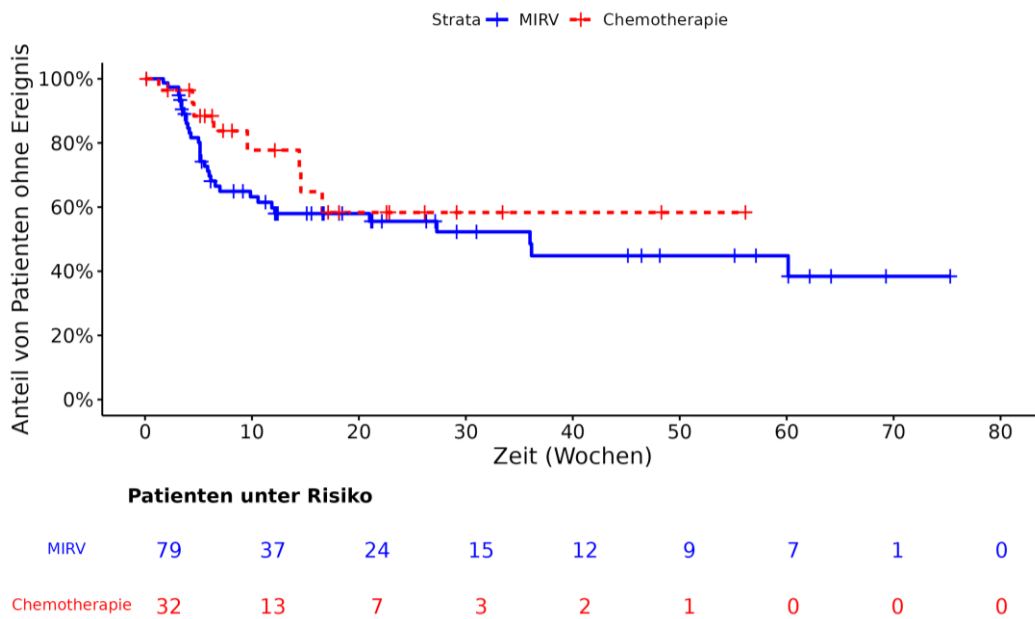


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

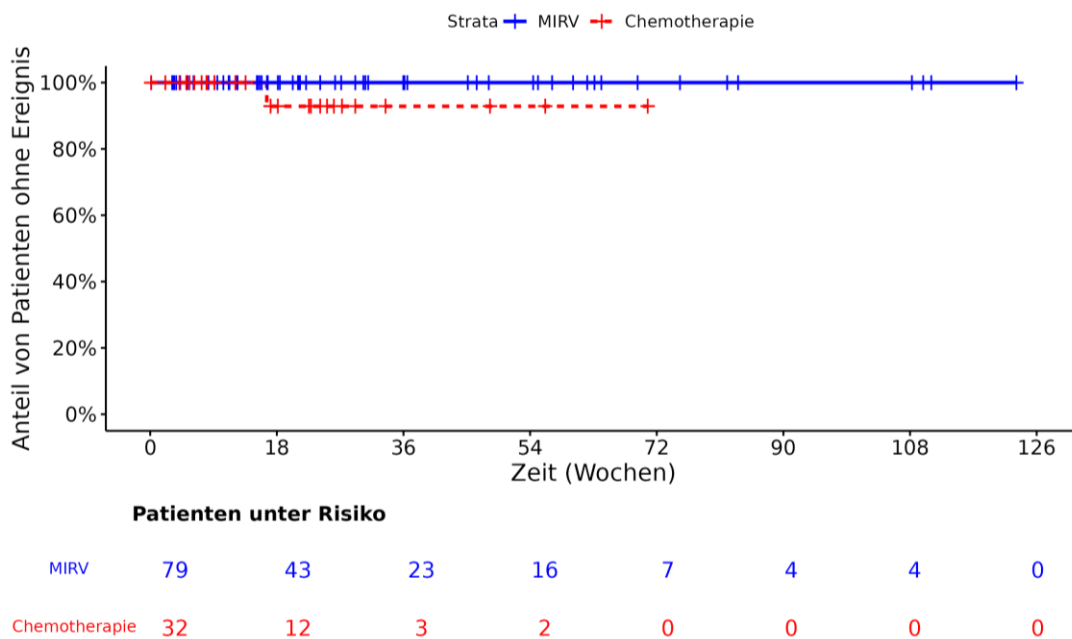


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

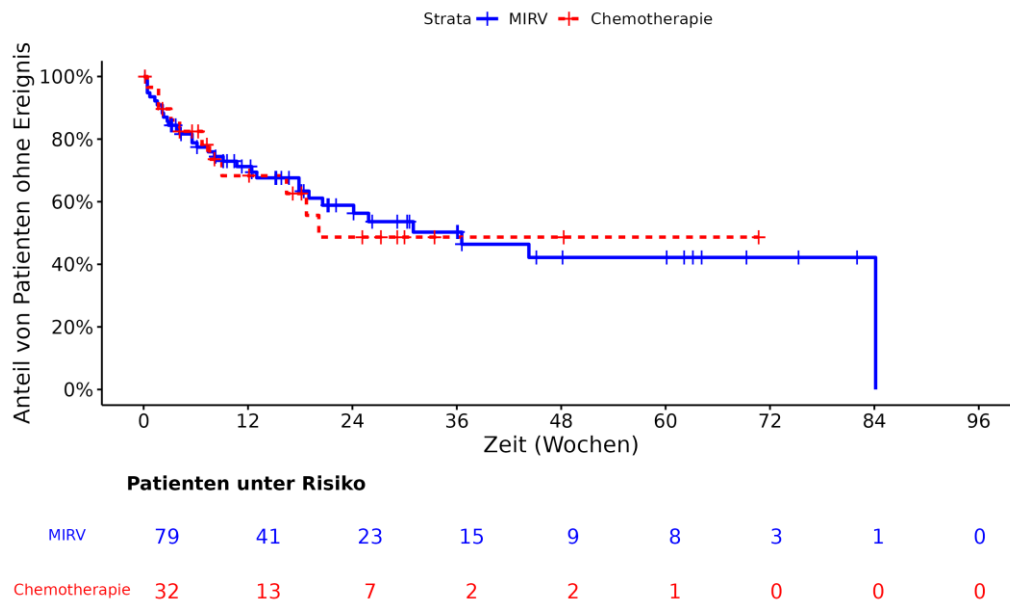


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

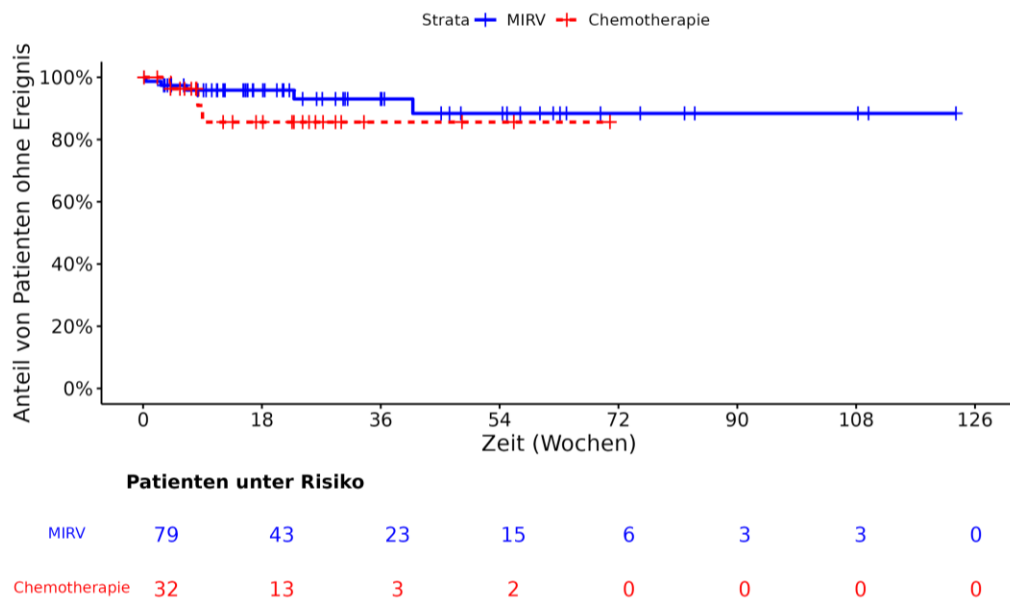


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

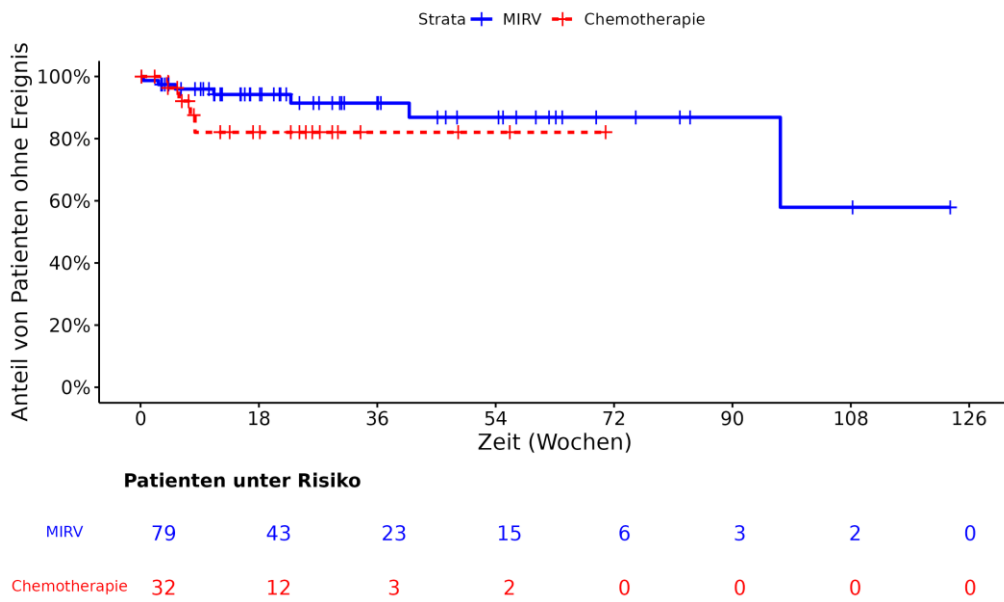


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“ - Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

Meta-Analyse

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Gesamtraten UE aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL+FORWARD 1	MIRV			Chemotherapie		
Endpunkt	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]
Zeit bis zum ersten UE	297	289 (97)	0,43 [0,286; 0,571]	239	226 (95)	0,86 [0,571; 1,143]
Zeit bis zum ersten schweren UE	297	130 (44)	31,86 [22,857; 47,286]	239	132 (55)	12,00 [9,143; 16,000]
Zeit bis zum ersten SUE	297	77 (26)	97,29 [97,286; NA]	239	81 (34)	33,71 [28,571; 45,714]
Zeit bis zum UE, das zum Tod führt	297	4 (1)	NA [NA; NA]	239	6 (3)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	297	35 (12)	NA [NA; NA]	239	48 (20)	79,14 [55,286; NA]
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population						
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020						
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie						
NA bei Perzentilen: nicht erreicht						
Quelle: [9]						

Tabelle 4-116: Vergleich der Gesamtraten UE aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	MIRV vs. Chemotherapie		
	HR [95 %-KI]	p-Wert	Interaktionstest
Zeit bis zum ersten UE	1,05 [0,877; 1,256]	0,5982	0,9428
Zeit bis zum ersten schweren UE	0,51 [0,396; 0,661]	< 0,0001	0,5770
Zeit bis zum ersten SUE	0,52 [0,372; 0,721]	0,0001	0,6207
Zeit bis zum UE, das zum Tod führt	0,53 [0,148; 1,902]	0,3238	NB
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	0,36 [0,227; 0,575]	< 0,0001	0,3525

Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population

Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020

Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie

HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert. NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält.

Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.

Quelle: [9]

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Gesamtraten UESI aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	MIRV			Chemotherapie		
Endpunkt	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]	N	n (%)	50. Perzentil/Median (Wochen) [95 %-KI]
Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“	297	175 (59)	9,14 [8,143; 12,143]	239	24 (10)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“	297	42 (14)	NA [78,571; NA]	239	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“	ENB					
Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“	297	117 (39)	52,14 [21,000; NA]	239	56 (23)	NA [24,286; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“	297	8 (3)	NA [NA; NA]	239	9 (4)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“	ENB					
Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“	297	37 (12)	84,14 [71,571; NA]	239	3 (1)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“	297	5 (2)	NA [NA; NA]	239	0 (0)	NA [NA; NA]
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“	297	7 (2)	NA [NA; NA]	239	2 (1)	NA [NA; NA]
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population						
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020						
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie						
NA bei Perzentilen: nicht erreicht. ENB: Endpunkt gemäß IQWiG-Methoden 7.0 nicht berechnet, da die FORWARD 1-Studie eine Doppelnulldstudie darstellt [33].						
Quelle: [9]						

Tabelle 4-118: Vergleich der Gesamtraten UESI aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	MIRV vs. Chemotherapie		
Endpunkt	HR [95 %-KI]	p-Wert	Interaktionstest
Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“	6,70 [4,344; 10,325]	< 0,0001	0,3318
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“	NA [NA; NA]	NA	1,0000
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen"*	RR [95 %-KI] 5,83 [2,625; 12,942]	< 0,0001	0,9999
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“		ENB	
Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“	1,38 [0,997; 1,920]	0,0491	0,8308
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“	0,51 [0,191; 1,354]	0,1764	NB
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“		ENB	
Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“	4,62 [1,381; 15,422]	0,0028	0,0728
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“	NA [NA; NA]	NA	NB
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Pneumonitis“**	RR [95 %-KI] 1,26 [0,488; 3,276]	0,6291	NB
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“	1,42 [0,274; 7,402]	0,6667	NB
*Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.			
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
RR sowie dessen KI und p-Wert basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.			
NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert. NB: Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patientinnen oder zu wenige Ereignisse enthält. ENB: Endpunkt gemäß IQWiG-Methoden 7.0 nicht berechnet, da die FORWARD 1-Studie eine Doppelnulldstudie darstellt [33].			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Ein RR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			

MIRASOL + FORWARD 1	MIRV vs. Chemotherapie		
Endpunkt	HR [95 %-KI]	p-Wert	Interaktionstest
Quelle: [9]			

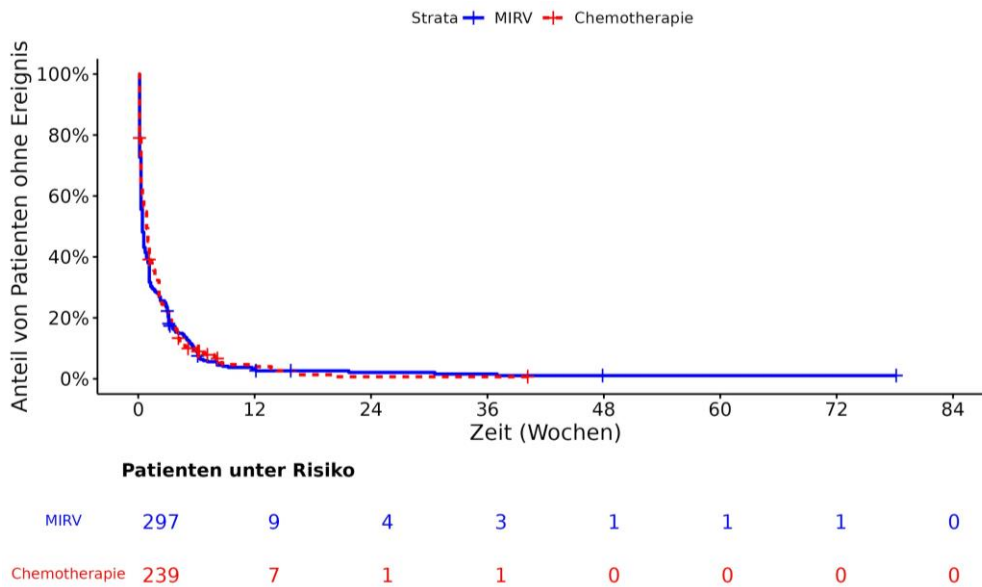


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

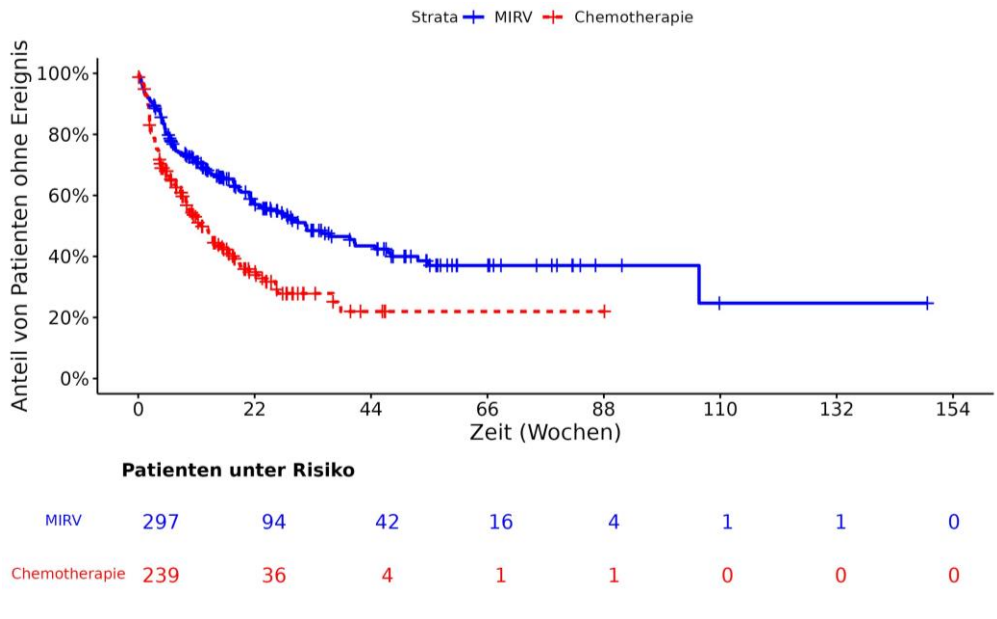


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

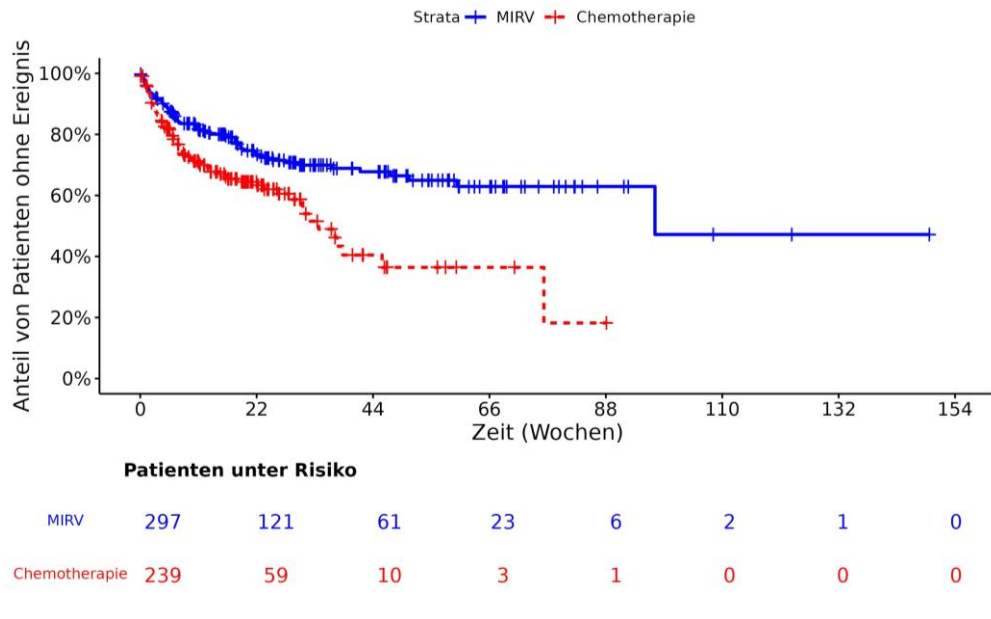


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

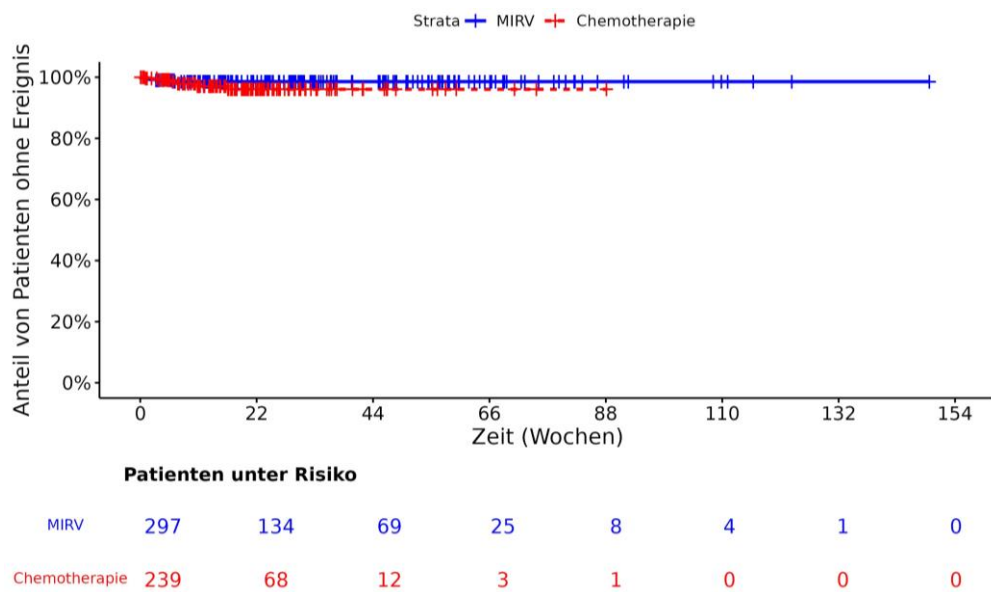


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

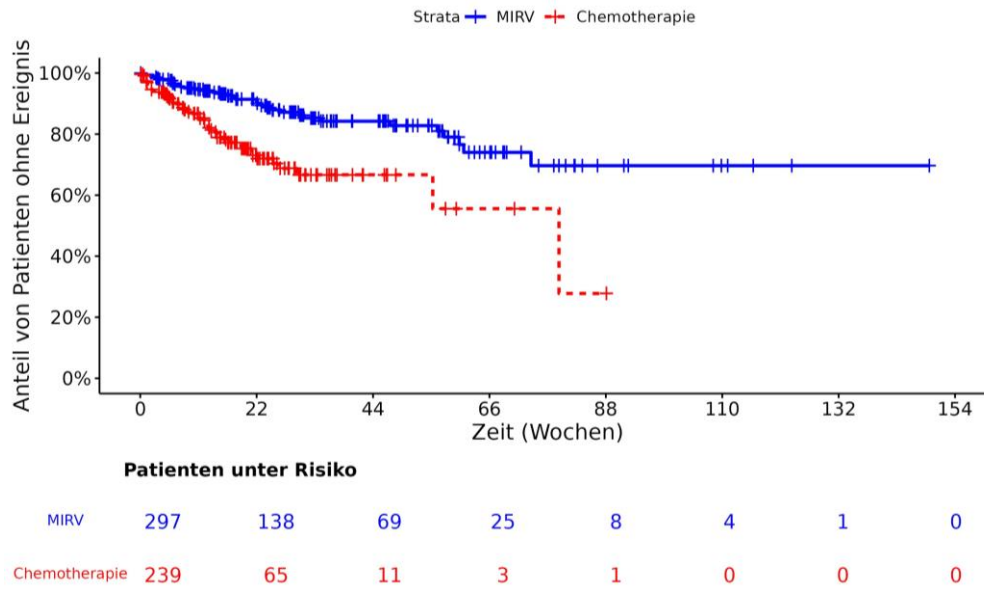


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

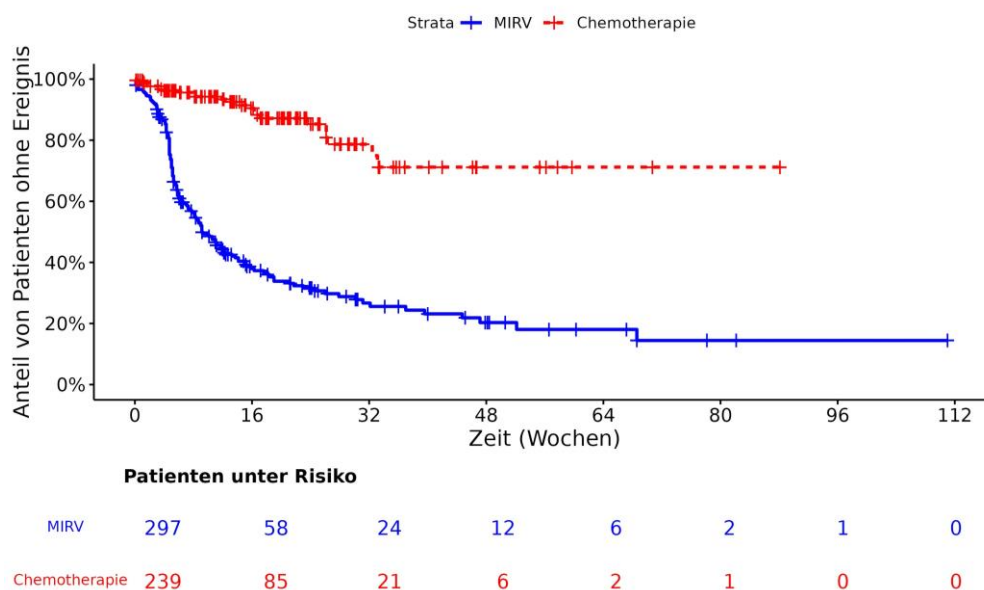


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

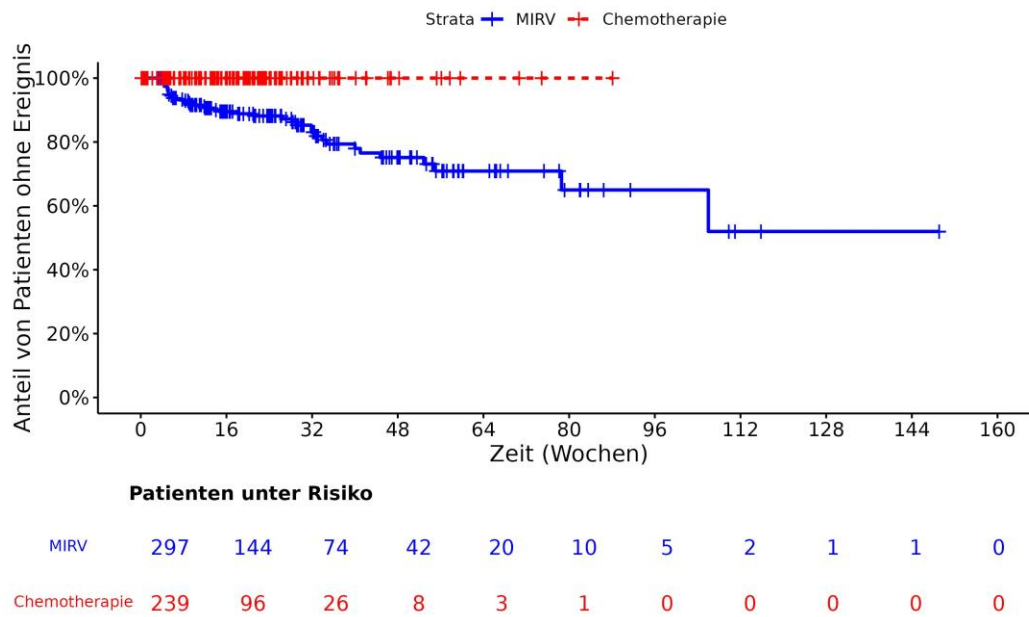


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

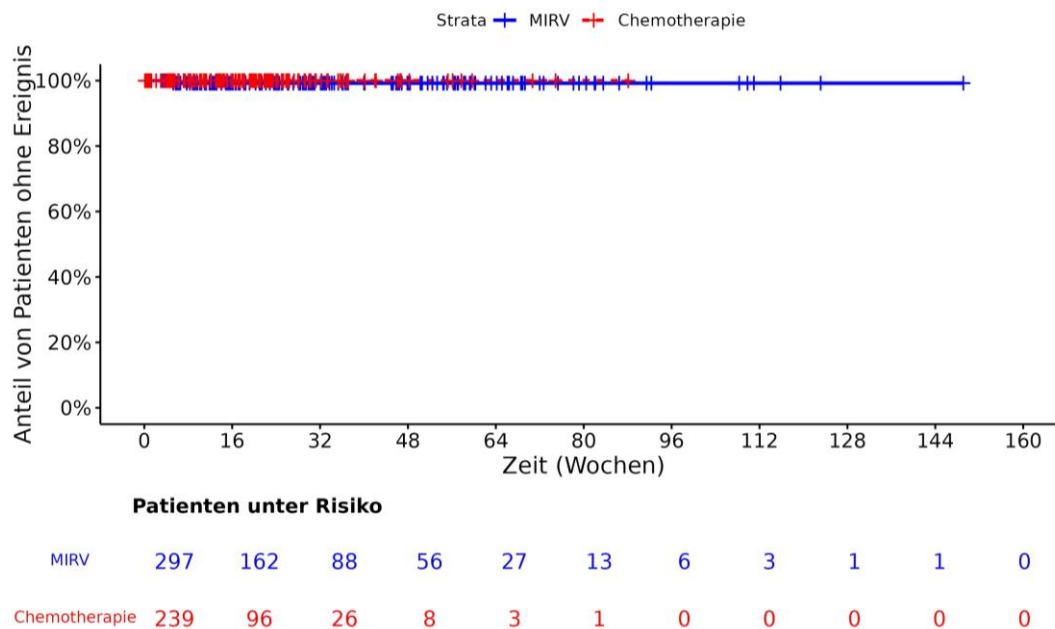


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

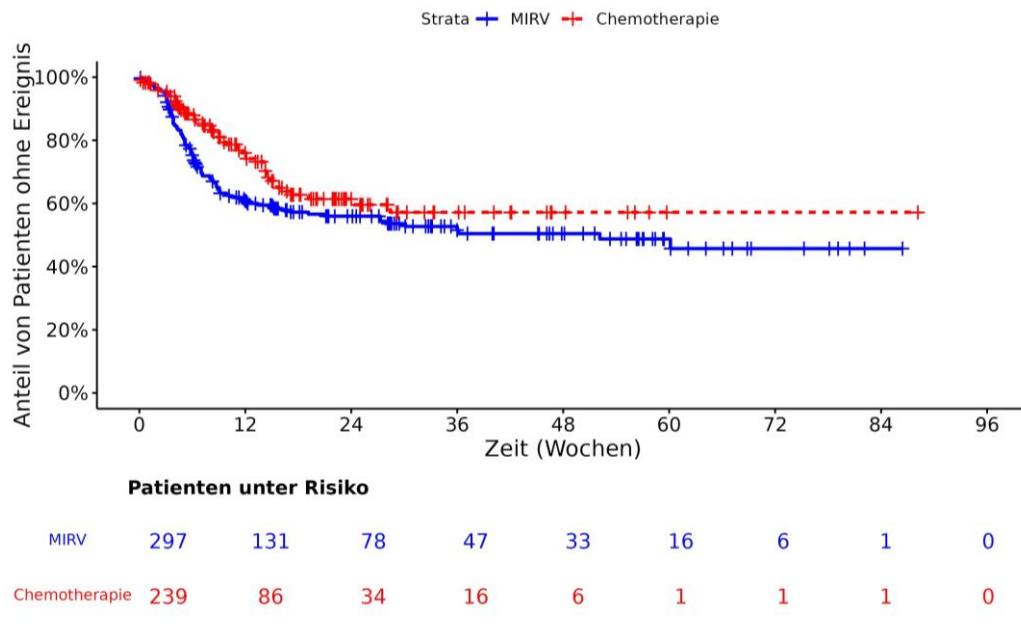


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

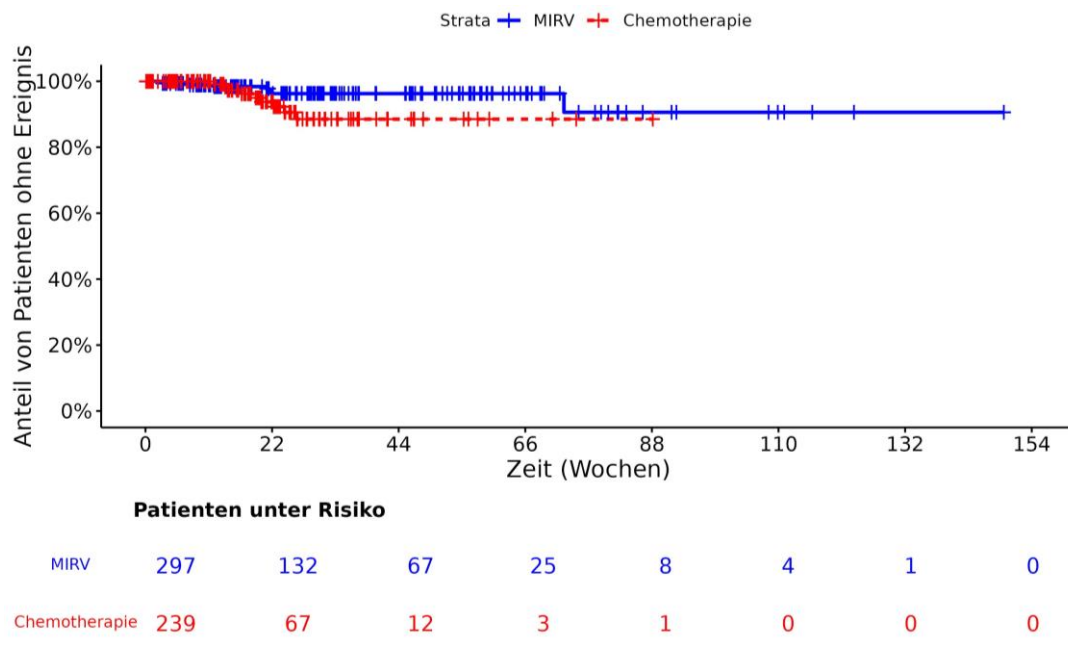


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

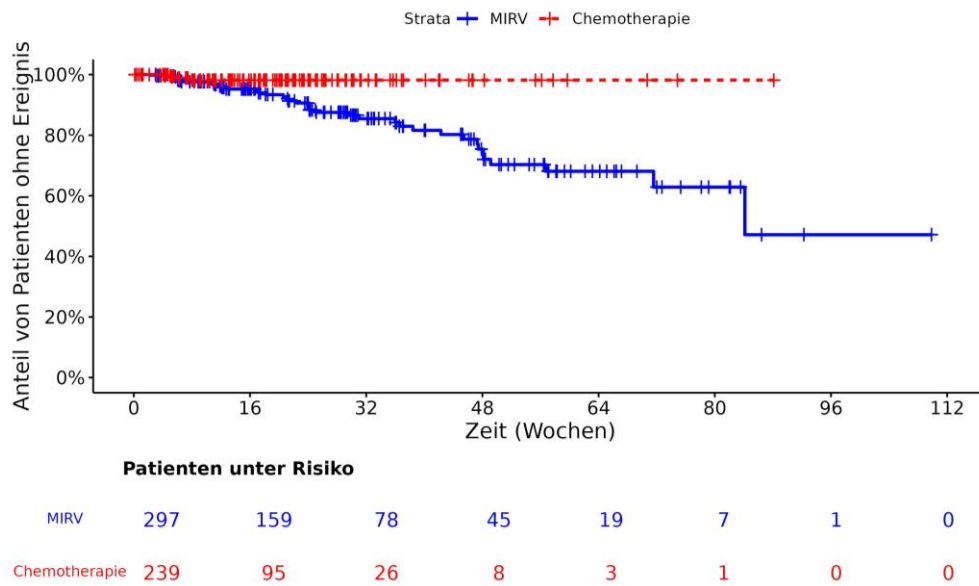


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

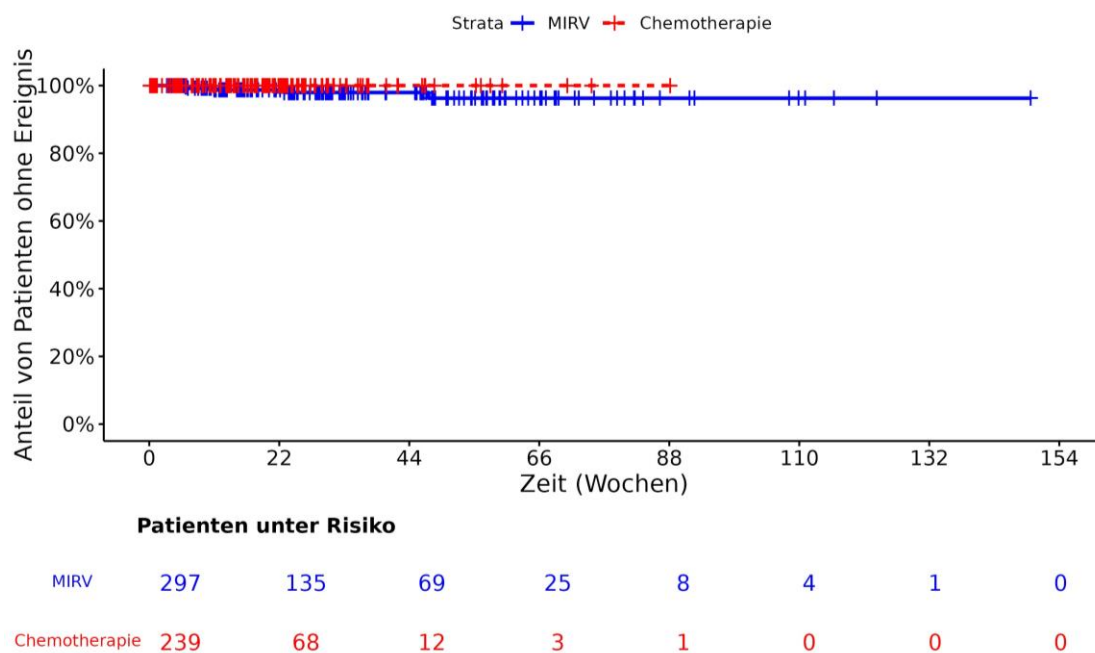


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UESI „Pneumonitis“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

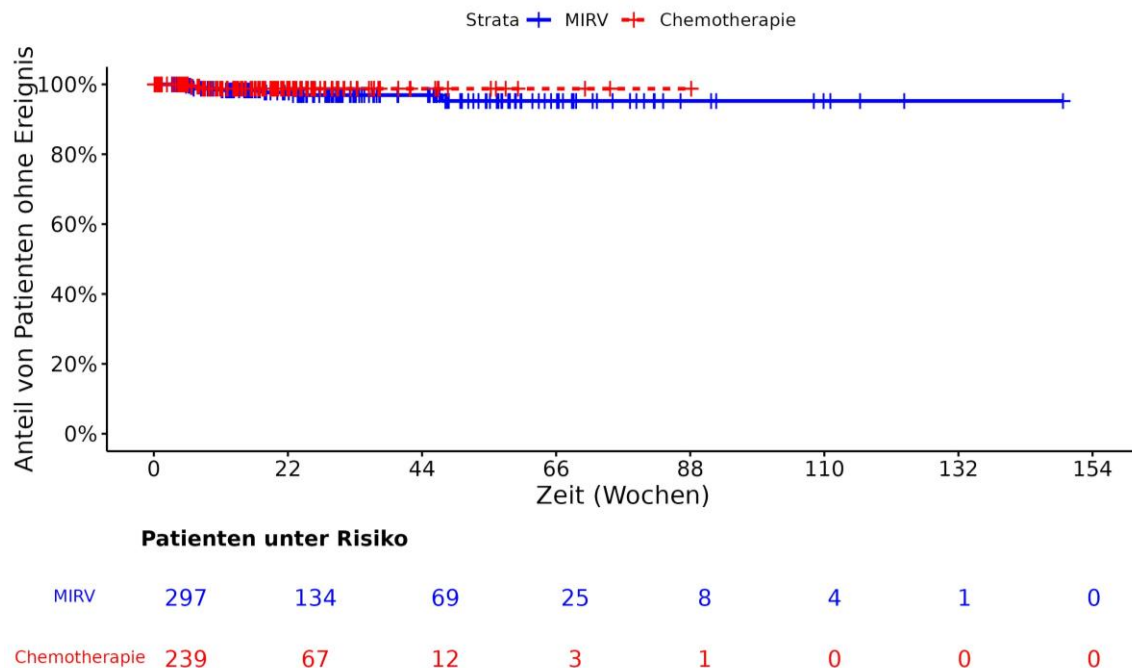


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“ aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gemäß der Auswertung der einstufigen Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 trat bei den meisten Patientinnen in der Studie ein UE auf (97 % im MIRV-Arm gegenüber 95 % im Chemotherapie-Arm). Für die Zeit bis zum ersten UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegen jedoch deutliche Unterschiede für die Betrachtung der schweren UE vor. Bei 44 % der Patientinnen im MIRV-Arm gegenüber 55 % der Patientinnen im Chemotherapie-Arm trat ein schweres UE auf, trotz der längeren Nachbeobachtungszeit im Interventionsarm (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Patientinnen, die mit MIRV therapiert wurden, hatten eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum ersten schweren UE im Vergleich zu Patientinnen unter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,396; 0,661]; $p < 0,0001$). Ein SUE trat bei 26 % der Patientinnen im MIRV-Arm gegenüber 34 % unter Chemotherapie auf. Für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,372; 0,721]; $p = 0,0001$). Die Anteile an UE, die zum Tode geführt haben, waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen (1 % im MIRV-Arm gegenüber 3 % im Chemotherapie-Arm) und der Unterschied nicht statistisch signifikant (0,53 [0,148; 1,902]; $p = 0,3238$).

Patientinnen, die mit MIRV therapiert wurden, hatten gemäß der Auswertung der einstufigen Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE im Vergleich zu Patientinnen, die die Chemotherapie erhielten (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,227; 0,575]; $p < 0,0001$). Unter MIRV brachen 35 (12 %) der Patientinnen die Therapie aufgrund von UE ab gegenüber 48 (20 %) der Patientinnen unter Chemotherapie.

Auch in den Einzelstudien MIRASOL und FORWARD 1 trat bei nahezu allen Patientinnen ein UE auf. Sowohl für die Betrachtung der schweren UE als auch SUE zeigen sich jeweils, wie für die Meta-Analyse, statistisch signifikante Vorteile für MIRV gegenüber Chemotherapie in beiden Studien für die jeweiligen Analysen der Zeit bis zum ersten schweren UE und SUE. Auch traten absolut, wie in der Meta-Analyse beobachtet, bei beiden Studien unter der Behandlung mit MIRV seltener schwere UE und SUE auf, trotz der längeren Nachbeobachtungszeit im Interventionsarm (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Bei der Betrachtung des Therapieabbruchs aufgrund von UE zeigen sich in beiden Einzelstudien jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit MIRV. Für die Betrachtung der UE, die zum Tode geführt haben, lagen für beide Einzelstudien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Gesamtraten der UE zeigen sich somit konsistente Effekte für die Einzelstudien.

Auf der Ebene der UESI jeglichen Grades ergab sich in den Ereigniszeitanalysen ein Unterschied zuungunsten von MIRV für die Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ (HR [95 %-KI]: 1,38 [0,997; 1,920]; $p = 0,0491$) sowie für die Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“ (HR [95 %-KI]: 4,62 [1,381; 15,422]; $p = 0,0028$). Sowohl für „Pneumonitis“ als auch „Periphere Neuropathie“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede für schwere UESI und schwerwiegende UESI zwischen den Behandlungsgruppen – weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse.

Bezüglich des UESI „Augenerkrankungen“, definiert entsprechend dem SOC „Augenerkrankungen“, wiesen Patientinnen, die mit MIRV therapiert wurden, eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ (jeglichen Grades) auf als Patientinnen, die die Chemotherapie erhielten (HR [95 %-KI]: 6,70 [4,344; 10,325]; $p < 0,0001$). In absoluten Zahlen hatten 59 % der Patientinnen im MIRV-Arm ein UESI (jeglichen Grades) „Augenerkrankungen“. Schwere UESI „Augenerkrankungen“ wurden ausschließlich im MIRV-Arm beobachtet und traten in der Meta-Analyse bei 14 % der Patientinnen auf. Für die Ereigniszeitanalyse der schweren UESI „Augenerkrankungen“ konnte aufgrund der fehlenden Ereignisse im Chemotherapie-Arm kein HR berechnet werden. In der ergänzend dargestellten binären Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für MIRV bei der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UESI „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 5,83 [2,625; 12,942]; $p < 0,0001$). Schwerwiegende UESI „Augenerkrankungen“ konnten in der Meta-Analyse nicht berechnet werden, da die Studie FORWARD 1 eine Doppelnulldstudie darstellt. In der Studie MIRASOL zeigten sich schwerwiegende UESI „Augenerkrankungen“ in lediglich 1 % der Patientinnen im MIRV-Arm und traten im Chemotherapie-Arm nicht auf. Die aufgetretenen okulären Nebenwirkungen stehen im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von MIRV und werden im Abschnitt „UE nach SOC und PT“ diskutiert.

UE nach SOC und PT**Studie MIRASOL**

Tabelle 4-119: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen UE (≥ 10 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10 % der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	48 (22 %) NA [NA; NA] (Wochen)	105 (51 %) 8,29 [6,286; 16,143] (Wochen)	0,25 [0,173; 0,355] < 0,0001
Anämie (PT)	21 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	71 (34 %) 46,86 [16,143; NA] (Wochen)	0,18 [0,107; 0,294] < 0,0001
Leukopenie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [44,143; NA] (Wochen)	0,13 [0,028; 0,580] 0,0014
Neutropenie (PT)	24 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	59 (29 %) NA [31,143; NA] (Wochen)	0,28 [0,173; 0,449] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	33 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,33 [0,182; 0,602] 0,0002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Hypomagnesiämie (PT)	10 (5 %) NA [73,143; NA] (Wochen)	18 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,36 [0,153; 0,827] 0,0118
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	115 (53 %) 9,14	70 (34 %) 28,43	1,48 [1,095; 1,996] 0,0097

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
	[7,143; 19,143] (Wochen)	[12,143; NA] (Wochen)	
Parästhesie (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8,38 [1,077; 65,270] 0,0075
Augenerkrankungen (SOC)	124 (57 %) 10,14 [8,143; 13,714] (Wochen)	18 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	7,41 [4,496; 12,221] < 0,0001
Katarakt (PT)	35 (16 %) NA [52,857; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18,13 [2,456; 133,849] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	63 (29 %) 68,57 [37,143; NA] (Wochen)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11,05 [4,422; 27,593] < 0,0001
Augenschmerzen (PT)	21 (10 %) NA [72,000; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15,64 [2,086; 117,227] 0,0001
Keratitis (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Keratopathie (PT)	71 (33 %) 58,14 [37,000; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Photophobie (PT)	42 (19 %) NA [71,286; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	29,68 [4,069; 216,522] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	93 (43 %) 31,14 [15,143; 39,286] (Wochen)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16,77 [6,797; 41,381] < 0,0001

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Sehschärfe vermindert (PT)	29 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Dyspnoe (PT)	17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	27 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,32 [0,163; 0,646] 0,0008
Epistaxis (PT)	4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	19 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,16 [0,054; 0,476] 0,0001
Pneumonitis (PT)	16 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8,69 [1,130; 66,771] 0,0051
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Abdominalschmerz (PT)	68 (31 %) 127,86 [NA; NA] (Wochen)	31 (15 %) NA [43,571; NA] (Wochen)	1,86 [1,211; 2,868] 0,0036
Diarrhö (PT)	63 (29 %) NA [NA; NA] (Wochen)	36 (17 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,62 [1,072; 2,447] 0,0200
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,25 [0,077; 0,809] 0,0138
Stomatitis (PT)	8 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	23 (11 %) NA [51,571; NA] (Wochen)	0,18 [0,076; 0,438] < 0,0001

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	36 (17 %) 134,14 [NA; NA] (Wochen)	76 (37 %) 18,29 [13,429; 27,143] (Wochen)	0,29 [0,192; 0,437] < 0,0001
Alopezie (PT)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	29 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,07 [0,020; 0,226] < 0,0001
Trockene Haut (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,09 [0,021; 0,411] 0,0001
Nagelerkrankungen (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,13 [0,029; 0,604] 0,0017
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,05 [0,007; 0,419] 0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Arthralgie (PT)	34 (16 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,18 [1,088; 4,376] 0,0211
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Ödem peripher (PT)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,31 [0,135; 0,726] 0,0045
Untersuchungen (SOC)	nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,22 [0,082; 0,612] 0,0013
<p>Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird in Tabelle 4-120 ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.</p> <p>Analysepopulation: Safety</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-120: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	218	207			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE					
Keratitis (PT)	11 (5 %)	0 (0 %)	3,62 [1,216; 10,786] 0,0208	3,81 [1,240; 11,728] 0,0195	0,05 [0,021; 0,080] 0,0007
Keratopathie (PT)	71 (33 %)	0 (0 %)	18,08 [6,689; 48,851] < 0,0001	26,37 [9,429; 73,733] < 0,0001	0,33 [0,264; 0,389] < 0,0001
Sehschärfe vermindert (PT)	29 (13 %)	0 (0 %)	7,95 [2,846; 22,230] 0,0001	9,04 [3,150; 25,962] < 0,0001	0,13 [0,088; 0,178] < 0,0001
Analysepopulation: Safety					
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023					
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt					
RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.					
Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.					
Quelle: [9]					

Tabelle 4-121: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen schweren UE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	51 (25 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,07 [0,027; 0,171] < 0,0001
Anämie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	21 (10 %) NA [48,000; NA] (Wochen)	0,04 [0,005; 0,303] < 0,0001
Neutropenie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	36 (17 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,04 [0,009; 0,161] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,10 [0,021; 0,432] 0,0001
Augenerkrankungen (SOC)	31 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Keratopathie (PT)	20 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Sehen verschwommen (PT)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	22 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,33 [0,154; 0,694] 0,0023

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Ermüdung (PT)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,31 [0,106; 0,899] 0,0239
Untersuchungen (SOC)	5 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,19 [0,062; 0,556] 0,0006
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
<p>Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird in Tabelle 4-122 ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.</p> <p>Analysepopulation: Safety</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-122: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	218	207			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE					
Augenerkrankungen (SOC)	31 (14 %)	0 (0 %)	8,50 [3,068; 23,548] < 0,0001	9,89 [3,447; 28,367] < 0,0001	0,14 [0,097; 0,190] < 0,0001
Keratopathie (PT)	20 (9 %)	0 (0 %)	5,82 [2,049; 16,511] 0,0009	6,43 [2,185; 18,932] 0,0007	0,09 [0,054; 0,131] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	18 (8 %)	0 (0 %)	5,35 [1,877; 15,267] 0,0017	5,86 [1,982; 17,350] 0,0014	0,08 [0,047; 0,120] < 0,0001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0 (0 %)	10 (5 %)	0,28 [0,095; 0,840] 0,0230	0,26 [0,085; 0,816] 0,0208	-0,05 [-0,076; - 0,018] 0,0014
<p>Analysepopulation: Safety</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Tabelle 4-123: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen SUE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,24 [0,073; 0,763] 0,0102
<p>Analysepopulation: Safety</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt (mindestens eine Patientin in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Clostridium difficile-Kolitis (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Ovarialkrebs (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen (SOC)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Kardiopulmonales Versagen (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,67 [0,151; 18,538] 0,6671

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Akutes Atemnotsyndrom (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Respiratorische Insuffizienz (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Darmobstruktion (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Subileus (PT)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Nierenversagen (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (0,5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
<p>Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird in Tabelle 4-125 ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.</p> <p>Analysepopulation: Safety</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als</p>			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	218	207	
Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

Tabelle 4-125: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Anzahl der Patientinnen mit einem zum Tod führenden UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	218	207			
Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	2 (1 %)	0,67 [0,190; 2,330] 0,5246	0,66 [0,179; 2,391] 0,5221	-0,01 [-0,022; 0,004] 0,1760
Clostridium difficile-Kolitis (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,81 [0,218; 2,974] 0,7458	0,80 [0,207; 3,080] 0,7442	-0,00 [-0,012; 0,005] 0,3667
Septischer Schock (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,78 [0,214; 2,837] 0,7042	0,77 [0,204; 2,926] 0,7049	-0,00 [-0,014; 0,005] 0,3151
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,77 [0,213; 2,805] 0,6961	0,77 [0,203; 2,902] 0,6972	-0,01 [-0,015; 0,005] 0,3073
Ovarialkrebs (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,77 [0,213; 2,805] 0,6961	0,77 [0,203; 2,902] 0,6972	-0,01 [-0,015; 0,005] 0,3073

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	218	207			
Herzerkrankungen (SOC)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,22 [0,335; 4,464] 0,7601	1,23 [0,325; 4,653] 0,7607	0,00 [-0,004; 0,014] 0,3098
Kardiopulmonales Versagen (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,22 [0,335; 4,464] 0,7601	1,23 [0,325; 4,653] 0,7607	0,00 [-0,004; 0,014] 0,3098
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	2 (1 %)	1 (0,5 %)	1,81 [0,172; 19,012] 0,6222	1,81 [0,167; 19,598] 0,6266	0,00 [-0,012; 0,020] 0,6165
Akutes Atemnotsyndrom (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,77 [0,214; 2,795] 0,6943	0,77 [0,203; 2,900] 0,6954	-0,01 [-0,015; 0,005] 0,3055
Dyspnoe (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,21 [0,329; 4,438] 0,7756	1,21 [0,319; 4,620] 0,7754	0,00 [-0,004; 0,013] 0,3259
Respiratorische Insuffizienz (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,22 [0,335; 4,464] 0,7601	1,23 [0,325; 4,653] 0,7607	0,00 [-0,004; 0,014] 0,3098
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	2 (1 %)	0 (0 %)	1,45 [0,414; 5,067] 0,5628	1,46 [0,404; 5,296] 0,5620	0,01 [-0,004; 0,022] 0,1602
Darmobstruktion (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,22 [0,332; 4,451] 0,7680	1,22 [0,322; 4,636] 0,7682	0,00 [-0,004; 0,014] 0,3178
Subileus (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)	1,21 [0,329; 4,438] 0,7756	1,21 [0,319; 4,620] 0,7754	0,00 [-0,004; 0,013] 0,3259
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,78 [0,214; 2,866] 0,7117	0,78 [0,205; 2,948] 0,7119	-0,00 [-0,014; 0,005] 0,3224

MIRASOL	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	218	207			
Nierenversagen (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)	0,78 [0,214; 2,866] 0,7117	0,78 [0,205; 2,948] 0,7119	-0,00 [-0,014; 0,005] 0,3224
<p>Analysepopulation: Safety</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie MIRASOL (Safety-Population)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	218	207
Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	3 (1 %)
Bakteriämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Septischer Schock (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	2 (1 %)	6 (3 %)
Anämie (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Febrile Neutropenie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Neutropenie (PT)	1 (0,5 %)	2 (1 %)
Thrombozytopenie (PT)	1 (0,5 %)	3 (1 %)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Überempfindlichkeit (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	0 (0 %)	2 (1 %)
Hypoalbuminämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Hypokaliämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Hypomagnesiämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Hyponatriämie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Hypophosphatämie (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	5 (2 %)	6 (3 %)
Apoplektischer Insult (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Ischämischer Schlaganfall (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Periphere Neuropathie (PT)	0 (0 %)	4 (2 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	218	207
Neurotoxizität (PT)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Periphere sensomotorische Neuropathie (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Polyneuropathie (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Tremor (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Augenerkrankungen (SOC)	4 (2 %)	0 (0 %)
Mikrozysten des Kornealepithels (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Trockenes Auge (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Keratopathie (PT)	2 (1 %)	0 (0 %)
Photophobie (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Sehen verschwommen (PT)	3 (1 %)	0 (0 %)
Herzerkrankungen (SOC)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Kardiopulmonales Versagen (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Koronare Herzerkrankung (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	10 (5 %)	6 (3 %)
Akutes Atemnotsyndrom (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Dyspnoe (PT)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Belastungsdyspnö (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Organisierende Pneumonie (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Pleuraerguss (PT)	2 (1 %)	1 (0,5 %)
Pneumonitis (PT)	5 (2 %)	0 (0 %)
Pulmonale Embolie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Lungenödem (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	218	207
Respiratorische Insuffizienz (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	3 (1 %)	9 (4 %)
Bauch aufgetrieben (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Abdominalschmerz (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Kolitis (PT)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Diarrhö (PT)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Darmobstruktion (PT)	1 (0,5 %)	2 (1 %)
Übelkeit (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Rektalblutung (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Subileus (PT)	1 (0,5 %)	2 (1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0 (0 %)	2 (1 %)
Nageldystrophie (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Nageltoxizität (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Spondylitis (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	1 (0,5 %)	5 (2 %)
Ermüdung (PT)	0 (0 %)	3 (1 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)
Fieber (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Untersuchungen (SOC)	0 (0 %)	3 (1 %)

MIRASOL	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	218	207
Bikarbonat im Blut erniedrigt (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Carbohydrate-Antigen 125 erhöht (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Sauerstoffsättigung erniedrigt (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Leukozytenzahl erniedrigt (PT)	0 (0 %)	1 (0,5 %)
Analysepopulation: Safety		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023		
Quelle: [9]		

Studie FORWARD 1

Tabelle 4-127: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen UE ($\geq 10\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	26 (33 %) 61,14 [24,143; NA] (Wochen)	14 (44 %) 16,14 [3,143; NA] (Wochen)	0,47 [0,236; 0,918] 0,0336
Neutropenie (PT)	8 (10 %) NA [64,143; NA] (Wochen)	11 (34 %) 24,14 [3,143; NA] (Wochen)	0,13 [0,045; 0,379] 0,0001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	16 (20 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (47 %) 8,86 [2,286; NA] (Wochen)	0,33 [0,158; 0,679] 0,0034
Angst (PT)	5 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (25 %) 65,71 [NA; NA] (Wochen)	0,21 [0,067; 0,638] 0,0056
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	55 (70 %) 4,14 [3,143; 5,571] (Wochen)	15 (47 %) 14,57 [6,429; NA] (Wochen)	1,91 [1,049; 3,476] 0,0254
Augenerkrankungen (SOC)	51 (65 %) 8,14 [5,143; 15,857] (Wochen)	6 (19 %) NA [23,571; NA] (Wochen)	4,51 [1,913; 10,612] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	28 (35 %) 30,14 [24,143; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [23,571; NA] (Wochen)	10,47 [1,416; 77,396] 0,0007
Sehen verschwommen (PT)	36 (46 %) 19,00 [11,143; 30,143] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17,15 [2,343; 125,600] < 0,0001

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	siehe Anhang 4-I		
Diarrhö (PT)	43 (54 %) 20,71 [3,429; 61,571] (Wochen)	7 (22 %) NA [18,857; NA] (Wochen)	2,41 [1,070; 5,410] 0,0196
Stomatitis (PT)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (28 %) NA [11,429; NA] (Wochen)	0,15 [0,044; 0,483] 0,0009
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	16 (20 %) NA [30,857; NA] (Wochen)	18 (56 %) 10,29 [6,286; 17,000] (Wochen)	0,15 [0,067; 0,330] < 0,0001
Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom (PT)	1 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6 (19 %) 28,14 [21,143; NA] (Wochen)	0,04 [0,004; 0,325] 0,0002
<p>Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-128: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen schweren UE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	9 (28 %) 34,29 [6,286; NA] (Wochen)	0,06 [0,012; 0,279] < 0,0001
Neutropenie (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	8 (25 %) 34,29 [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	4 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6 (19 %) 74,71 [NA; NA] (Wochen)	0,20 [0,056; 0,728] 0,0141
<p>Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird in Tabelle 4-129 ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.</p> <p>Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-129: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	79	32	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE					
Neutropenie (PT)	0 (0 %)	8 (25 %)	0,13 [0,039; 0,433] 0,0009	0,09 [0,025; 0,358] 0,0005	-0,25 [-0,396; -0,097] 0,0013
Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population					
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020					
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt					
RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.					
Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.					
Quelle: [9]					

Tabelle 4-130: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen SUE ($\geq 5\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Keine signifikanten Ergebnisse nach SOC und PT, siehe Anhang 4-I			
Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population			
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt (mindestens eine Patientin in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	79	32	
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Sepsis (PT)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
<p>Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird in Tabelle 4-132 ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.</p> <p>Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-132: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Anzahl der Patientinnen mit einem zum Tod führenden UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	79	32	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	1 (3 %)	0,36 [0,085; 1,505] 0,1610	0,33 [0,070; 1,564] 0,1625	-0,03 [-0,091; 0,029] 0,3147
Sepsis (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)	0,36 [0,085; 1,505] 0,1610	0,33 [0,070; 1,564] 0,1625	-0,03 [-0,091; 0,029] 0,3147
Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population					
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020					
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt					
RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.					
Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.					
Quelle: [9]					

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	79	32
Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1 (1 %)	1 (3 %)
Sepsis (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Harnwegsinfektion (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	3 (4 %)	2 (6 %)
Anämie (PT)	1 (1 %)	1 (3 %)
Neutropenie (PT)	1 (1 %)	1 (3 %)
Thrombozytopenie (PT)	2 (3 %)	0 (0 %)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	1 (1 %)	0 (0 %)
Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	1 (3 %)
Angst (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Augenerkrankungen (SOC)	3 (4 %)	0 (0 %)
Trockenes Auge (PT)	2 (3 %)	0 (0 %)
Augenschmerzen (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Sehen verschwommen (PT)	2 (3 %)	0 (0 %)
Mouches volantes (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	5 (6 %)	6 (19 %)
Husten (PT)	1 (1 %)	1 (3 %)

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	79	32
Dyspnoe (PT)	1 (1 %)	2 (6 %)
Pleuraerguss (PT)	0 (0 %)	3 (9 %)
Pneumonitis (PT)	3 (4 %)	1 (3 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0 (0 %)	6 (19 %)
Bauch aufgetrieben (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Schmerzen Oberbauch (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Aszites (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Rektalblutung (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Übelkeit (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Dünndarmobstruktion (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0 (0 %)	2 (6 %)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Bauchnabelblutung (PT)	0 (0 %)	1 (3 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	2 (3 %)	5 (16 %)
Ermüdung (PT)	0 (0 %)	4 (12 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)	1 (1 %)	1 (3 %)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Untersuchungen (SOC)	1 (1 %)	0 (0 %)
Bilirubin im Blut erhöht (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	1 (1 %)	0 (0 %)

FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	79	32
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Analysepopulation: Sicherheit der relevanten Biomarker-Population		
Datenschnitt: FORWARD 1 18.03.2020		
Quelle: [9]		

Meta-Analyse

Tabelle 4-134: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen UE ($\geq 10\%$ der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Zeit bis zum ersten UE bei mindestens 10% der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	74 (25 %) NA [61,143; NA] (Wochen)	119 (50 %) 9,00 [6,571; 16,143] (Wochen)	0,28 [0,209; 0,387] < 0,0001
Anämie (PT)	34 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	78 (33 %) 46,86 [18,857; NA] (Wochen)	0,24 [0,155; 0,356] < 0,0001
Leukopenie (PT)	6 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	15 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,19 [0,073; 0,512] 0,0004
Neutropenie (PT)	32 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	70 (29 %) NA [31,143; NA] (Wochen)	0,24 [0,152; 0,367] < 0,0001
Thrombozytopenie (PT)	29 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	35 (15 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,45 [0,269; 0,754] 0,0023
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	Nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Hypomagnesiämie (PT)	20 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	22 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,51 [0,267; 0,958] 0,0360

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	170 (57 %) 8,00 [6,286; 10,429] (Wochen)	85 (36 %) 24,29 [14,143; NA] (Wochen)	1,54 [1,183; 2,015] 0,0011
Parästhesie (PT)	16 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	4,76 [1,076; 21,058] 0,0141
Augenerkrankungen (SOC)	175 (59 %) 9,14 [8,143; 12,143] (Wochen)	24 (10 %) NA [NA; NA] (Wochen)	6,70 [4,344; 10,325] < 0,0001
Katarakt (PT)	49 (16 %) 85,14 [52,143; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10,54 [2,528; 43,977] < 0,0001
Trockenes Auge (PT)	91 (31 %) 68,57 [30,429; NA] (Wochen)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	11,03 [4,797; 25,350] < 0,0001
Augenschmerzen (PT)	32 (11 %) 111,14 [111,143; NA] (Wochen)	1 (0,4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	19,72 [2,669; 145,713] < 0,0001
Keratitis (PT)	13 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Keratopathie (PT)	93 (31 %) 51,00 [34,429; NA] (Wochen)	1 (0,4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	67,01 [9,315; 481,992] < 0,0001
Photophobie (PT)	56 (19 %) 102,00 [71,286; NA] (Wochen)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17,03 [4,126; 70,267] < 0,0001

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Sehen verschwommen (PT)	129 (43 %) 23,86 [15,286; 32,286] (Wochen)	6 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	16,99 [7,467; 38,659] < 0,0001
Sehschärfe vermindert (PT)	49 (16 %) NA [62,143; NA] (Wochen)	1 (0,4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	24,74 [3,388; 180,677] < 0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	Nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Dyspnoe (PT)	27 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	32 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,38 [0,214; 0,672] 0,0007
Epistaxis (PT)	6 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	22 (9 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,16 [0,065; 0,417] < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Abdominalschmerz (PT)	96 (32 %) 127,86 [NA; NA] (Wochen)	38 (16 %) NA [43,571; NA] (Wochen)	1,74 [1,185; 2,561] 0,0036
Diarrhö (PT)	106 (36 %) NA [61,571; NA] (Wochen)	43 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	1,77 [1,229; 2,540] 0,0015
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,19 [0,059; 0,587] 0,0017

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Stomatitis (PT)	12 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	32 (13 %) NA [51,571; NA] (Wochen)	0,18 [0,089; 0,354] < 0,0001
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	19 (6 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3,55 [1,023; 12,323] 0,0237
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	52 (18 %) 134,14 [NA; NA] (Wochen)	94 (39 %) 16,43 [12,286; 24,143] (Wochen)	0,24 [0,167; 0,351] < 0,0001
Alopezie (PT)	7 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	33 (14 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,13 [0,057; 0,302] < 0,0001
Trockene Haut (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,07 [0,016; 0,315] < 0,0001
Nagelerkrankungen (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,11 [0,023; 0,488] 0,0004
Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	17 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,04 [0,010; 0,202] < 0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	Nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Arthralgie (PT)	45 (15 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,38 [1,238; 4,561] 0,0055

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	16 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	18 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,46 [0,225; 0,947] 0,0340
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	Nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Ödem peripher (PT)	14 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	20 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,29 [0,131; 0,654] 0,0016
Untersuchungen (SOC)	Nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	39 (13 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	2,42 [1,198; 4,896] 0,0081
<p>Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird in Tabelle 4-135 ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.</p> <p>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-135: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	297	239	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE					
Keratitis (PT)	13 (4 %)	0 (0 %)	2,37 [1,007; 5,575] 0,0481	2,47 [0,985; 6,202] 0,0539	0,05 [0,022; 0,071] 0,0002
<p>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</p> <p>RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Tabelle 4-136: Statistisch signifikante Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen schweren UE (≥ 5 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Zeit bis zum ersten schweren UE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	10 (3 %) NA [NA; NA] (Wochen)	60 (25 %) NA [34,286; NA] (Wochen)	0,07 [0,033; 0,150] < 0,0001
Anämie (PT)	4 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	23 (10 %) NA [48,000; NA] (Wochen)	0,08 [0,025; 0,292] < 0,0001
Neutropenie (PT)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	44 (18 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,02 [0,005; 0,094] < 0,0001
Augenerkrankungen (SOC)	42 (14 %) NA [78,571; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Katarakt (PT)	14 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Keratopathie (PT)	22 (7 %) NA [106,000; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Sehen verschwommen (PT)	21 (7 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
Sehschärfe vermindert (PT)	12 (4 %) NA	0 (0 %) NA	NA [NA; NA] NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL FORWARD 1 +	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
	[NA; NA] (Wochen)	[NA; NA] (Wochen)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	Nicht signifikant, siehe Anhang 4-I		
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,21 [0,065; 0,688] 0,0059
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	14 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	28 (12 %) NA [74,714; NA] (Wochen)	0,29 [0,151; 0,562] 0,0001
Ermüdung (PT)	7 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	13 (5 %) NA [74,714; NA] (Wochen)	0,30 [0,117; 0,777] 0,0104
Untersuchungen (SOC)	7 (2 %) NA [NA; NA] (Wochen)	19 (8 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,21 [0,082; 0,529] 0,0003
<p>Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird in Tabelle 4-137 ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.</p> <p>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p>			

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Quelle: [9]			

Tabelle 4-137: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	MIRV	Chemotherapie	RR	OR	ARR
N	297	239			
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE					
Augenerkrankungen (SOC)	42 (14 %)	0 (0 %)	5,83 [2,625; 12,942] < 0,0001	6,64 [2,834; 15,566] < 0,0001	0,14 [0,101; 0,182] < 0,0001
Keratopathie (PT)	22 (7 %)	0 (0 %)	3,60 [1,591; 8,139] 0,0021	3,83 [1,594; 9,202] 0,0027	0,08 [0,049; 0,112] < 0,0001
Sehen verschwommen (PT)	21 (7 %)	0 (0 %)	3,40 [1,491; 7,743] 0,0036	3,61 [1,493; 8,726] 0,0044	0,07 [0,044; 0,105] < 0,0001
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population					
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020					
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie					
RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.					
Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.					
Quelle: [9]					

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten häufigen SUE (≥ 5 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm oder ≥ 1 % der Patientinnen, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Zeit bis zum ersten SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetretene SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	2 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	10 (4 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,15 [0,034; 0,707] 0,0046
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	32 (11 %) NA [NA; NA] (Wochen)	32 (13 %) NA [38,286; NA] (Wochen)	0,57 [0,339; 0,946] 0,0302
Dünndarmobstruktion (PT)	4 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	12 (5 %) NA [NA; NA] (Wochen)	0,18 [0,056; 0,559] 0,0012
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Zeit bis zum UE, das zum Tod führt (mindestens eine Patientin in einem Behandlungsarm) aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
	Ereignisse n (%) Median [95 %-KI] (Zeiteinheit)		
N	297	239	
Zeit bis zu einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %) NA [NA; NA] (Wochen)	3 (1 %) NA [NA; NA] (Wochen)	NA [NA; NA] NA
<p>Für Endpunkte, in denen keine Ereigniszeitanalyse (HR) berechnet werden kann, wird in Tabelle 4-140 ergänzend die binäre Analyse (RR) dargestellt.</p> <p>Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Tabelle 4-140: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patientinnen mit einem zum Tod führenden UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm		MIRV vs. Chemotherapie		
	MIRV	Chemotherapie	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	297	239	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit einem zum Tod führenden UE nach SOC und PT					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	3 (1 %)	0,46 [0,169; 1,255] 0,1297	0,44 [0,154; 1,286] 0,1347	-0,01 [-0,028; 0,001] 0,0726
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population					
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020					
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie					
RR, OR und ARR, sowie deren KIs und p-Werte basieren auf einem CMH-Modell mit den angegebenen Stratifizierungsvariablen.					
Ein RR und OR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Ein ARR kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.					
Quelle: [9]					

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT aus einstufiger Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	297	239
Anzahl der Patientinnen mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1 (0,3 %)	4 (2 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	5 (2 %)	8 (3 %)
Anämie (PT)	1 (0,3 %)	3 (1 %)
Neutropenie (PT)	2 (1 %)	3 (1 %)
Thrombozytopenie (PT)	3 (1 %)	3 (1 %)
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	1 (0,3 %)	1 (0,4 %)
Augenerkrankungen (SOC)	7 (2 %)	0 (0 %)
Trockenes Auge (PT)	3 (1 %)	0 (0 %)
Sehen verschwommen (PT)	5 (2 %)	0 (0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	15 (5 %)	12 (5 %)
Dyspnoe (PT)	2 (1 %)	3 (1 %)
Pleuraerguss (PT)	2 (1 %)	4 (2 %)
Pneumonitis (PT)	8 (3 %)	1 (0,4 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	3 (1 %)	15 (6 %)
Bauch aufgetrieben (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Übelkeit (PT)	0 (0 %)	2 (1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0 (0 %)	4 (2 %)

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
N	297	239
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	3 (1 %)	10 (4 %)
Ermüdung (PT)	0 (0 %)	7 (3 %)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT)	2 (1 %)	2 (1 %)
Untersuchungen (SOC)	1 (0,3 %)	3 (1 %)
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population		
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020		
Quelle: [9]		

UE nach SOC und PT

Bei den UE nach SOC und PT zeigen sich statistisch signifikante Behandlungseffekte zwischen den Behandlungsgruppen gemäß der Auswertung der einstufigen Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1, sowie in den Einzelstudien. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen traten sowohl bei UE unabhängig vom Schweregrad als auch schweren UE und SUE auf. Für UE, die zum Tod führen, zeigen sich weder statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Meta-Analyse noch in den Einzelstudien. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen werden im Folgenden näher betrachtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Patientinnen, die mit MIRV therapiert wurden, wiesen eine statistisch signifikant längere Zeit bis zum ersten SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf im Vergleich zu Patientinnen unter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,28 [0,209; 0,387]; $p < 0,0001$). Auch bei Betrachtung der absoluten Häufigkeiten zeigen sich deutliche Unterschiede zugunsten von MIRV. Bei 74 Patientinnen (25 %) im MIRV-Arm gegenüber 119 (50 %) im Chemotherapie-Arm trat ein UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf. Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich auch in den untergeordneten PT „Anämie“ (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,155; 0,356] $< 0,0001$), „Leukopenie“ (HR 0,19 [0,073; 0,512]; $p = 0,0004$), „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,152; 0,367]; $p < 0,0001$) und „Thrombozytopenie“ (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,269; 0,754]; $p = 0,0023$) und stellt eine deutliche Reduktion Chemotherapiebedingter hämatologischer Toxizitäten dar. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigen konsistente Effekte.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von MIRV in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zeigt sich auch in der Analyse der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). So wiesen Patientinnen, die MIRV erhielten, eine signifikant längere Zeit bis zum ersten schweren SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf, verglichen mit Patientinnen unter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,033; 0,150]; $p < 0,0001$). Schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ traten bei 10 Patientinnen (3 %) unter MIRV und bei 60 Patientinnen (25 %) unter Chemotherapie auf. Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigt sich auch bei den zugeordneten PTs „Anämie“ (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,025; 0,292]; $p < 0,0001$) und „Neutropenie“ (HR [95 %-KI]: 0,02 [0,005; 0,094]; $p < 0,0001$). Schwere Anämien traten im Interventionsarm bei 4 Patientinnen (1 %) und im Kontrollarm bei 23 Patientinnen (10 %) auf. Schwere Neutropenien traten im Interventionsarm bei 2 Patientinnen (1 %) und im Kontrollarm bei 44 Patientinnen (18 %) auf. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigen konsistente Effekte.

Auch für die Zeit bis zur ersten schwerwiegenden SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zeigt sich ein signifikanter Vorteil für MIRV (HR [95 %-KI]: 0,15 [0,034; 0,707]; $p = 0,0046$). Unter MIRV trat ein schwerwiegendes UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei 2 Patientinnen (1 %) gegenüber 10 Patientinnen (4 %) unter Chemotherapie auf. Die Ergebnisse der Einzelstudien bestätigen die hier beschriebenen Schlussfolgerungen basierend auf der metaanalytischen Zusammenfassung.

Haut und Nageltoxizität

Auch für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,167; 0,351]; $p < 0,0001$), unter anderem für den zugehörigen PT „Alopezie“ (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,057; 0,302]; $p < 0,0001$). Bei Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt wurden, trat in 14 % der Fälle eine Alopezie auf, im Vergleich zu 2 % der Fälle im MIRV-Arm. Der therapiebedingte Haarausfall kann sehr belastend sein und die Selbstwahrnehmung der Patientinnen sowie die Lebensqualität beeinträchtigen. Aus Patientensicht zählt Alopezie zu den am dringendsten benötigten Verbesserungen in Bezug auf die Behandlung [11]. Über die Hälfte der Frauen mit Ovarialkarzinom haben berichtet, dass Haarausfall der am meisten befürchtete Aspekt der Chemotherapie ist und 8 % der Patientinnen würden aufgrund der negativen Auswirkungen des Haarausfalls auf die Behandlung verzichten [83; 84]. Vor diesem Kontext sind die statistisch signifikanten Vorteile in der Zeit bis zum Auftreten des PT „Alopezie“ und der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem PT „Alopezie“ für die Patientinnen als sehr relevant einzustufen. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigen konsistente Effekte.

Darüber hinaus zeigen sich Vorteile in weiteren Chemotherapie-bedingten UE, etwa für den PT „Trockene Haut“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,016; 0,315]; $p < 0,0001$), PT „Nagelerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,023; 0,488]; $p = 0,0004$) und PT „Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom“ (HR [95 %-KI]: 0,04 [0,010; 0,202]; $p < 0,0001$). Auch in den Einzelstudien zeigen sich Vorteile für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“.

Unerwünschte Gastrointestinale Ereignisse

Weitere statistisch signifikante Vorteile für MIRV gegenüber der Chemotherapie ergaben sich für den PT „Dünndarmobstruktion“ (HR [95 %-KI]: 0,19 [0,059; 0,587]; $p = 0,0017$) und „Stomatitis“ (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,089; 0,354]; $p < 0,0001$) (zugehörig zur SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“). Für den PT „Dünndarmobstruktion“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV auch für schwere UE nach CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,065; 0,688], $p = 0,0059$) und schwerwiegende UE (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,056; 0,559]; $p = 0,0012$). Bei den SUE zeigt sich auch für die übergeordnete SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,339; 0,946]; $p = 0,0302$). Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigen konsistente Effekte.

Für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zeigen sich in der Meta-Analyse für UE jeglichen Grades statistisch signifikante Nachteile für MIRV für die PT „Abdominalschmerz“ (HR [95 %-KI]: 1,74 [1,185; 2,561]; $p = 0,0036$) und „Diarrhö“ (HR [95 %-KI]: 1,77 [1,229; 2,540]; $p = 0,0015$). Auf Ebene der schweren UE und SUE trat in diesem SOC jedoch kein signifikanter Nachteil auf. Die Ergebnisse der Einzelstudien zeigen konsistente Effekte.

Okuläre UE

In der Meta-Analyse zeigen sich statistisch signifikante Nachteile für MIRV im Vergleich zur Chemotherapie für die SOC „Augenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 6,70 [4,344; 10,325]; $p < 0,0001$) inklusive der untergeordneten PT „Katarakt“ (HR [95 %-KI]: 10,54 [2,528; 43,977]; $p < 0,0001$), „Trockenes Auge“ (HR [95 %-KI]: 11,03 [4,797; 25,350]; $p < 0,0001$), „Augenschmerzen“ (HR [95 %-KI]: 19,72 [2,669; 145,713]; $p < 0,0001$), „Keratopathie“ (HR [95 %-KI]: 67,01 [9,315; 481,992]; $p < 0,0001$), „Photophobie“ (HR [95 %-KI]: 17,03 [4,126; 70,267]; $p < 0,0001$), „Sehen verschwommen“ (HR [95 %-KI]: 16,99 [7,467; 38,659]; $p < 0,0001$), „Sehschärfe vermindert“ (HR [95 %-KI]: 24,74 [3,388; 180,677]; $p < 0,0001$) und „Keratitis“ (RR [95 %-KI]: 2,37 [1,007; 5,575]; $p = 0,0481$). UE der SOC „Augenerkrankungen“ (alle Grade) traten bei 59 % der Patientinnen im MIRV-Arm und 10 % der Patientinnen im Chemotherapie-Arm auf. Gemäß der im Abschnitt „Gesamtraten UE“ beschriebenen Darstellung der schweren und schwerwiegenden UE waren die meisten aufgetretenen okulären UE von geringem Grad (CTCAE-Grad 1 oder 2). Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC „Augenerkrankungen“ traten unter der Behandlung mit MIRV bei 14 % der Patientinnen auf. Im Kontrollarm traten keine schweren UE der SOC „Augenerkrankungen“ auf, weshalb die Ereigniszeitanalyse nicht berechnet werden konnte. Die ergänzend durchgeführte binäre Analyse zeigte einen Unterschied zuungunsten von MIRV bei der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE der SOC „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 5,83 [2,625; 12,942]; $p < 0,0001$) sowie der untergeordneten PT „Keratopathie“ (RR [95 %-KI]: 3,60 [1,591; 8,139]; $p = 0,0021$) und „Sehen verschwommen“ (RR [95 %-KI]: 3,40 [1,491; 7,743]; $p = 0,0036$) (Tabelle 4-137).

Dies steht im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von MIRV. Im klinischen Sicherheitsprofil der MIRV dominieren okuläre UEs, aber die meisten davon waren mild,

kontrollierbar und reversibel. Umfangreiche Empfehlungen wurden in die Fachinformation aufgenommen (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8) [1]. Insgesamt wurde das Sicherheitsprofil vor dem Hintergrund der schlechten Prognose der Zielpopulation als akzeptabel eingestuft. Nur 2 % der Patientinnen haben die Therapie unter MIRV aufgrund von Augenerkrankungen abgebrochen (siehe auch den Abschnitt „Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT“). Der Anteil der Patientinnen mit Grad 4 okulären UE beträgt gem. Fachinformation < 1 % [1]. Die am häufigsten berichteten Augenerkrankungen waren „Sehen verschwommen“, „Keratopathie“ und „Trockenes Auge“. Okuläre Ereignisse konnten in aller Regel durch natürliche Regeneration, unterstützende Maßnahmen oder Dosisanpassungen behoben werden. Weitergehende Analysen der Studie MIRASOL haben gezeigt, dass anzunehmen ist, dass die Dauer und Tiefe des Ansprechens von MIRV nicht maßgeblich von Dosisreduktionen beeinflusst werden [85]. Die mediane Zeit bis zum Auftreten okulärer Nebenwirkungen betrug in der Studie MIRASOL 5,4 Wochen [43]. In der Studie MIRASOL zeigte sich, dass nahezu alle Patientinnen entweder eine vollständige Genesung oder eine partielle Besserung erfuhren. Die okulären Nebenwirkungen lösten sich bei den meisten Patientinnen auf oder verbesserten sich auf den Schweregrad mild [30]. Die im Zusammenhang mit MIRV auftretenden Augenerkrankungen sind größtenteils mild und moderat, bekannt und erwartbar. Sie sind in der Regel reversibel und durch in der Fachinformation beschriebene Maßnahmen wie beispielsweise ophthalmologische Begleitmedikationen und gegebenenfalls Dosisreduktionen effektiv handhabbar [1; 30]. Insbesondere der Vorteil bei der Gesamtrate der Zeit bis zum Abbruch der Therapie aufgrund eines UE unterstützt die Annahme, dass die Vorteile der Behandlung mit MIRV deutlich überwiegen gegenüber Belastungen durch auftretende bzw. erwartete Nebenwirkungen.

Weitere statistisch signifikante Unterschiede

Auf Ebene der UE unabhängig vom Schweregrad zeigt sich für die Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Intervention mit MIRV für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,225; 0,947]; $p = 0,0340$). In Anlehnung an die Methodik des IQWiG auf Basis des Konfidenzintervalls bei nicht schweren Ereignissen wird das Ergebnis nicht als bewertungsrelevant eingestuft [33]. Weitere statistisch signifikante Vorteile ergeben sich für die PT „Dyspnoe“ (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,214; 0,672]; $p = 0,0007$) und „Epistaxis“ (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,065; 0,417]; $p < 0,0001$) (zugehörig zur SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“), den PT „Hypomagnesiämie“ (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,267; 0,958]; $p = 0,0360$) (zugehörig zur SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“) sowie den PT „Ödem peripher“ (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,131; 0,654]; $p = 0,0016$) (zugehörig zur SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“). In Anlehnung an die Methodik des IQWiG auf Basis des Konfidenzintervalls bei nicht schweren Ereignissen wird das Ergebnis für den PT „Hypomagnesiämie“ nicht als bewertungsrelevant eingestuft [33]. In den Einzelstudien zeigten sich weitgehend konsistente Effekte.

Auf der Ebene der schweren UE führte eine Therapie mit MIRV zu einem statistisch signifikant späteren Eintritt der schweren SOC „Untersuchungen“ (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,082; 0,529]; $p = 0,0003$) und der schweren SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,151; 0,562]; $p = 0,0001$), inklusive des

untergeordneten schweren PT „Ermüdung“ (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,117; 0,777]; $p = 0,0104$). Diese Effekte traten konsistent auch in den Einzelstudien auf.

Auf Ebene der UE unabhängig vom Schweregrad trat ein weiterer statistisch signifikanter Nachteil für MIRV bei der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (HR [95 %-KI]: 1,54 [1,183; 2,015]; $p = 0,0011$) und dem zugehörigen PT „Parästhesie“ (HR [95 %-KI]: 4,76 [1,076; 21,058] $p = 0,0141$) auf. Ein Nachteil ergab sich auch für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 3,55 [1,023; 12,323]; $p = 0,0237$). In Anlehnung an die Methodik des IQWiG auf Basis des Konfidenzintervalls bei nicht schweren Ereignissen werden die Ergebnisse für den PT „Parästhesie“ und die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ nicht als bewertungsrelevant eingestuft [33]. Weitere statistisch signifikante Nachteile auf Ebene der UE unabhängig vom Schweregrad ergaben sich bei den PT „Arthralgie“ (zugehörig zur SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“) (HR [95 %-KI]: 2,38 [1,238; 4,561]; $p = 0,0055$) und „Aspartataminotransferase erhöht“ (zugehörig zur SOC „Untersuchungen“) (HR [95 %-KI]: 2,42 [1,198; 4,896]; $p = 0,0081$). In den Einzelstudien zeigten sich konsistente Effekte.

Zusammenfassung

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von MIRV sowohl bei schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch SUE nach SOC und PT. Vorteile liegen für schwere UE sowie schwerwiegende UE für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ vor. Vorteile liegen für schwere UE für den PT „Anämie“ und PT „Neutropenie“ vor. Vorteile liegen weiterhin für schwere UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie den PT „Ermüdung“ vor. Die Vermeidung von Fatigue in der Indikation Ovarialkarzinom ist aus Patientensicht sehr relevant. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (PT) als auch in der Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Weiterhin liegt ein Vorteil für schwere UE für den SOC „Untersuchungen“ sowie für schwere und schwerwiegende UE für den PT „Dünndarmobstruktion“ vor. Ein Vorteil liegt zudem für schwerwiegende UE für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ vor.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von MIRV für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) für die SOC „Augenerkrankungen“ sowie den PT „Keratopathie“ und den PT „Sehen verschwommen“.

Die Ergebnisse der Einzelstudien sind insgesamt sehr konsistent im Hinblick auf Effektrichtung und -stärke.

Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT

Die deskriptive Analyse der Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT der einstufigen Meta-Analyse zeigt, dass in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Hauptgründe für einen Therapieabbruch auftraten. Im MIRV-Arm waren die drei häufigsten SOC, die zum Therapieabbruch führten, die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5 %) sowie „Augenerkrankungen“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (jeweils 2 %). Bei Patientinnen, die mit einer Chemotherapie

behandelt wurden, standen die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (6 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (5 %) sowie die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (4 %) und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (3 %) im Vordergrund.

Fazit zur Sicherheit

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-142: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Region	Stadium bei der Diagnose	BRCA Status	Baseline ECOG PS	Anzahl vorheriger Therapien	Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	Letztes Platinfreies Intervall	Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	Daten aus Studie
Für alle Endpunkte außer den "EORTC QLQ"-bezogenen Endpunkten gilt										
Meta-Analyse	•	•	•	•	•	•	•	•	•	○
Für die "EORTC QLQ"-bezogenen Endpunkte gilt										
MIRASOL	•	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.										

Der Zusatznutzen für MIRV wird in diesem Dossier anhand der Meta-Analyse der RCT-Studien MIRASOL und FORWARD 1 abgeleitet. Daher erfolgt eine Analyse der Subgruppen im Folgenden auf Basis der Meta-Analyse.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-143 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-143: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Endpunkt Studie	Alter	Region	Stadium bei der Diagnose	BRCA Status	Baseline ECOG PS	Anzahl vorheriger Therapien	Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	Letztes Platinfreies Intervall	Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	Daten aus Studie
Zeit bis zum Tod										
Meta-Analyse	0,5227	0,5704	0,5215	0,2103	0,6695	0,5021	0,7653	0,0523	0,8747	0,9208

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Region	Stadium bei der Diagnose	BRCA Status	Baseline ECOG PS	Anzahl vorheriger Therapielinien	Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	Letztes Platinfreies Intervall	Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	Daten aus Studie
Morbidität										
Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)										
Meta-Analyse	0,6073	0,0305	0,9130	0,0351	0,8286	0,5427	0,7589	0,5846	0,2865	0,9723
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)										
Meta-Analyse	0,5046	0,1518	0,9888	0,4199	0,4597	0,1017	0,7204	0,7760	0,6850	0,2558
EORTC QLQ C30*										
Symptomskala Appetitverlust										
MIRA SOL	0,2199	0,3689	0,5137	0,7407	0,3327	0,1785	0,2304	0,9008	0,1286	n.b.
Symptomskala Fatigue										
MIRA SOL	0,9449	0,6723	0,8316	0,9106	0,2716	0,8952	0,7506	0,2486	0,9581	n.b.
Symptomskala Übelkeit und Erbrechen										
MIRA SOL	0,2775	0,3925	0,9075	0,3862	0,1605	0,9270	0,4580	0,1277	0,0949	n.b.
Symptomskala Schmerzen										
MIRA SOL	0,5275	0,8160	0,4669	0,7430	0,4469	0,2314	0,3736	0,2979	0,4046	n.b.
Symptomskala Dyspnoe										
MIRA SOL	0,3749	0,8197	0,3162	0,4164	0,2322	0,9363	0,5868	0,0756	0,7347	n.b.
Symptomskala Schlaflosigkeit										
MIRA SOL	0,8958	0,4266	0,3442	0,5408	0,7503	0,8722	0,6814	0,0077	0,4832	n.b.
Symptomskala Verstopfung										
MIRA SOL	0,9469	0,6276	0,1684	0,0273	0,8201	0,8455	0,7409	0,3820	0,8688	n.b.
Symptomskala Diarrhö										
MIRA SOL	0,3372	0,1808	0,3827	0,4952	0,2329	0,1207	0,5374	0,2604	0,4796	n.b.
EORTC QLQ-OV28*										
Symptomskala abdominale/gastrointestinale Symptome										
MIRA SOL	0,3493	0,1282	0,7683	0,1090	0,4606	0,5176	0,2639	0,4657	0,2055	n.b.
Symptomskala periphere Neuropathie										
MIRA SOL	0,4967	0,4833	0,5204	0,3244	0,1359	0,3342	0,8309	0,2854	0,0072	n.b.
Symptomskala hormonelle Symptome										
MIRA SOL	0,8457	0,6306	0,9861	0,5849	0,6053	0,4346	0,4733	0,5437	0,9998	n.b.
Symptomskala Körperbild										
MIRA SOL	0,7435	0,4922	0,7692	0,8463	0,0408	0,1241	0,7473	0,0239	0,0991	n.b.
Symptomskala Nebenwirkungen der Chemotherapie										
MIRA SOL	0,3939	0,9000	0,0535	0,2097	0,7092	0,1296	0,6308	0,1212	0,3959	n.b.
Lebensqualität										
EORTC QLQ C30*										
Funktionskala globaler Gesundheitsstatus										
MIRA SOL	0,9961	0,6037	0,9558	0,8952	0,2289	0,3430	0,3924	0,6109	0,6233	n.b.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Region	Stadium bei der Diagnose	BRCA Status	Baseline ECOG PS	Anzahl vorheriger Therapielinien	Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	Letztes Platinfreies Intervall	Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	Daten aus Studie
Funktionsskala Physische Funktion										
MIRA SOL	0,4376	0,9611	0,6464	0,3965	0,7320	0,7076	0,6295	0,1228	0,0256	n.b.
Funktionsskala Rollenfunktion										
MIRA SOL	0,4752	0,5552	0,9352	0,3709	0,2693	0,4717	0,6884	0,2105	0,7756	n.b.
Funktionsskala Emotionale Funktion										
MIRA SOL	0,4778	0,4499	0,0520	0,1389	0,6157	0,6334	0,5724	0,4023	0,0377	n.b.
Funktionsskala Kognitive Funktion										
MIRA SOL	0,7183	0,1404	0,3954	0,8207	0,4178	0,4618	0,5111	0,4158	0,4798	n.b.
Funktionsskala Soziale Funktion										
MIRA SOL	0,7259	0,8497	0,3073	0,0974	0,1267	0,9284	0,9322	0,7282	0,9183	n.b.
EORTC QLQ-OV28*										
Funktionsskala Einstellungen bez. Krankheit/Behandlung										
MIRA SOL	0,2135	0,7518	0,5568	0,2193	0,1527	0,4662	0,9228	0,0416	0,7335	n.b.
Funktionsskala Sexualität										
MIRA SOL	0,5835	0,4774	0,3524	0,9664	0,8259	0,0625	0,6076	0,7221	0,6258	n.b.
Sicherheit										
Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (unabhängig vom Schweregrad)										
Meta-Analyse	0,5405	0,5083	0,2522	0,6563	0,8963	0,6288	0,5835	0,1354	0,8021	0,9428
Zeit bis zum ersten schweren UE										
Meta-Analyse	0,8476	0,9016	0,3648	0,2306	0,7379	0,4982	0,4302	0,2631	0,8097	0,5770
Zeit bis zum ersten SUE										
Meta-Analyse	0,4611	0,9696	0,9683	0,0271	0,6530	0,1580	0,2616	0,0986	0,3331	0,6207
Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ (unabhängig vom Schweregrad)										
Meta-Analyse	0,1309	0,3236	0,7251	0,5748	0,6726	0,2524	0,2305	0,9151	0,0661	0,3318
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI "Augenerkrankungen"										
Meta-Analyse	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	0,9999
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Augenerkrankungen“										
Meta-Analyse	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ (unabhängig vom Schweregrad)										
Meta-Analyse	0,6721	0,0903	0,5294	0,8347	0,0475	0,3611	0,0975	0,6761	< 0,0001	0,8308
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Periphere Neuropathie“										
Meta-Analyse	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Periphere Neuropathie“										
Meta-Analyse	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Zeit bis zum ersten UESI „Pneumonitis“ (unabhängig vom Schweregrad)										
Meta-Analyse	0,2627	0,1421	0,2915	0,2665	0,2123	0,3390	0,7751	0,4486	0,2145	0,0728

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Studie	Alter	Region	Stadium bei der Diagnose	BRCA Status	Baseline ECOG PS	Anzahl vorheriger Therapielinien	Vorherige Verabreichung von Bevacizumab	Letztes Platin-freies Intervall	Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen	Daten aus Studie
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Pneumonitis“										
Meta-Analyse	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Pneumonitis“										
Meta-Analyse	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE										
Meta-Analyse	0,0411	0,3240	0,2392	0,8445	0,9674	0,3273	0,2323	0,1488	0,7733	0,3525
*Für sämtliche zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 zugehörigen Endpunkte wurde die Einzelstudie MIRASOL zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, weshalb hier auch die Subgruppen für die Studie MIRASOL dargestellt werden. n.b.: nicht berechnet. Die Subgruppe „Daten aus Studie“ wurde nur für die Meta-Analyse berechnet, nicht jedoch für die Einzelstudie MIRASOL; k.A.: keine Angabe. Der Interaktionsterm wurde nicht dargestellt, da die Anforderungen für Subgruppenanalysen (> 10 Patienten/10 Ereignisse) nicht erfüllt sind.										
Quelle: [9]										

Für sämtliche zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 zugehörigen Endpunkte wurde die Einzelstudie MIRASOL zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, weshalb hier auch die Subgruppen für die Studie MIRASOL dargestellt werden.

Für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Endpunkte „EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion“, „EORTC QLQ-C30 Physische Funktion“ und „EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie“ sowie dem Sicherheits-Endpunkt Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“. Ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Subgruppe „BRCA-Status“ zeigt sich für die Morbiditäts-Endpunkte „PFS“ und „EORTC QLQ-C30 Verstopfung“ sowie den Sicherheitsendpunkt Zeit bis zum ersten SUE. Für die Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall“ ergab sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für den Morbiditäts-Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit“ und „EORTC QLQ-OV28 Körperbild“ sowie für den Lebensqualitäts-Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Funktionsskala Einstellungen bez. Krankheit/Behandlung“. Weiterhin zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Subgruppe „Alter“ in dem Sicherheits-Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE. Für die Subgruppe „Baseline ECOG PS“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für den Morbiditäts-Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Körperbild“ und den Sicherheits-Endpunkt Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere

dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen für diejenigen Subgruppen und Endpunkte dargestellt, bei denen ein signifikanter Interaktionsterm auftrat. Eine vollständige Darstellung der Subgruppenanalysen, auch der Analysen mit nicht signifikantem Interaktionsterm, liegt in Anhang 4-G vor.

Subgruppe „Region“

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Region“ im Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (gemäß Prüfarzt)“

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)			
Region			
USA	N	90	64
	Ereignisse, n (%)	76 (84 %)	42 (66 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	4,17 [3,088; 5,651]	3,91 [2,825; 5,651]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,91 [0,620; 1,342] 0,6417	
Rest der Welt	N	219	196
	Ereignisse, n (%)	187 (85 %)	159 (81 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,72 [5,454; 6,932]	4,04 [2,825; 4,501]

MIRASOL + FORWARD 1	Behandlungsarm	
	MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)		
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,57 [0,459; 0,711] < 0,0001
<p>Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie</p> <p>HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).</p> <p>NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.</p> <p>Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>		

In der Meta-Analyse zeigte sich für den Endpunkt „PFS gemäß Prüfarzt“ in der Subgruppe „Region“ ein statistisch signifikanter Interaktionsterm. Für die Subgruppe „Rest der Welt“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV. Für die Subgruppe „USA“ zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von MIRV. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

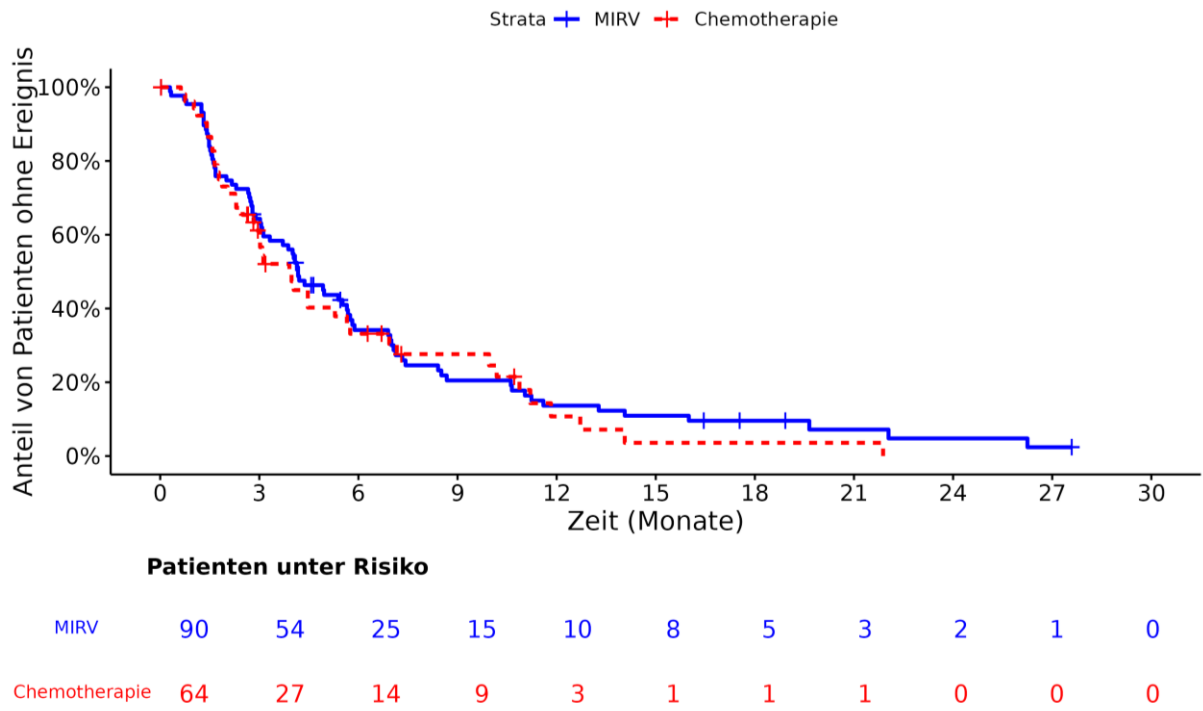


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)“ der Subgruppe „Region - USA“

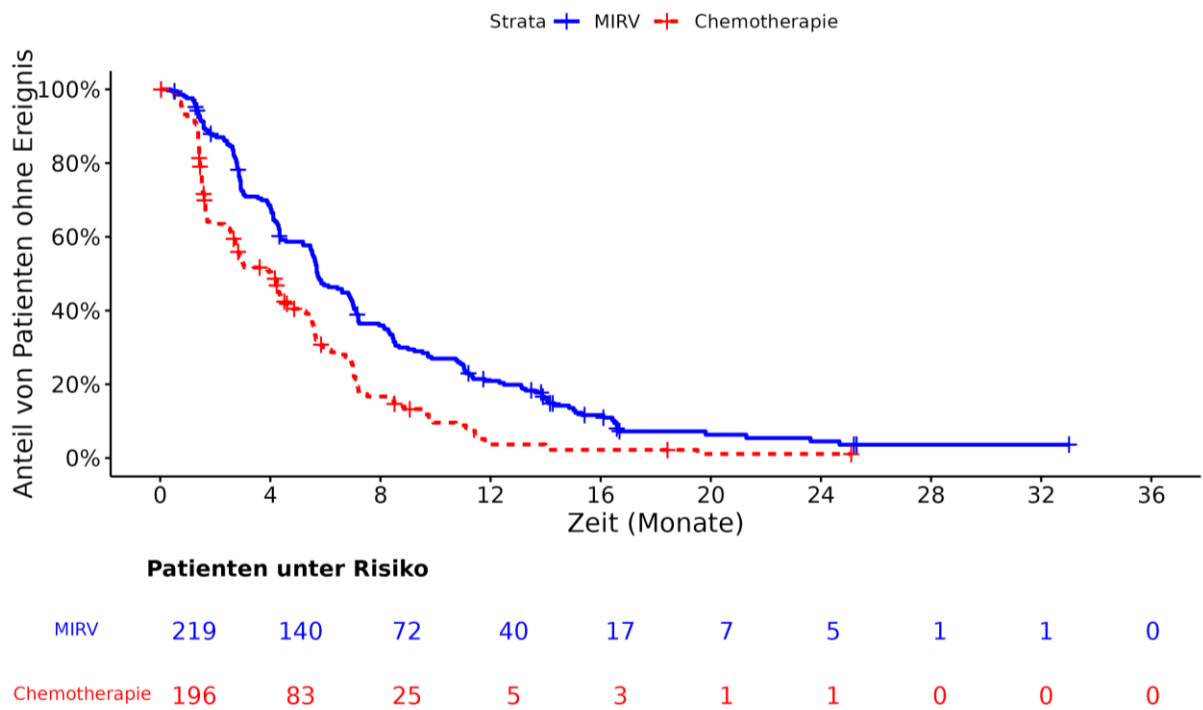


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für „Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)“ der Subgruppe „Region – Rest der Welt“

Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion“

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion			
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Pegyliertes liposomales Doxorubicin			
Baseline			
n/N (%)	62/80 (78)	56/76 (74)	-
MW (SD)	69,35 (20,511)	75,30 (20,595)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	3/51 (6)	3/41 (7)	-
MW (SD)	80,56 (26,788)	80,56 (9,623)	
Effekt über Studiendauer			
n	62	56	LS MD 2,48 [-2,935; 7,900] 0,3659 Hedges' g 0,17 [-0,195; 0,529]
LS MW (SE)	0,30 (1,861)	-2,19 (1,984)	
95 %-KI	[-3,392; 3,983]	[-6,115; 1,741]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	41/76 (54)	42/74 (57)	LS MD 4,08 [-1,483; 9,652]
MW (SD)	6,71 (15,835)	-0,60 (14,538)	
LS MW (SE)	3,30 (1,925)	-0,78 (2,030)	
95 %-KI	[-0,507; 7,111]	[-4,798; 3,232]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	50/76 (66)	42/66 (64)	LS MD 3,39 [-2,056; 8,834]
MW (SD)	1,50 (18,342)	-6,35 (22,301)	
LS MW (SE)	2,00 (1,882)	-1,39 (1,983)	
95 %-KI	[-1,732; 5,723]	[-5,319; 2,533]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	33/75 (44)	22/64 (34)	LS MD 2,90 [-2,510; 8,313]
MW (SD)	5,56 (22,113)	-4,55 (14,935)	
LS MW (SE)	1,08 (1,866)	-1,82 (1,975)	
95 %-KI	[-2,615; 4,778]	[-5,730; 2,090]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	34/74 (46)	18/62 (29)	LS MD 2,41 [-3,007; 7,836]
MW (SD)	-2,21 (17,921)	-1,39 (15,978)	
LS MW (SE)	0,17 (1,861)	-2,25 (1,987)	
95 %-KI	[-3,520; 3,855]	[-6,181; 1,687]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	27/72 (38)	17/59 (29)	LS MD 1,72 [-3,793; 7,230]
MW (SD)	-1,23 (21,768)	0,00 (12,500)	
LS MW (SE)	-1,14 (1,875)	-2,86 (2,039)	
95 %-KI	[-4,853; 2,575]	[-6,891; 1,176]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/69 (32)	16/54 (30)	LS MD 1,23 [-4,393; 6,856]
MW (SD)	1,14 (18,775)	5,21 (17,180)	
LS MW (SE)	-2,05 (1,899)	-3,28 (2,098)	
95 %-KI	[-5,812; 1,706]	[-7,431; 0,862]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	31/60 (52)	15/48 (31)	LS MD -0,44 [-6,732; 5,855]
MW (SD)	-2,42 (21,103)	-3,33 (27,603)	
LS MW (SE)	-5,19 (2,062)	-4,75 (2,421)	
95 %-KI	[-9,258; -1,118]	[-9,518; 0,020]	
Veränderung zu Woche 48			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	2/51 (4)	2/41 (5)	LS MD -2,11 [-9,408; 5,190]
MW (SD)	-4,17 (5,893)	4,17 (17,678)	
LS MW (SE)	-8,32 (2,326)	-6,21 (2,877)	
95 %-KI	[-12,903; -3,741]	[-11,867; -0,560]	
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Paclitaxel			
Baseline			
n/N (%)	74/88 (84)	69/82 (84)	-
MW (SD)	72,07 (22,131)	64,37 (24,708)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/56 (2)	1/49 (2)	-
MW (SD)	33,33 (NA)	91,67 (NA)	
Effekt über Studiendauer			
n	74	69	LS MD 0,89 [-4,167; 5,955] 0,7274
LS MW (SE)	1,99 (1,746)	1,09 (1,858)	
95 %-KI	[-1,466; 5,439]	[-2,582; 4,766]	Hedges' g 0,06 [-0,270; 0,387]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	55/87 (63)	47/81 (58)	LS MD -0,46 [-5,647; 4,722]
MW (SD)	2,58 (12,409)	8,51 (18,511)	
LS MW (SE)	4,54 (1,788)	5,00 (1,906)	
95 %-KI	[1,005; 8,071]	[1,235; 8,766]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	61/86 (71)	53/79 (67)	LS MD 0,16 [-4,927; 5,240]
MW (SD)	2,46 (20,601)	4,25 (20,905)	
LS MW (SE)	3,37 (1,756)	3,22 (1,865)	
95 %-KI	[-0,098; 6,845]	[-0,469; 6,903]	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	42/84 (50)	35/77 (45)	LS MD 0,59 [-4,468; 5,648]
MW (SD)	2,38 (16,285)	-0,48 (21,192)	
LS MW (SE)	2,56 (1,746)	1,97 (1,855)	
95 %-KI	[-0,894; 6,011]	[-1,700; 5,636]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	44/81 (54)	27/76 (36)	LS MD 1,02 [-4,045; 6,092]
MW (SD)	-0,95 (17,070)	9,57 (27,122)	
LS MW (SE)	1,74 (1,747)	0,72 (1,862)	
95 %-KI	[-1,712; 5,198]	[-2,961; 4,401]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	28/77 (36)	25/73 (34)	LS MD 1,64 [-3,504; 6,790]
MW (SD)	-1,79 (19,024)	8,67 (22,500)	
LS MW (SE)	0,58 (1,768)	-1,06 (1,900)	
95 %-KI	[-2,915; 4,073]	[-4,818; 2,690]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	21/74 (28)	18/72 (25)	LS MD 2,08 [-3,169; 7,321]
MW (SD)	0,40 (24,221)	-2,31 (15,605)	
LS MW (SE)	-0,24 (1,795)	-2,31 (1,946)	
95 %-KI	[-3,782; 3,309]	[-6,154; 1,529]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	35/64 (55)	21/63 (33)	LS MD 3,56 [-2,257; 9,382]
MW (SD)	-0,48 (18,846)	-3,17 (16,132)	
LS MW (SE)	-3,03 (1,959)	-6,59 (2,202)	
95 %-KI	[-6,892; 0,831]	[-10,928; -2,258]	
Veränderung zu Woche 48			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	1/56 (2)	1/49 (2)	LS MD 5,05 [-1,637; 11,734]
MW (SD)	-25,00 (NA)	8,33 (NA)	
LS MW (SE)	-5,83 (2,214)	-10,87 (2,575)	
95 %-KI	[-10,180; -1,470]	[-15,933; -5,815]	
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Topotecan			
Baseline			
n/N (%)	39/50 (78)	32/49 (65)	-
MW (SD)	76,07 (22,145)	72,66 (24,063)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	6/33 (18)	2/20 (10)	-
MW (SD)	86,11 (13,608)	70,83 (5,893)	
Effekt über Studiendauer			
n	39	32	LS MD 12,44 [4,682; 20,191] 0,0021
LS MW (SE)	4,70 (2,599)	-7,73 (2,915)	
95 %-KI	[-0,484; 9,891]	[-13,549; -1,917]	Hedges' g 0,75 [0,268; 1,237]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	23/50 (46)	18/45 (40)	LS MD 8,72 [0,876; 16,564]
MW (SD)	6,52 (27,173)	-5,09 (14,890)	
LS MW (SE)	5,77 (2,627)	-2,95 (2,956)	
95 %-KI	[0,527; 11,003]	[-8,846; 2,937]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	30/48 (62)	27/43 (63)	LS MD 10,31 [2,542; 18,078]
MW (SD)	1,39 (20,422)	-4,94 (16,548)	
LS MW (SE)	5,31 (2,605)	-5,00 (2,921)	
95 %-KI	[0,114; 10,508]	[-10,825; 0,828]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	21/46 (46)	12/42 (29)	LS MD 11,42 [3,675; 19,171]
MW (SD)	5,16 (19,628)	-4,86 (10,334)	
LS MW (SE)	4,99 (2,598)	-6,43 (2,912)	
95 %-KI	[-0,193; 10,179]	[-12,240; -0,620]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	16/44 (36)	8/40 (20)	LS MD 12,54 [4,780; 20,292]
MW (SD)	10,42 (21,624)	-3,13 (7,634)	
LS MW (SE)	4,68 (2,599)	-7,86 (2,916)	
95 %-KI	[-0,513; 9,863]	[-13,679; -2,043]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	11/41 (27)	7/33 (21)	LS MD 14,13 [6,310; 21,942]
MW (SD)	12,12 (17,624)	3,57 (9,449)	
LS MW (SE)	4,22 (2,614)	-9,91 (2,945)	
95 %-KI	[-0,995; 9,436]	[-15,776; -4,034]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	10/41 (24)	3/29 (10)	LS MD 15,24 [7,347; 23,131]
MW (SD)	3,33 (10,541)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	3,90 (2,634)	-11,34 (2,980)	
95 %-KI	[-1,349; 9,155]	[-17,273; -5,399]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	15/36 (42)	8/23 (35)	LS MD 19,06 [10,708; 27,402]
MW (SD)	4,44 (23,960)	-9,38 (14,391)	
LS MW (SE)	2,81 (2,754)	-16,24 (3,190)	
95 %-KI	[-2,664; 8,290]	[-22,574; -9,911]	
Veränderung zu Woche 48			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	5/33 (15)	2/20 (10)	LS MD 22,87 [13,799; 31,944]
MW (SD)	10,00 (27,889)	-12,50 (17,678)	
LS MW (SE)	1,72 (2,950)	-21,15 (3,517)	
95 %-KI	[-4,122; 7,568]	[-28,101; -14,195]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Studie MIRASOL zeigte sich für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion“ in der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Topotecan“ ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV bei Betrachtung des Effekts über die gesamte Studiendauer. Für die Subgruppen „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Paclitaxel“ und „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Pegyliertes liposomales Doxorubicin“ konnte kein statistisch signifikanter Effekt über die gesamte Studiendauer festgestellt werden. Dieses Ergebnis lässt sich medizinisch nicht sinnvoll interpretieren und wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Physische Funktion“

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
EORTC QLQ-C30 physische Funktion			
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Pegyliertes liposomales Doxorubicin			
Baseline			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	63/80 (79)	57/76 (75)	-
MW (SD)	77,50 (18,955)	81,29 (18,748)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	3/51 (6)	3/41 (7)	-
MW (SD)	66,67 (6,667)	91,11 (7,698)	
Effekt über Studiendauer			
n	63	57	LS MD 4,46 [-0,111; 9,024] 0,0557 Hedges' g 0,35 [-0,008; 0,714]
LS MW (SE)	-2,60 (1,546)	-7,06 (1,704)	
95 %-KI	[-5,670; 0,461]	[-10,434; -3,687]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	43/76 (57)	43/74 (58)	LS MD 2,92 [-2,248; 8,097]
MW (SD)	1,42 (10,678)	-2,79 (10,614)	
LS MW (SE)	-0,75 (1,788)	-3,68 (1,912)	
95 %-KI	[-4,281; 2,777]	[-7,447; 0,094]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	53/76 (70)	44/66 (67)	LS MD 3,60 [-1,108; 8,304]
MW (SD)	-2,98 (14,637)	-5,91 (16,780)	
LS MW (SE)	-1,57 (1,627)	-5,16 (1,730)	
95 %-KI	[-4,786; 1,652]	[-8,586; -1,744]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	34/75 (45)	23/64 (36)	LS MD 4,07 [-0,492; 8,632]
MW (SD)	-1,24 (16,855)	-9,57 (17,271)	
LS MW (SE)	-2,14 (1,563)	-6,21 (1,685)	
95 %-KI	[-5,235; 0,961]	[-9,543; -2,871]	
Veränderung zu Woche 15/16			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	34/74 (46)	19/62 (31)	LS MD 4,54 [-0,042; 9,125]
MW (SD)	-3,14 (17,153)	-10,88 (18,620)	
LS MW (SE)	-2,71 (1,547)	-7,25 (1,715)	
95 %-KI	[-5,774; 0,359]	[-10,643; -3,854]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	27/72 (38)	18/59 (31)	LS MD 5,22 [0,321; 10,109]
MW (SD)	0,74 (11,596)	-11,11 (15,509)	
LS MW (SE)	-3,52 (1,606)	-8,74 (1,879)	
95 %-KI	[-6,702; -0,342]	[-12,448; -5,027]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/69 (32)	16/54 (30)	LS MD 5,69 [0,406; 10,968]
MW (SD)	-1,21 (17,893)	-4,58 (15,534)	
LS MW (SE)	-4,09 (1,701)	-9,78 (2,062)	
95 %-KI	[-7,454; -0,730]	[-13,845; -5,713]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	30/60 (50)	16/48 (33)	LS MD 7,30 [0,001; 14,607]
MW (SD)	-6,28 (17,197)	-12,92 (25,701)	
LS MW (SE)	-6,05 (2,261)	-13,35 (2,943)	
95 %-KI	[-10,497; -1,598]	[-19,140; -7,563]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	2/51 (4)	2/41 (5)	LS MD 8,92 [-0,942; 18,785]
MW (SD)	-10,00 (4,714)	-3,33 (4,714)	
LS MW (SE)	-8,00 (3,018)	-16,92 (4,010)	
95 %-KI	[-13,934; -2,071]	[-24,805; -9,042]	
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Paclitaxel			
Baseline			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	76/88 (86)	70/82 (85)	-
MW (SD)	76,96 (19,955)	75,71 (22,358)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/56 (2)	1/49 (2)	-
MW (SD)	66,67 (NA)	100,00 (NA)	
Effekt über Studiendauer			
n	76	70	LS MD 6,90 [2,195; 11,598] 0,0043 Hedges' g 0,48 [0,149; 0,808]
LS MW (SE)	-1,58 (1,620)	-8,48 (1,742)	
95 %-KI	[-4,789; 1,619]	[-11,924; -5,038]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	56/87 (64)	49/81 (60)	LS MD 4,58 [-0,612; 9,773]
MW (SD)	-0,50 (15,088)	-3,36 (15,073)	
LS MW (SE)	-1,44 (1,792)	-6,02 (1,930)	
95 %-KI	[-4,978; 2,090]	[-9,827; -2,222]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	64/86 (74)	56/79 (71)	LS MD 5,63 [0,816; 10,437]
MW (SD)	-2,46 (17,748)	-7,62 (19,172)	
LS MW (SE)	-1,51 (1,665)	-7,13 (1,777)	
95 %-KI	[-4,798; 1,783]	[-10,643; -3,625]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	43/84 (51)	37/77 (48)	LS MD 6,36 [1,662; 11,056]
MW (SD)	-1,76 (17,582)	-12,01 (19,720)	
LS MW (SE)	-1,55 (1,624)	-7,91 (1,735)	
95 %-KI	[-4,763; 1,659]	[-11,340; -4,481]	
Veränderung zu Woche 15/16			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	46/81 (57)	28/76 (37)	LS MD 7,09 [2,370; 11,812]
MW (SD)	0,24 (20,689)	-5,95 (18,355)	
LS MW (SE)	-1,60 (1,624)	-8,69 (1,753)	
95 %-KI	[-4,809; 1,616]	[-12,151; -5,224]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	30/77 (39)	26/73 (36)	LS MD 8,14 [3,150; 13,124]
MW (SD)	-2,74 (19,796)	-4,87 (17,845)	
LS MW (SE)	-1,66 (1,698)	-9,80 (1,875)	
95 %-KI	[-5,014; 1,694]	[-13,496; -6,098]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/74 (30)	19/72 (26)	LS MD 8,87 [3,551; 14,187]
MW (SD)	-1,82 (20,695)	-9,59 (14,667)	
LS MW (SE)	-1,70 (1,796)	-10,57 (2,019)	
95 %-KI	[-5,247; 1,837]	[-14,551; -6,596]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	37/64 (58)	24/63 (38)	LS MD 11,38 [4,303; 18,455]
MW (SD)	-0,90 (17,081)	-9,26 (15,321)	
LS MW (SE)	-1,86 (2,335)	-13,24 (2,750)	
95 %-KI	[-6,449; 2,733]	[-18,641; -7,833]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	1/56 (2)	1/49 (2)	LS MD 13,89 [4,532; 23,246]
MW (SD)	-26,67 (NA)	13,33 (NA)	
LS MW (SE)	-2,01 (3,053)	-15,90 (3,670)	
95 %-KI	[-8,008; 3,987]	[-23,109; -8,691]	
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Topotecan			
Baseline			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	39/50 (78)	32/49 (65)	-
MW (SD)	76,75 (23,037)	83,75 (15,789)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	6/33 (18)	2/20 (10)	-
MW (SD)	81,11 (20,834)	66,67 (18,856)	
Effekt über Studiendauer			
n	39	32	LS MD 15,80 [7,327; 24,277] 0,0004 Hedges' g 0,89 [0,394; 1,376]
LS MW (SE)	2,79 (2,820)	-13,01 (3,131)	
95 %-KI	[-2,842; 8,419]	[-19,257; -6,770]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	24/50 (48)	18/45 (40)	LS MD 12,49 [3,748; 21,234]
MW (SD)	1,67 (16,001)	-10,37 (24,007)	
LS MW (SE)	3,15 (2,909)	-9,34 (3,246)	
95 %-KI	[-2,641; 8,948]	[-15,795; -2,879]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	30/48 (62)	27/43 (63)	LS MD 13,91 [5,406; 22,413]
MW (SD)	6,22 (17,058)	-12,35 (17,898)	
LS MW (SE)	3,00 (2,839)	-10,91 (3,141)	
95 %-KI	[-2,668; 8,662]	[-17,173; -4,650]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	21/46 (46)	12/42 (29)	LS MD 14,90 [6,455; 23,349]
MW (SD)	6,03 (18,124)	-3,89 (10,429)	
LS MW (SE)	2,89 (2,818)	-12,01 (3,117)	
95 %-KI	[-2,739; 8,515]	[-18,231; -5,797]	
Veränderung zu Woche 15/16			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	16/44 (36)	8/40 (20)	LS MD 15,89 [7,412; 24,377]
MW (SD)	7,08 (15,864)	-5,00 (6,901)	
LS MW (SE)	2,78 (2,822)	-13,12 (3,135)	
95 %-KI	[-2,855; 8,412]	[-19,366; -6,867]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	11/41 (27)	7/33 (21)	LS MD 17,31 [8,620; 26,005]
MW (SD)	10,91 (14,988)	-2,86 (6,506)	
LS MW (SE)	2,62 (2,867)	-14,69 (3,230)	
95 %-KI	[-3,096; 8,340]	[-21,121; -8,261]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	11/41 (27)	3/29 (10)	LS MD 18,31 [9,360; 27,251]
MW (SD)	11,52 (17,408)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	2,51 (2,927)	-15,79 (3,344)	
95 %-KI	[-3,317; 8,342]	[-22,437; -9,149]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	15/36 (42)	8/23 (35)	LS MD 21,71 [11,330; 32,089]
MW (SD)	7,11 (15,423)	-13,33 (11,269)	
LS MW (SE)	2,14 (3,282)	-19,57 (3,964)	
95 %-KI	[-4,367; 8,641]	[-27,408; -11,736]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	5/33 (15)	2/20 (10)	LS MD 25,11 [12,664; 37,561]
MW (SD)	6,67 (14,142)	-13,33 (9,428)	
LS MW (SE)	1,76 (3,816)	-23,35 (4,829)	
95 %-KI	[-5,775; 9,298]	[-32,876; -13,827]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Studie MIRASOL zeigte sich für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Physische Funktion“ in den Subgruppen „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Paclitaxel“ und „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Topotecan“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV bei Betrachtung des Effekts über die gesamte Studiendauer. Für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Pegyliertes liposomales Doxorubicin“ zeigte sich ein nicht statistisch signifikanter Vorteil für MIRV. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ im Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie“

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie			
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Pegyliertes liposomales Doxorubicin			
Baseline			
n/N (%)	60/80 (75)	54/76 (71)	-
MW (SD)	24,81 (25,987)	20,68 (25,273)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	3/51 (6)	3/41 (7)	-
MW (SD)	40,74 (27,962)	18,52 (16,973)	
Effekt über Studiendauer			
n	60	54	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
LS MW (SE)	15,01 (2,714)	7,80 (2,975)	LS MD 7,21 [-0,779; 15,205]
95 %-KI	[9,631; 20,394]	[1,906; 13,693]	0,0764 Hedges' g 0,33 [-0,036; 0,705]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	39/76 (51)	37/74 (50)	LS MD 6,39 [-2,269; 15,048]
MW (SD)	-1,42 (17,509)	2,55 (19,711)	
LS MW (SE)	11,61 (2,978)	5,22 (3,206)	
95 %-KI	[5,729; 17,498]	[-1,109; 11,557]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	50/76 (66)	42/66 (64)	LS MD 6,74 [-1,403; 14,886]
MW (SD)	18,00 (30,358)	8,60 (21,260)	
LS MW (SE)	13,07 (2,803)	6,32 (3,003)	
95 %-KI	[7,515; 18,617]	[0,380; 12,269]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	32/75 (43)	23/64 (36)	LS MD 6,99 [-0,997; 14,972]
MW (SD)	13,89 (30,787)	14,73 (17,376)	
LS MW (SE)	14,08 (2,735)	7,10 (2,952)	
95 %-KI	[8,662; 19,504]	[1,247; 12,943]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	31/74 (42)	19/62 (31)	LS MD 7,23 [-0,766; 15,234]
MW (SD)	19,00 (33,603)	3,22 (20,228)	
LS MW (SE)	15,10 (2,714)	7,87 (2,981)	
95 %-KI	[9,718; 20,482]	[1,961; 13,770]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	26/72 (36)	18/59 (31)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	18,38 (30,298)	13,58 (26,828)	LS MD 7,59 [-0,736; 15,909]
LS MW (SE)	16,55 (2,770)	8,97 (3,156)	
95 %-KI	[11,065; 22,041]	[2,727; 15,206]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/69 (32)	15/54 (28)	LS MD 7,83 [-0,909; 16,574]
MW (SD)	14,65 (27,727)	7,78 (18,991)	
LS MW (SE)	17,57 (2,865)	9,74 (3,360)	
95 %-KI	[11,899; 23,240]	[3,104; 16,370]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	30/60 (50)	16/48 (33)	LS MD 8,68 [-2,409; 19,764]
MW (SD)	15,93 (29,133)	11,81 (32,828)	
LS MW (SE)	21,06 (3,478)	12,38 (4,412)	
95 %-KI	[14,203; 27,909]	[3,698; 21,059]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	2/51 (4)	2/41 (5)	LS MD 9,52 [-4,751; 23,795]
MW (SD)	22,22 (15,713)	-16,67 (54,997)	
LS MW (SE)	24,54 (4,375)	15,02 (5,765)	
95 %-KI	[15,939; 33,146]	[3,685; 26,355]	
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Paclitaxel			
Baseline			
n/N (%)	72/88 (82)	70/82 (85)	-
MW (SD)	22,69 (23,676)	19,68 (21,164)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/56 (2)	1/49 (2)	-
MW (SD)	22,22 (NA)	0,00 (NA)	
Effekt über Studiendauer			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n	72	70	LS MD -7,86 [-14,309; -1,418] 0,0172 Hedges' g -0,40 [-0,736; -0,071]
LS MW (SE)	12,80 (2,245)	20,66 (2,354)	
95 %-KI	[8,355; 17,238]	[16,007; 25,312]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	53/87 (61)	49/81 (60)	LS MD -5,37 [-12,507; 1,764]
MW (SD)	1,99 (13,743)	10,20 (21,497)	
LS MW (SE)	9,65 (2,497)	15,02 (2,617)	
95 %-KI	[4,728; 14,575]	[9,866; 20,181]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	61/86 (71)	55/79 (70)	LS MD -6,51 [-13,091; 0,074]
MW (SD)	17,58 (23,618)	20,00 (25,337)	
LS MW (SE)	11,09 (2,311)	17,59 (2,396)	
95 %-KI	[6,520; 15,653]	[12,862; 22,328]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	39/84 (46)	37/77 (48)	LS MD -7,30 [-13,733; -0,875]
MW (SD)	13,96 (21,131)	26,73 (28,744)	
LS MW (SE)	12,09 (2,250)	19,40 (2,340)	
95 %-KI	[7,640; 16,542]	[14,769; 24,021]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	43/81 (53)	27/76 (36)	LS MD -8,10 [-14,584; -1,616]
MW (SD)	14,08 (23,393)	23,46 (26,209)	
LS MW (SE)	13,10 (2,252)	21,20 (2,373)	
95 %-KI	[8,639; 17,551]	[16,506; 25,885]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	27/77 (35)	25/73 (34)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	14,20 (19,752)	35,11 (29,863)	LS MD -9,24 [-16,149; -2,325]
LS MW (SE)	14,53 (2,363)	23,77 (2,564)	
95 %-KI	[9,861; 19,199]	[18,708; 28,826]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	20/74 (27)	19/72 (26)	LS MD -10,03 [-17,456; -2,610]
MW (SD)	14,72 (22,242)	43,86 (31,092)	
LS MW (SE)	15,53 (2,508)	25,57 (2,784)	
95 %-KI	[10,586; 20,483]	[20,083; 31,051]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	34/64 (53)	23/63 (37)	LS MD -12,76 [-22,825; -2,698]
MW (SD)	12,91 (25,540)	23,67 (31,123)	
LS MW (SE)	18,98 (3,301)	31,74 (3,867)	
95 %-KI	[12,488; 25,467]	[24,140; 39,338]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	1/56 (2)	1/49 (2)	LS MD -15,49 [-28,911; -2,069]
MW (SD)	22,22 (NA)	0,00 (NA)	
LS MW (SE)	22,42 (4,344)	37,91 (5,204)	
95 %-KI	[13,886; 30,955]	[27,687; 48,135]	
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Topotecan			
Baseline			
n/N (%)	37/50 (74)	32/49 (65)	-
MW (SD)	21,92 (19,857)	21,53 (21,296)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	6/33 (18)	2/20 (10)	-
MW (SD)	33,33 (28,109)	27,78 (23,570)	
Effekt über Studiendauer			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n	37	32	LS MD 8,73 [-0,471; 17,925] 0,0626 Hedges' g 0,45 [-0,027; 0,931]
LS MW (SE)	8,52 (3,099)	-0,21 (3,422)	
95 %-KI	[2,326; 14,714]	[-7,034; 6,620]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	22/50 (44)	17/45 (38)	LS MD 10,95 [1,277; 20,620]
MW (SD)	4,04 (20,729)	8,50 (14,449)	
LS MW (SE)	9,87 (3,255)	-1,08 (3,613)	
95 %-KI	[3,391; 16,355]	[-8,260; 6,109]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	29/48 (60)	27/43 (63)	LS MD 10,01 [0,727; 19,301]
MW (SD)	13,79 (22,936)	-4,53 (16,382)	
LS MW (SE)	9,30 (3,139)	-0,71 (3,448)	
95 %-KI	[3,038; 15,570]	[-7,585; 6,165]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	20/46 (43)	11/42 (26)	LS MD 9,36 [0,183; 18,536]
MW (SD)	13,33 (23,529)	-4,04 (11,410)	
LS MW (SE)	8,91 (3,101)	-0,45 (3,405)	
95 %-KI	[2,709; 15,102]	[-7,248; 6,340]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	16/44 (36)	8/40 (20)	LS MD 8,71 [-0,495; 17,906]
MW (SD)	0,00 (19,030)	1,39 (11,011)	
LS MW (SE)	8,51 (3,100)	-0,20 (3,424)	
95 %-KI	[2,312; 14,702]	[-7,029; 6,632]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	11/41 (27)	7/33 (21)	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	-7,07 (15,926)	9,52 (16,265)	LS MD 7,77 [-1,697; 17,238]
LS MW (SE)	7,94 (3,163)	0,17 (3,556)	
95 %-KI	[1,624; 14,252]	[-6,912; 7,247]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	11/41 (27)	3/29 (10)	LS MD 7,12 [-2,691; 16,924]
MW (SD)	-6,06 (18,832)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	7,54 (3,251)	0,42 (3,716)	
95 %-KI	[1,062; 14,017]	[-6,960; 7,806]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	15/36 (42)	8/23 (35)	LS MD 4,87 [-6,887; 16,633]
MW (SD)	1,48 (16,728)	-2,78 (23,570)	
LS MW (SE)	6,17 (3,776)	1,30 (4,586)	
95 %-KI	[-1,305; 13,651]	[-7,761; 10,361]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	5/33 (15)	2/20 (10)	LS MD 2,63 [-11,906; 17,167]
MW (SD)	4,44 (9,938)	0,00 (15,713)	
LS MW (SE)	4,81 (4,549)	2,18 (5,767)	
95 %-KI	[-4,171; 13,785]	[-9,196; 13,550]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Studie MIRASOL zeigte sich für den Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 periphere Neuropathie“ in der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Paclitaxel“ ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV über die gesamte Studiendauer. In den Subgruppen „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Pegyliertes liposomales Doxorubicin“ und „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Topotecan“ trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf. Periphere Neuropathie ist ein bekanntes sehr häufiges UE bei der Therapie mit Paclitaxel [54], weshalb es zu Unterschieden innerhalb des Subgruppenmerkmals „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ kommen kann.

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ im Endpunkt „Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen			
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	N	120	90
	Ereignisse, n (%)	41 (34 %)	11 (12 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [27,286; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	2,15 [1,095; 4,230] 0,0180	
Paclitaxel	N	116	95
	Ereignisse, n (%)	54 (47 %)	44 (46 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	27,86 [8,714; NA]	13,14 [9,286; 16,571]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,81 [0,533; 1,218] 0,3072	
Topotecan	N	61	54
	Ereignisse, n (%)	22 (36 %)	1 (2 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [8,857; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	19,04 [2,562; 141,464] < 0,0001	
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ in den Subgruppen „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Pegyliertes liposomales Doxorubicin“ und „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Topotecan“ ein statistisch signifikanter Nachteil für MIRV. In der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen: Paclitaxel“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. „Periphere Neuropathie“ ist ein bekanntes sehr häufiges UE bei der Therapie mit Paclitaxel [54], weshalb es zu Unterschieden innerhalb des Subgruppenmerkmals „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen“ kommen kann.

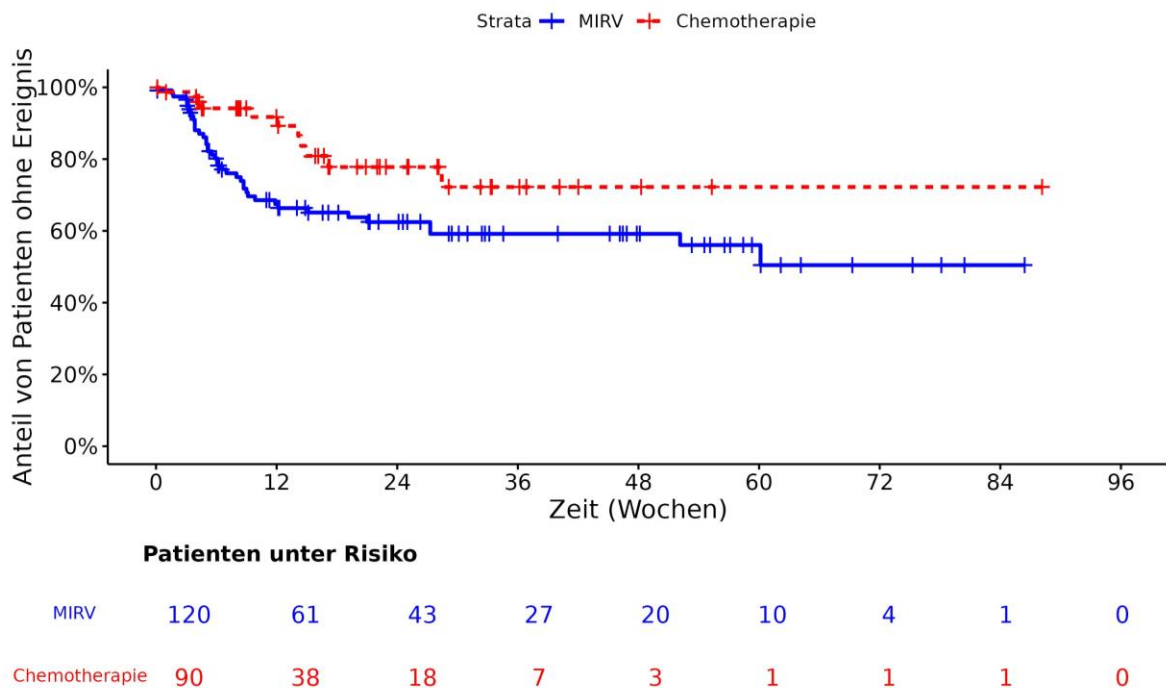


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen - Pegyliertes liposomales Doxorubicin“

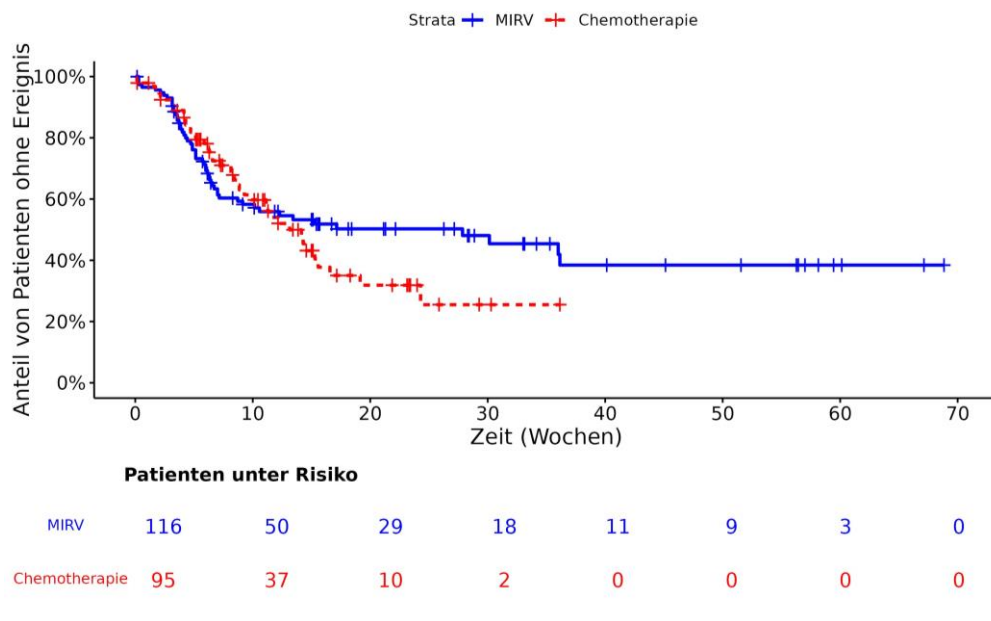


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen - Paclitaxel“

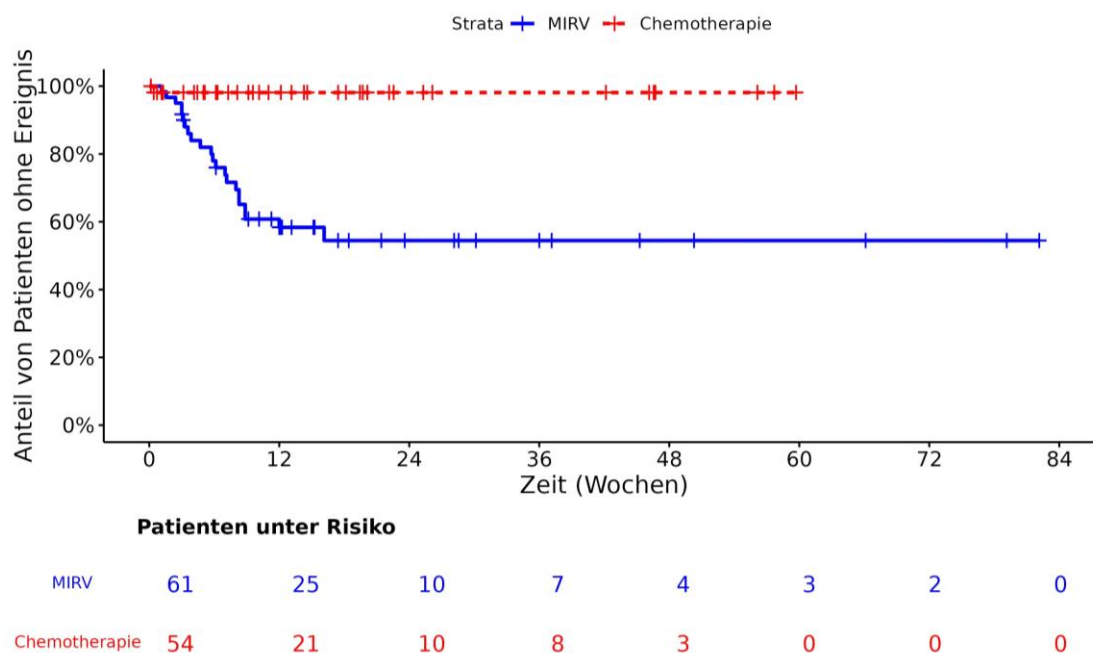


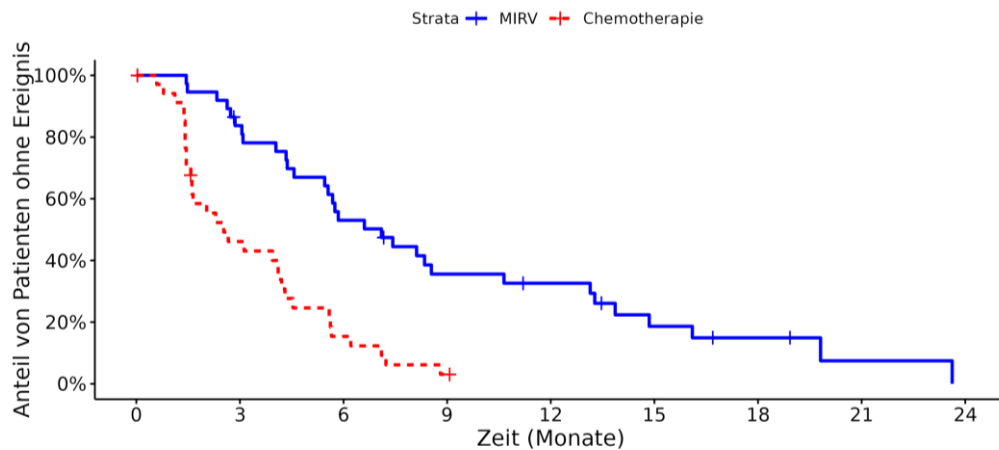
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Chemotherapie vor der Randomisierung zugewiesen - Topotecan“

Subgruppe „BRCA-Status“

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „BRCA-Status“ im Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zur Progression oder Tod (gemäß Prüfarzt)			
BRCA Status			
Positiv	N	40	39
	Ereignisse, n (%)	31 (78 %)	32 (82 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	7,10 [4,567; 10,645]	2,53 [1,577; 4,107]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,33 [0,185; 0,580] 0,0001	
Negativ/Unbekannt	N	269	221
	Ereignisse, n (%)	232 (86 %)	169 (76 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	5,52 [4,271; 5,749]	4,24 [2,924; 4,994]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,71 [0,584; 0,875] 0,0012	
Analysepopulation: ITT/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

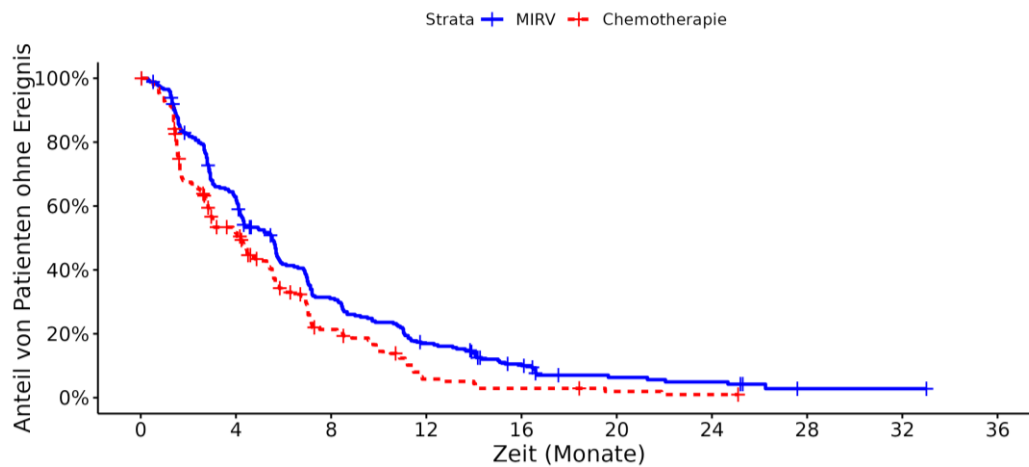
In der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 ergab sich in den Subgruppe „BRCA-Status - Positiv“ und „BRCA-Status – Negativ/ Unbekannt“ im Endpunkt PFS (gemäß Prüfarzt) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Aufgrund der gleichen Richtung der Effekte wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.



Patienten unter Risiko

MIRV	40	30	19	12	10	5	3	1	0
Chemotherapie	39	15	5	1	0	0	0	0	0

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ der Subgruppe „BRCA-Status - Positiv“



Patienten unter Risiko

MIRV	269	159	75	40	20	9	7	1	1	0
Chemotherapie	221	90	32	8	4	2	1	0	0	0

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ der Subgruppe „BRCA-Status – Negativ/ Unbekannt“

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „BRCA-Status“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Verstopfung“

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
EORTC QLQ-C30 Verstopfung			
BRCA Status: Positiv			
Baseline			
n/N (%)	25/27 (93)	23/35 (66)	-
MW (SD)	24,00 (32,660)	42,03 (30,513)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	1/19 (5)	0/15 (0)	-
MW (SD)	66,67 (NA)	NA (NA)	
Effekt über Studiendauer			
n	25	23	LS MD 15,44 [1,918; 28,970] 0,0262
LS MW (SE)	2,73 (4,426)	-12,71 (4,960)	
95 %-KI	[-6,197; 11,664]	[-22,691; -2,730]	Hedges' g 0,66 [0,079; 1,245]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	16/27 (59)	18/35 (51)	LS MD 14,05 [-0,496; 28,587]
MW (SD)	-4,17 (23,960)	-16,67 (26,197)	
LS MW (SE)	2,77 (4,862)	-11,27 (5,290)	
95 %-KI	[-6,948; 12,495]	[-21,848; -0,697]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	21/26 (81)	20/30 (67)	LS MD 14,72 [1,114; 28,335]
MW (SD)	7,94 (29,636)	-18,33 (33,289)	
LS MW (SE)	2,75 (4,545)	-11,97 (4,890)	
95 %-KI	[-6,386; 11,894]	[-21,814; -2,127]	
Veränderung zu Woche 12			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	14/26 (54)	10/30 (33)	LS MD 15,20 [1,752; 28,648]
MW (SD)	2,38 (30,562)	-3,33 (18,922)	
LS MW (SE)	2,74 (4,439)	-12,46 (4,877)	
95 %-KI	[-6,212; 11,693]	[-22,287; -2,632]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	12/26 (46)	8/29 (28)	LS MD 15,68 [1,975; 29,375]
MW (SD)	-11,11 (21,711)	0,00 (25,198)	
LS MW (SE)	2,73 (4,439)	-12,95 (5,091)	
95 %-KI	[-6,229; 11,683]	[-23,171; -2,726]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	10/25 (40)	4/25 (16)	LS MD 16,35 [1,611; 31,097]
MW (SD)	-3,33 (24,595)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	2,71 (4,620)	-13,65 (5,733)	
95 %-KI	[-6,580; 11,994]	[-25,073; -2,221]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	8/25 (32)	4/24 (17)	LS MD 16,83 [0,939; 32,719]
MW (SD)	4,17 (21,362)	0,00 (0,000)	
LS MW (SE)	2,69 (4,861)	-14,14 (6,361)	
95 %-KI	[-7,041; 12,428]	[-26,764; -1,508]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	10/21 (48)	5/20 (25)	LS MD 18,46 [-3,121; 40,037]
MW (SD)	3,33 (29,187)	-13,33 (18,257)	
LS MW (SE)	2,65 (6,217)	-15,81 (9,143)	
95 %-KI	[-9,674; 14,967]	[-33,878; 2,254]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	1/19 (5)	0/15 (0)	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	33,33 (NA)	NA (NA)	LS MD 20,09 [-8,599; 48,773]
LS MW (SE)	2,60 (8,047)	-17,49 (12,377)	
95 %-KI	[-13,303; 18,501]	[-41,940; 6,964]	
BRCA Status: Negativ/Unbekannt			
Baseline			
n/N (%)	151/191 (79)	135/172 (78)	-
MW (SD)	22,30 (29,993)	26,67 (31,491)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	9/121 (7)	6/95 (6)	-
MW (SD)	14,81 (17,568)	16,67 (27,889)	
Effekt über Studiendauer			
n	151	135	LS MD -2,50 [-7,109; 2,102] 0,2855 Hedges' g -0,13 [-0,359; 0,106]
LS MW (SE)	-3,31 (1,568)	-0,80 (1,733)	
95 %-KI	[-6,395; -0,220]	[-4,215; 2,608]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	105/186 (56)	92/165 (56)	LS MD -3,09 [-8,384; 2,205]
MW (SD)	-0,32 (30,834)	-3,26 (25,706)	
LS MW (SE)	-3,37 (1,811)	-0,28 (1,993)	
95 %-KI	[-6,930; 0,188]	[-4,196; 3,634]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	124/184 (67)	104/158 (66)	LS MD -2,83 [-7,616; 1,948]
MW (SD)	-4,57 (27,327)	0,32 (33,332)	
LS MW (SE)	-3,34 (1,641)	-0,51 (1,790)	
95 %-KI	[-6,573; -0,113]	[-4,030; 3,012]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	82/179 (46)	61/153 (40)	LS MD -2,65 [-7,267; 1,958]
MW (SD)	-5,69 (27,619)	-3,83 (27,283)	
LS MW (SE)	-3,32 (1,579)	-0,67 (1,728)	
95 %-KI	[-6,433; -0,214]	[-4,070; 2,732]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	82/173 (47)	47/149 (32)	LS MD -2,48 [-7,094; 2,143]
MW (SD)	-3,25 (33,787)	-2,13 (27,279)	
LS MW (SE)	-3,30 (1,570)	-0,83 (1,740)	
95 %-KI	[-6,396; -0,212]	[-4,254; 2,596]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	56/165 (34)	47/140 (34)	LS MD -2,22 [-7,147; 2,709]
MW (SD)	2,38 (31,047)	-0,71 (27,355)	
LS MW (SE)	-3,28 (1,650)	-1,06 (1,882)	
95 %-KI	[-6,524; -0,030]	[-4,759; 2,644]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	45/159 (28)	34/131 (26)	LS MD -2,04 [-7,367; 3,287]
MW (SD)	-5,93 (32,790)	-9,80 (30,184)	
LS MW (SE)	-3,26 (1,764)	-1,22 (2,054)	
95 %-KI	[-6,726; 0,211]	[-5,255; 2,819]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	70/139 (50)	43/114 (38)	LS MD -1,43 [-8,846; 5,995]
MW (SD)	-1,43 (33,782)	-3,88 (35,790)	
LS MW (SE)	-3,19 (2,398)	-1,77 (2,920)	
95 %-KI	[-7,899; 1,516]	[-7,498; 3,965]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	7/121 (6)	5/95 (5)	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	-14,29 (32,530)	-20,00 (18,257)	LS MD -0,81 [-10,881; 9,260]
LS MW (SE)	-3,13 (3,227)	-2,31 (3,988)	
95 %-KI	[-9,458; 3,207]	[-10,141; 5,512]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Studie MIRASOL ergab sich in der Subgruppe „BRCA-Status - Positiv“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Verstopfung“ ein statistisch signifikanter Nachteil für die Behandlung mit MIRV bei Betrachtung des Effekts über die gesamte Studiendauer. In der Subgruppe „BRCA-Status – Negativ/Unbekannt“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen über die gesamte Studiendauer. Das Ergebnis ist nicht medizinisch erklärbar und wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-151: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „BRCA-Status“ im Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten SUE			
BRCA Status			
Positiv	N	38	37
	Ereignisse, n (%)	4 (11 %)	13 (35 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [6,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,28 [0,090; 0,892] 0,0189	
Negativ/Unbekannt	N	259	202
	Ereignisse, n (%)	73 (28 %)	68 (34 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	97,29 [59,857; NA]	33,71 [28,571; 76,286]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,61 [0,436; 0,859] 0,0047	
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 ergab sich in den Subgruppen „BRCA-Status - Positiv“ und „BRCA-Status – Negativ/Unbekannt“ im Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit MIRV. Aufgrund der gleichen Richtung der Effekte wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

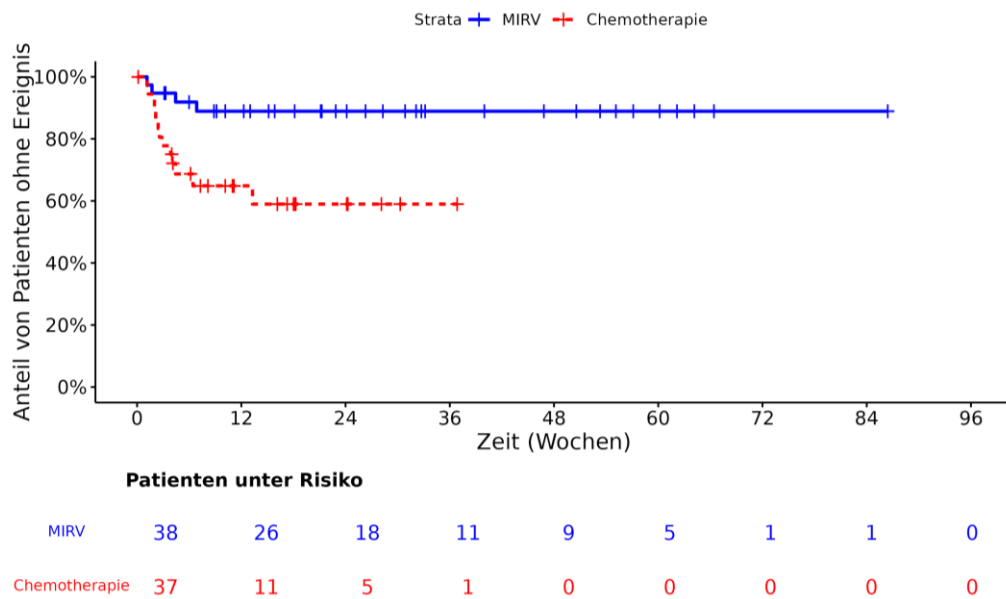


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE der Subgruppe „BRCA-Status - Positiv“

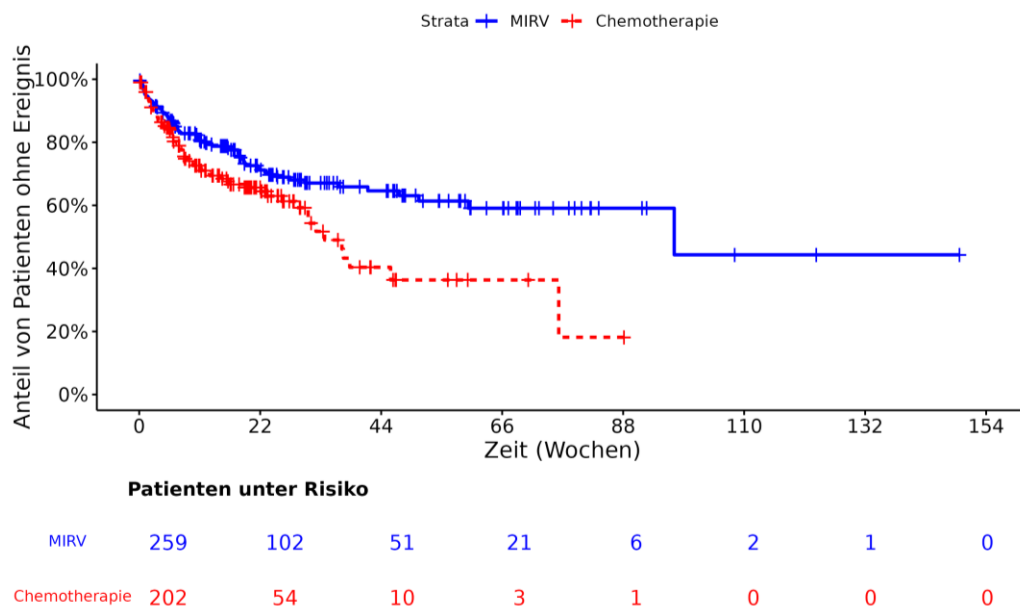


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE der Subgruppe „BRCA-Status – Negativ/Unbekannt“

Subgruppe „Alter“

Tabelle 4-152: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Alter“ im Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
Alter			
< 65 Jahre	N	155	140
	Ereignisse, n (%)	21 (14 %)	23 (16 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [61,143; NA]	NA [NA; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,43 [0,230; 0,804] 0,0081	
≥ 65 Jahre	N	142	99
	Ereignisse, n (%)	14 (10 %)	25 (25 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [73,857; NA]	55,29 [25,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,22 [0,113; 0,448] < 0,0001	
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und IC-Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis Therapieabbruch aufgrund von UE ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV in den Subgruppen „Alter: ≥ 65 Jahre“ und „Alter: < 65 Jahre“. Da die beiden Kategorien gleichgerichtet sind, wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

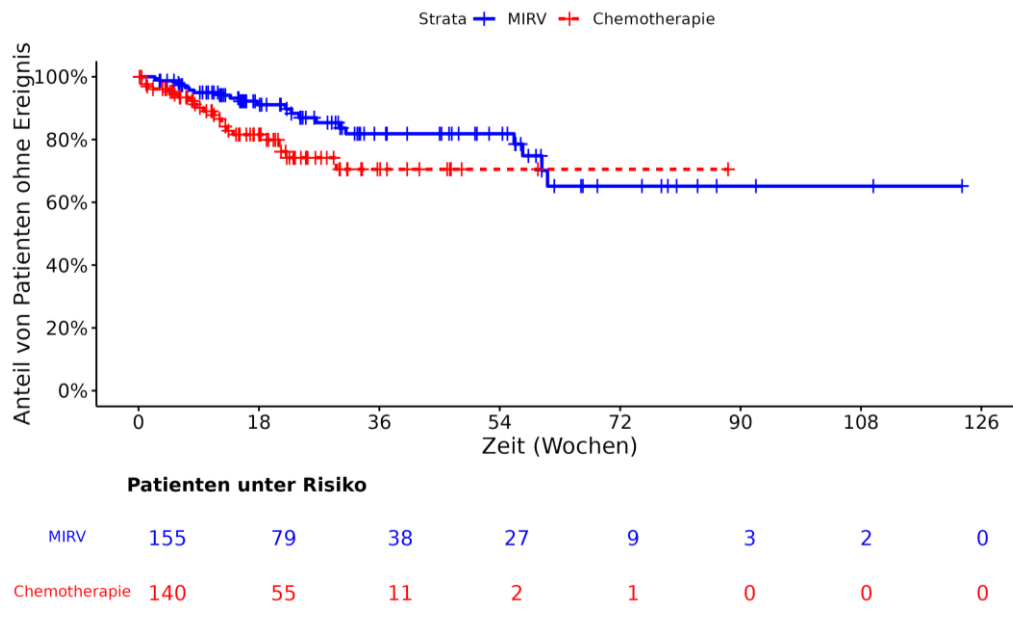


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE der Subgruppe „Alter - < 65 Jahre“

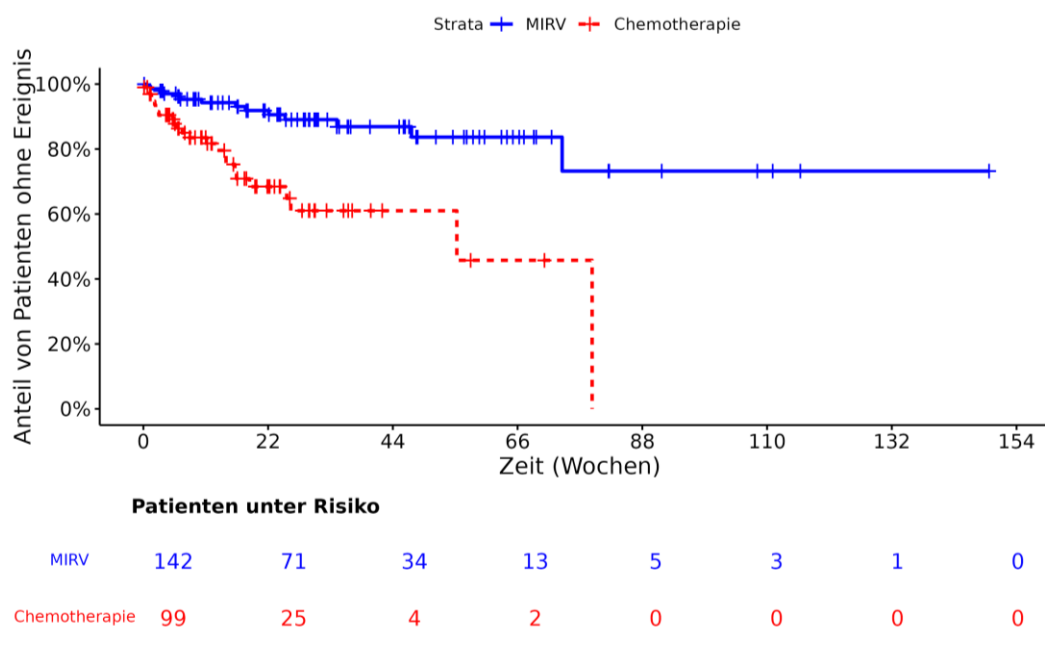


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE der Subgruppe „Alter - ≥ 65 Jahre“

Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall“

Tabelle 4-153: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall“ im Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit/Behandlung“

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit/Behandlung			
Letztes Platin-freies Intervall: ≤ 3 Monate			
Baseline			
n/N (%)	63/83 (76)	62/91 (68)	-
MW (SD)	47,97 (25,465)	42,65 (25,385)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	3/55 (5)	5/39 (13)	-
MW (SD)	59,26 (44,905)	62,22 (32,011)	
Effekt über Studiendauer			
n	63	62	LS MD 13,99 [7,936; 20,050] < 0,0001 Hedges' g 0,82 [0,451; 1,181]
LS MW (SE)	7,66 (2,071)	-6,34 (2,240)	
95 %-KI	[3,551; 11,760]	[-10,771; -1,904]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	46/82 (56)	44/86 (51)	LS MD 12,96 [6,296; 19,626]
MW (SD)	6,76 (23,008)	-1,77 (18,397)	
LS MW (SE)	7,67 (2,323)	-5,29 (2,442)	
95 %-KI	[3,084; 12,256]	[-10,108; -0,473]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	49/81 (60)	45/80 (56)	LS MD 13,42 [7,279; 19,568]
MW (SD)	9,52 (25,154)	-7,41 (20,922)	
LS MW (SE)	7,66 (2,135)	-5,76 (2,253)	
95 %-KI	[3,438; 11,889]	[-10,215; -1,306]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	31/78 (40)	23/78 (29)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	7,17 (22,689)	-6,28 (16,353)	LS MD 13,75 [7,732; 19,763]
LS MW (SE)	7,66 (2,074)	-6,09 (2,214)	
95 %-KI	[3,549; 11,769]	[-10,471; -1,707]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	34/76 (45)	13/75 (17)	LS MD 14,07 [7,977; 20,167]
MW (SD)	10,13 (22,451)	-7,69 (18,913)	
LS MW (SE)	7,65 (2,078)	-6,42 (2,259)	
95 %-KI	[3,536; 11,772]	[-10,887; -1,949]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	21/72 (29)	14/67 (21)	LS MD 14,54 [7,982; 21,088]
MW (SD)	9,52 (21,165)	-3,97 (20,722)	
LS MW (SE)	7,65 (2,193)	-6,89 (2,455)	
95 %-KI	[3,308; 11,988]	[-11,736; -2,039]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/72 (22)	12/62 (19)	LS MD 14,86 [7,781; 21,937]
MW (SD)	9,03 (17,786)	-9,26 (24,995)	
LS MW (SE)	7,64 (2,343)	-7,22 (2,669)	
95 %-KI	[3,016; 12,270]	[-12,480; -1,952]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	28/63 (44)	18/50 (36)	LS MD 15,97 [6,258; 25,683]
MW (SD)	12,30 (21,242)	-9,88 (22,511)	
LS MW (SE)	7,63 (3,143)	-8,34 (3,701)	
95 %-KI	[1,443; 13,812]	[-15,624; -1,062]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	2/55 (4)	4/39 (10)	LS MD 17,08 [4,076; 30,087]
MW (SD)	-5,56 (7,857)	2,78 (22,906)	
LS MW (SE)	7,61 (4,180)	-9,47 (4,963)	
95 %-KI	[-0,606; 15,829]	[-19,227; 0,287]	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
Letztes Platin-freies Intervall: > 3 Monate			
Baseline			
n/N (%)	106/135 (79)	94/116 (81)	-
MW (SD)	46,49 (26,686)	52,36 (28,625)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	7/85 (8)	1/71 (1)	-
MW (SD)	79,37 (16,265)	66,67 (NA)	
Effekt über Studiendauer			
n	106	94	LS MD 5,63 [0,243; 11,015] 0,0406
LS MW (SE)	4,72 (1,833)	-0,91 (2,011)	
95 %-KI	[1,106; 8,340]	[-4,870; 3,058]	Hedges' g 0,29 [0,013; 0,572]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	67/131 (51)	58/114 (51)	LS MD 2,32 [-3,660; 8,299]
MW (SD)	9,12 (21,248)	0,96 (21,558)	
LS MW (SE)	5,91 (2,037)	3,60 (2,241)	
95 %-KI	[1,905; 9,924]	[-0,815; 8,005]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	90/129 (70)	77/108 (71)	LS MD 3,74 [-1,790; 9,271]
MW (SD)	6,05 (25,866)	0,58 (25,738)	
LS MW (SE)	5,40 (1,900)	1,66 (2,053)	
95 %-KI	[1,657; 9,149]	[-2,382; 5,707]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	61/127 (48)	47/105 (45)	LS MD 4,73 [-0,651; 10,120]
MW (SD)	12,30 (24,951)	-1,65 (18,819)	
LS MW (SE)	5,04 (1,848)	0,31 (1,999)	
95 %-KI	[1,400; 8,689]	[-3,630; 4,251]	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	57/123 (46)	40/103 (39)	LS MD 5,73 [0,335; 11,123]
MW (SD)	7,31 (25,570)	-0,56 (18,136)	
LS MW (SE)	4,69 (1,834)	-1,04 (2,016)	
95 %-KI	[1,069; 8,305]	[-5,016; 2,932]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	43/118 (36)	36/98 (37)	LS MD 7,15 [1,482; 12,817]
MW (SD)	6,07 (21,578)	-6,48 (21,963)	
LS MW (SE)	4,18 (1,882)	-2,97 (2,158)	
95 %-KI	[0,464; 7,887]	[-7,225; 1,276]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	38/112 (34)	25/93 (27)	LS MD 8,14 [2,120; 14,168]
MW (SD)	8,77 (27,961)	-5,33 (17,893)	
LS MW (SE)	3,82 (1,961)	-4,33 (2,329)	
95 %-KI	[-0,047; 7,681]	[-8,909; 0,255]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	53/97 (55)	29/84 (35)	LS MD 11,55 [3,590; 19,516]
MW (SD)	3,88 (26,365)	-9,20 (30,871)	
LS MW (SE)	2,59 (2,449)	-8,96 (3,199)	
95 %-KI	[-2,223; 7,402]	[-15,246; -2,683]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	6/85 (7)	1/71 (1)	LS MD 14,96 [4,451; 25,474]
MW (SD)	25,93 (33,457)	-33,33 (NA)	
LS MW (SE)	1,36 (3,141)	-13,60 (4,291)	
95 %-KI	[-4,806; 7,529]	[-22,026; -5,177]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
<p>Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.</p> <p>Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.</p> <p>Ein LS MD und Hedges' g größer als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

In der Studie MIRASOL ergab sich für den Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Einstellung bez. Krankheit/Behandlung“ in den Subgruppen „Letztes Platin-freies Intervall: ≤ 3 Monate“ und „Letztes Platin-freies Intervall: > 3 Monate“ ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV. Aufgrund der gleichen Richtung der Effekte wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall“ im Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Körperbild“

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
EORTC QLQ-OV28 Körperbild			
Letztes Platin-freies Intervall: ≤ 3 Monate			
Baseline			
n/N (%)	63/83 (76)	62/91 (68)	-
MW (SD)	33,07 (29,708)	34,68 (30,523)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	3/55 (5)	5/39 (13)	-
MW (SD)	27,78 (48,113)	20,00 (18,257)	
Effekt über Studiendauer			
n	63	62	LS MD -13,01 [-20,351; -5,664] 0,0006
LS MW (SE)	-8,53 (2,559)	4,48 (2,684)	
95 %-KI	[-13,601; -3,461]	[-0,834; 9,787]	Hedges' g -0,62 [-0,983; -0,265]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	45/82 (55)	44/86 (51)	LS MD -16,36 [-24,203; -8,526]
MW (SD)	-12,59 (26,149)	3,79 (27,811)	
LS MW (SE)	-9,73 (2,764)	6,64 (2,847)	
95 %-KI	[-15,190; -4,268]	[1,015; 12,257]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	49/81 (60)	46/80 (57)	LS MD -14,86 [-22,279; -7,439]
MW (SD)	-7,48 (22,064)	5,80 (24,144)	
LS MW (SE)	-9,19 (2,609)	5,67 (2,693)	
95 %-KI	[-14,356; -4,027]	[0,341; 10,993]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	31/78 (40)	25/78 (32)	LS MD -13,80 [-21,120; -6,490]
MW (SD)	-5,38 (28,991)	6,00 (27,588)	
LS MW (SE)	-8,82 (2,561)	4,99 (2,662)	
95 %-KI	[-13,888; -3,743]	[-0,280; 10,258]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	34/76 (45)	13/75 (17)	LS MD -12,75 [-20,123; -5,378]
MW (SD)	-6,86 (32,077)	-5,13 (41,042)	
LS MW (SE)	-8,44 (2,565)	4,31 (2,699)	
95 %-KI	[-13,521; -3,358]	[-1,028; 9,651]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	21/72 (29)	14/67 (21)	LS MD -11,24 [-18,971; -3,518]
MW (SD)	-13,49 (26,677)	-1,19 (37,247)	
LS MW (SE)	-7,90 (2,662)	3,34 (2,861)	
95 %-KI	[-13,168; -2,636]	[-2,310; 8,995]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/72 (22)	12/62 (19)	LS MD -10,19 [-18,338; -2,043]
MW (SD)	-10,42 (28,464)	6,94 (22,983)	
LS MW (SE)	-7,53 (2,787)	2,66 (3,042)	
95 %-KI	[-13,034; -2,018]	[-3,337; 8,666]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	28/63 (44)	18/50 (36)	LS MD -6,58 [-16,962; 3,808]
MW (SD)	-5,36 (29,764)	-1,85 (31,253)	
LS MW (SE)	-6,24 (3,492)	0,34 (3,954)	
95 %-KI	[-13,111; 0,637]	[-7,439; 8,120]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	2/55 (4)	4/39 (10)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	8,33 (11,785)	-25,00 (28,868)	LS MD -2,96 [-16,314; 10,388]
LS MW (SE)	-4,95 (4,454)	-1,98 (5,122)	
95 %-KI	[-13,704; 3,809]	[-12,055; 8,086]	
Letztes Platin-freies Intervall: > 3 Monate			
Baseline			
n/N (%)	106/135 (79)	93/116 (80)	-
MW (SD)	30,03 (28,398)	25,09 (26,764)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	7/85 (8)	1/71 (1)	-
MW (SD)	23,81 (23,288)	33,33 (NA)	
Effekt über Studiendauer			
n	106	93	LS MD -3,82 [-9,535; 1,902] 0,1896 Hedges' g -0,19 [-0,466; 0,092]
LS MW (SE)	0,11 (1,948)	3,93 (2,137)	
95 %-KI	[-3,734; 3,954]	[-0,287; 8,141]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	67/131 (51)	59/114 (52)	LS MD -2,13 [-8,470; 4,204]
MW (SD)	-2,24 (23,552)	4,24 (24,091)	
LS MW (SE)	0,09 (2,163)	2,23 (2,376)	
95 %-KI	[-4,165; 4,351]	[-2,450; 6,901]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	88/129 (68)	76/108 (70)	LS MD -2,86 [-8,730; 3,005]
MW (SD)	1,33 (26,530)	3,51 (26,432)	
LS MW (SE)	0,10 (2,019)	2,96 (2,178)	
95 %-KI	[-3,880; 4,080]	[-1,329; 7,254]	
Veränderung zu Woche 12			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	60/127 (47)	46/105 (44)	LS MD -3,37 [-9,091; 2,344]
MW (SD)	-0,83 (26,650)	9,42 (23,479)	
LS MW (SE)	0,11 (1,963)	3,48 (2,123)	
95 %-KI	[-3,768; 3,978]	[-0,708; 7,665]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	59/123 (48)	39/103 (38)	LS MD -3,88 [-9,613; 1,845]
MW (SD)	-0,56 (23,966)	8,12 (22,579)	
LS MW (SE)	0,11 (1,949)	3,99 (2,144)	
95 %-KI	[-3,734; 3,955]	[-0,233; 8,222]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	44/118 (37)	35/98 (36)	LS MD -4,61 [-10,635; 1,407]
MW (SD)	-4,17 (25,448)	5,71 (26,489)	
LS MW (SE)	0,12 (2,000)	4,73 (2,301)	
95 %-KI	[-3,826; 4,061]	[0,200; 9,263]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	36/112 (32)	25/93 (27)	LS MD -5,12 [-11,522; 1,273]
MW (SD)	-8,33 (23,060)	8,67 (22,628)	
LS MW (SE)	0,12 (2,083)	5,25 (2,486)	
95 %-KI	[-3,982; 4,228]	[0,357; 10,138]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	53/97 (55)	25/84 (30)	LS MD -6,88 [-15,321; 1,570]
MW (SD)	-3,77 (24,600)	-3,33 (22,567)	
LS MW (SE)	0,14 (2,598)	7,02 (3,419)	
95 %-KI	[-4,966; 5,247]	[0,301; 13,731]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	6/85 (7)	1/71 (1)	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	-2,78 (24,533)	33,33 (NA)	LS MD -8,63 [-19,764; 2,510]
LS MW (SE)	0,16 (3,330)	8,78 (4,587)	
95 %-KI	[-6,381; 6,697]	[-0,221; 17,791]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Studie MIRASOL ergab sich für den Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Körperbild“ in der Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall: ≤ 3 Monate“ ein statistisch signifikanter Vorteil für MIRV und in der Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall: > 3 Monate“ ein nicht statistisch signifikanter Vorteil. Aufgrund der gleichen Richtung der Effekte wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-155: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall“ im Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit“

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit			
Letztes Platin-freies Intervall: ≤ 3 Monate			
Baseline			
n/N (%)	68/83 (82)	61/91 (67)	-
MW (SD)	31,37 (28,728)	36,07 (34,585)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	3/55 (5)	5/39 (13)	-
MW (SD)	11,11 (19,245)	13,33 (18,257)	
Effekt über Studiendauer			
n	68	61	LS MD -8,60 [-16,263; -0,933] 0,0282
LS MW (SE)	-4,42 (2,581)	4,17 (2,885)	
95 %-KI	[-9,539; 0,692]	[-1,535; 9,883]	Hedges' g -0,39 [-0,740; -0,042]
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	49/82 (60)	45/86 (52)	LS MD -7,54 [-16,201; 1,112]
MW (SD)	-2,04 (33,616)	0,74 (32,944)	
LS MW (SE)	-2,23 (2,970)	5,31 (3,233)	
95 %-KI	[-8,091; 3,623]	[-1,064; 11,684]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	52/81 (64)	45/80 (56)	LS MD -8,03 [-15,875; -0,188]
MW (SD)	-2,56 (32,903)	4,44 (33,029)	
LS MW (SE)	-3,25 (2,681)	4,78 (2,924)	
95 %-KI	[-8,549; 2,056]	[-0,995; 10,564]	
Veränderung zu Woche 12			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	33/78 (42)	25/78 (32)	LS MD -8,37 [-16,002; -0,743]
MW (SD)	-0,00 (35,355)	4,00 (32,375)	
LS MW (SE)	-3,96 (2,587)	4,42 (2,856)	
95 %-KI	[-9,081; 1,170]	[-1,235; 10,069]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	35/76 (46)	13/75 (17)	LS MD -8,71 [-16,451; -0,977]
MW (SD)	-6,67 (33,137)	-2,56 (37,172)	
LS MW (SE)	-4,66 (2,596)	4,05 (2,922)	
95 %-KI	[-9,808; 0,479]	[-1,732; 9,830]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	21/72 (29)	13/67 (19)	LS MD -9,20 [-17,616; -0,785]
MW (SD)	-4,76 (30,342)	17,95 (32,247)	
LS MW (SE)	-5,68 (2,780)	3,52 (3,229)	
95 %-KI	[-11,174; -0,179]	[-2,851; 9,899]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	16/72 (22)	12/62 (19)	LS MD -9,54 [-18,738; -0,346]
MW (SD)	-8,33 (39,441)	11,11 (21,711)	
LS MW (SE)	-6,39 (3,012)	3,16 (3,562)	
95 %-KI	[-12,330; -0,441]	[-3,865; 10,178]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	28/63 (44)	17/50 (34)	LS MD -10,71 [-23,757; 2,334]
MW (SD)	-7,14 (33,156)	5,88 (33,820)	
LS MW (SE)	-8,82 (4,212)	1,90 (5,130)	
95 %-KI	[-17,100; -0,531]	[-8,192; 11,983]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	2/55 (4)	3/39 (8)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	16,67 (23,570)	-11,11 (19,245)	LS MD -11,88 [-29,642; 5,880]
LS MW (SE)	-11,25 (5,718)	0,63 (7,002)	
95 %-KI	[-22,488; -0,004]	[-13,131; 14,401]	
Letztes Platin-freies Intervall: > 3 Monate			
Baseline			
n/N (%)	108/135 (80)	97/116 (84)	-
MW (SD)	30,56 (28,139)	28,52 (28,863)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	7/85 (8)	1/71 (1)	-
MW (SD)	38,10 (40,500)	33,33 (NA)	
Effekt über Studiendauer			
n	108	97	LS MD 3,35 [-2,422; 9,118] 0,2539 Hedges' g 0,16 [-0,115; 0,434]
LS MW (SE)	3,93 (1,972)	0,58 (2,164)	
95 %-KI	[0,041; 7,820]	[-3,684; 4,849]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	68/131 (52)	64/114 (56)	LS MD 4,44 [-2,075; 10,960]
MW (SD)	-4,90 (19,329)	-2,08 (21,311)	
LS MW (SE)	2,48 (2,235)	-1,96 (2,446)	
95 %-KI	[-1,919; 6,879]	[-6,774; 2,849]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	92/129 (71)	79/108 (73)	LS MD 3,97 [-1,989; 9,929]
MW (SD)	5,80 (33,373)	0,84 (28,231)	
LS MW (SE)	3,11 (2,059)	-0,86 (2,218)	
95 %-KI	[-0,951; 7,164]	[-5,233; 3,507]	
Veränderung zu Woche 12			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
n/N (%)	64/127 (50)	47/105 (45)	LS MD 3,64 [-2,136; 9,414]
MW (SD)	2,60 (31,597)	0,71 (24,563)	
LS MW (SE)	3,55 (1,990)	-0,09 (2,152)	
95 %-KI	[-0,380; 7,470]	[-4,335; 4,148]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	61/123 (50)	41/103 (40)	LS MD 3,31 [-2,473; 9,089]
MW (SD)	9,84 (31,236)	-3,25 (27,694)	
LS MW (SE)	3,98 (1,972)	0,68 (2,171)	
95 %-KI	[0,093; 7,875]	[-3,604; 4,956]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	44/118 (37)	37/98 (38)	LS MD 2,83 [-3,279; 8,949]
MW (SD)	1,52 (28,715)	0,00 (28,328)	
LS MW (SE)	4,61 (2,037)	1,78 (2,342)	
95 %-KI	[0,595; 8,625]	[-2,835; 6,386]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	39/112 (35)	26/93 (28)	LS MD 2,50 [-4,043; 9,051]
MW (SD)	10,26 (30,735)	-2,56 (26,538)	
LS MW (SE)	5,05 (2,140)	2,55 (2,545)	
95 %-KI	[0,834; 9,264]	[-2,461; 7,551]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	53/97 (55)	30/84 (36)	LS MD 1,37 [-7,508; 10,246]
MW (SD)	1,89 (30,950)	3,33 (25,295)	
LS MW (SE)	6,55 (2,763)	5,18 (3,566)	
95 %-KI	[1,124; 11,981]	[-1,820; 12,187]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	6/85 (7)	1/71 (1)	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	5,56 (13,608)	33,33 (NA)	LS MD 0,23 [-11,653; 12,122]
LS MW (SE)	8,06 (3,623)	7,82 (4,833)	
95 %-KI	[0,943; 15,169]	[-1,666; 17,310]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			
Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.			
Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.			
Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Studie MIRASOL ergab sich für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit“ in der Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall: ≤ 3 Monate“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von MIRV. In der Subgruppe „Letztes Platin-freies Intervall: > 3 Monate“ trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf. Das Ergebnis kann nicht schlüssig medizinisch erklärt werden und wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

Subgruppe „Baseline ECOG PS“

Tabelle 4-156: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Baseline ECOG PS“ im Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Körperbild“

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
EORTC QLQ-OV28 Körperbild			
Baseline ECOG PS: 0			
Baseline			
n/N (%)	99/128 (77)	94/113 (83)	-
MW (SD)	27,95 (27,749)	28,01 (27,130)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	7/87 (8)	3/72 (4)	-
MW (SD)	28,57 (34,311)	22,22 (19,245)	
Effekt über Studiendauer			
n	99	94	LS MD -3,09 [-8,869; 2,688] 0,2927 Hedges' g -0,15 [-0,434; 0,131]
LS MW (SE)	-0,34 (2,010)	2,75 (2,131)	
95 %-KI	[-4,311; 3,624]	[-1,456; 6,950]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	67/127 (53)	61/111 (55)	LS MD -5,07 [-11,397; 1,261]
MW (SD)	-3,98 (22,490)	3,55 (21,967)	
LS MW (SE)	-1,20 (2,208)	3,87 (2,338)	
95 %-KI	[-5,546; 3,152]	[-0,731; 8,473]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	81/126 (64)	73/108 (68)	LS MD -4,22 [-10,131; 1,697]
MW (SD)	-0,21 (25,207)	2,28 (27,543)	
LS MW (SE)	-0,83 (2,073)	3,39 (2,170)	
95 %-KI	[-4,916; 3,257]	[-0,890; 7,665]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	49/122 (40)	45/108 (42)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
MW (SD)	3,74 (28,921)	8,15 (22,925)	LS MD -3,62 [-9,402; 2,159]
LS MW (SE)	-0,57 (2,022)	3,05 (2,122)	
95 %-KI	[-4,562; 3,417]	[-1,136; 7,233]	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	55/120 (46)	32/105 (30)	LS MD -3,03 [-8,812; 2,760]
MW (SD)	0,61 (29,739)	4,17 (31,679)	
LS MW (SE)	-0,32 (2,011)	2,71 (2,136)	
95 %-KI	[-4,284; 3,653]	[-1,502; 6,922]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	39/117 (33)	30/101 (30)	LS MD -2,17 [-8,208; 3,859]
MW (SD)	-1,71 (24,719)	5,00 (33,088)	
LS MW (SE)	0,05 (2,065)	2,23 (2,260)	
95 %-KI	[-4,022; 4,125]	[-2,226; 6,679]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	27/112 (24)	21/96 (22)	LS MD -1,58 [-7,937; 4,780]
MW (SD)	-6,17 (24,085)	3,97 (21,019)	
LS MW (SE)	0,31 (2,149)	1,89 (2,411)	
95 %-KI	[-3,927; 4,545]	[-2,858; 6,633]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	51/99 (52)	31/87 (36)	LS MD 0,46 [-7,709; 8,637]
MW (SD)	-1,96 (27,213)	-4,84 (27,953)	
LS MW (SE)	1,19 (2,660)	0,73 (3,202)	
95 %-KI	[-4,039; 6,419]	[-5,563; 7,016]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	5/87 (6)	3/72 (4)	LS MD 2,51 [-8,108; 13,121]
MW (SD)	-3,33 (27,386)	-33,33 (28,868)	
LS MW (SE)	2,07 (3,385)	-0,43 (4,221)	
95 %-KI	[-4,576; 8,719]	[-8,723; 7,853]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
Baseline ECOG PS: 1			
Baseline			
n/N (%)	70/90 (78)	60/91 (66)	-
MW (SD)	35,71 (29,934)	29,72 (30,853)	
Absolute Werte zum Studienende			
n/N (%)	3/53 (6)	3/37 (8)	-
MW (SD)	16,67 (16,667)	22,22 (19,245)	
Effekt über Studiendauer			
n	70	60	LS MD -13,76 [-21,032; -6,497] 0,0003 Hedges' g -0,66 [-1,014; -0,305]
LS MW (SE)	-6,67 (2,429)	7,10 (2,740)	
95 %-KI	[-11,478; -1,855]	[1,679; 12,517]	
Veränderung zu Woche 3/4			
n/N (%)	45/86 (52)	41/87 (47)	LS MD -11,28 [-19,133; -3,421]
MW (SD)	-10,00 (28,293)	4,88 (30,787)	
LS MW (SE)	-6,75 (2,674)	4,53 (2,938)	
95 %-KI	[-12,026; -1,467]	[-1,267; 10,327]	
Veränderung zu Woche 8/9			
n/N (%)	56/84 (67)	48/78 (62)	LS MD -12,40 [-19,746; -5,051]
MW (SD)	-4,17 (25,475)	7,29 (22,256)	
LS MW (SE)	-6,71 (2,499)	5,69 (2,736)	
95 %-KI	[-11,653; -1,768]	[0,279; 11,097]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	42/83 (51)	25/74 (34)	LS MD -13,18 [-20,410; -5,959]
MW (SD)	-9,52 (23,896)	8,67 (28,916)	
LS MW (SE)	-6,69 (2,438)	6,50 (2,703)	
95 %-KI	[-11,513; -1,858]	[1,151; 11,847]	

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
Veränderung zu Woche 15/16			
n/N (%)	38/79 (48)	20/72 (28)	LS MD -13,97 [-21,278; -6,661]
MW (SD)	-7,89 (22,507)	5,83 (23,116)	
LS MW (SE)	-6,66 (2,433)	7,31 (2,766)	
95 %-KI	[-11,479; -1,840]	[1,842; 12,778]	
Veränderung zu Woche 20/21			
n/N (%)	26/73 (36)	18/63 (29)	LS MD -15,09 [-22,857; -7,327]
MW (SD)	-15,38 (26,214)	2,78 (24,421)	
LS MW (SE)	-6,62 (2,524)	8,47 (3,005)	
95 %-KI	[-11,617; -1,630]	[2,539; 14,398]	
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	25/72 (35)	15/58 (26)	LS MD -15,88 [-24,171; -7,584]
MW (SD)	-12,00 (25,240)	14,44 (24,289)	
LS MW (SE)	-6,60 (2,650)	9,28 (3,259)	
95 %-KI	[-11,833; -1,363]	[2,857; 15,701]	
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	30/61 (49)	12/46 (26)	LS MD -18,57 [-29,571; -7,571]
MW (SD)	-8,33 (24,662)	2,78 (21,122)	
LS MW (SE)	-6,51 (3,372)	12,06 (4,472)	
95 %-KI	[-13,146; 0,124]	[3,267; 20,852]	
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	3/53 (6)	2/37 (5)	LS MD -21,26 [-35,726; -6,801]
MW (SD)	5,56 (9,623)	16,67 (23,570)	
LS MW (SE)	-6,42 (4,356)	14,84 (5,954)	
95 %-KI	[-14,986; 2,139]	[3,138; 26,542]	
Analysepopulation: ITT			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023			
Modell: Veränderung zu Baseline ~ Behandlung + Baseline-Wert * Zeit in Wochen + Behandlung * Zeit in Wochen + zufällige Effekte durch die Patientin			

MIRASOL	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	MIRV	Chemotherapie	
<p>Die Berechnung des LS-MWs erfolgt durch ein MMRM mit dem oben angegebenen Modell. Basierend hierauf werden KI und p-Wert ermittelt. Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS-MW und ist somit auf das Modell angepasst.</p> <p>Es werden ausschließlich gemeinsame Analysezeitpunkte dargestellt.</p> <p>Ein LS MD und Hedges' g kleiner als Null bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.</p> <p>Quelle: [9]</p>			

In der Studie MIRASOL ergab sich für den Endpunkt „EORTC QLQ-OV28 Körperbild“ in der Subgruppe „Baseline ECOG PS: 1“ ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von MIRV. In der Subgruppe „Baseline ECOG PS: 0“ ergab sich stattdessen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der gleichen Richtung der Effekte wird das Ergebnis als nicht fazitrelevant eingestuft.

Tabelle 4-157: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Subgruppe „Baseline ECOG PS“ im Endpunkt „Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“

MIRASOL + FORWARD 1		Behandlungsarm	
		MIRV	Chemotherapie
Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"			
Baseline ECOG PS			
0	N	174	133
	Ereignisse, n (%)	76 (44 %)	28 (21 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	36,14 [10,143; NA]	NA [28,429; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	1,96 [1,266; 3,044] 0,0017	
1	N	123	103
	Ereignisse, n (%)	41 (33 %)	27 (26 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [16,143; NA]	19,14 [14,286; NA]
	HR [95 %-KI] p-Wert	0,89 [0,538; 1,466] 0,6430	
Analysepopulation: Safety/relevante Biomarker-Population			
Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020			
Stratifizierungsvariablen: Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie			
HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test; KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).			
NA bei Perzentilen: nicht erreicht; NA bei Effektschätzern: Modell nicht konvergiert.			
Ein HR kleiner als Eins bedeutet dabei einen Vorteil für die Behandlung mit MIRV.			
Quelle: [9]			

In der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 ergab sich für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie"“ in der Subgruppe „Baseline ECOG PS: 0“ ein statistisch signifikanter Nachteil für MIRV im Vergleich zur Chemotherapie. In der Subgruppe „Baseline ECOG PS: 1“ gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieses Ergebnis lässt sich nicht sinnvoll medizinisch interpretieren und wird daher als nicht fazitrelevant eingestuft.

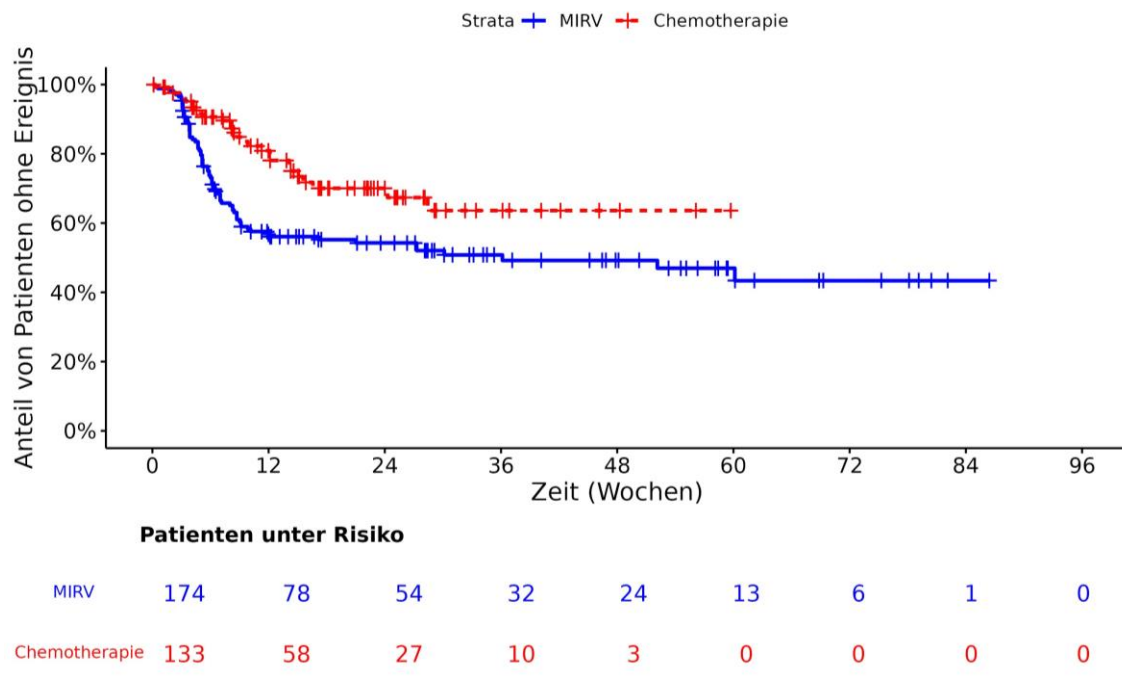


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Baseline ECOG PS – 0“

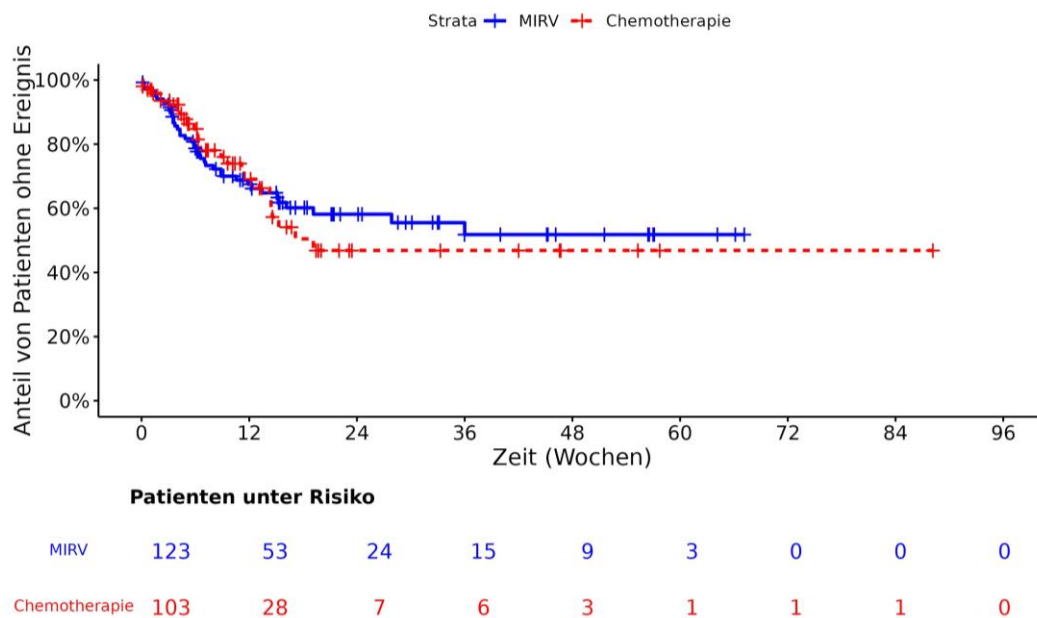


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UESI „Periphere Neuropathie“ der Subgruppe „Baseline ECOG PS – 1“

Fazit

Aufgrund der Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an durchgeführten Subgruppenanalysen, sowie geringen Ereignissen in einzelnen Subgruppen bei fehlender biologischer Rationale wird insgesamt von nicht-fazitrelevanten Ergebnissen der dargestellten Subgruppenanalysen ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-158: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
IMGN853-0416 (MIRASOL)	[43]	[45-47]	[30]
IMGN853-0403 (FORWARD 1)	[44]	[48-51]	[31]

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-165: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-166: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-167: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-168: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-169: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

MIRV wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. Zur Beurteilung des Zusatznutzens von MIRV in diesem Anwendungsgebiet liegen mit den RCTs MIRASOL und FORWARD 1 zwei für die Nutzenbewertung relevante Studien vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die beiden Studien auf Basis der patientenindividuellen Daten zu einer Meta-Analyse zusammengefasst, da die beiden Studien bezüglich Studiendesign und Studienpopulation hinreichend ähnlich sind. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wurden für die Ableitung des Zusatznutzens für die beiden Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und dargestellt.

Für die Studie MIRASOL wurde die Gesamtpopulation (ITT bzw. Sicherheitspopulation, siehe Abschnitt 4.2.5) herangezogen. Aus der Studie FORWARD 1 wurde die Teilpopulation herangezogen, die alle Patientinnen der ITT- bzw. Sicherheitspopulation umschließt, für die die FR α -Expression nach der in Abschnitt 4.2 der Fachinformation geforderten Methodik bestimmt wurde (siehe Abschnitt 4.2.5 sowie 4.3.1.2.1).

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

Evidenzstufe

Die Studien MIRASOL und FORWARD 1 sind direkt-vergleichende, multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte Phase-III-Studien der Evidenzstufe Ib (nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA). Für die metaanalytische Zusammenfassung beider Studien liegt somit die Evidenzstufe Ia vor.

Studienqualität

Die herangezogenen klinischen Studien MIRASOL und FORWARD 1 wurden anhand des CONSORT-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken sowie durch eine systematische bibliografische Literaturrecherche sichergestellt. Das Verzerrungspotenzial war in beiden Studien auf Studien- und Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die

für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen wurden für die Ableitung des Zusatznutzens Ereigniszeitanalysen herangezogen. Für die PROs wurden aufgrund der unterschiedlichen Zykluslängen die Mittelwertänderungen herangezogen [12].

In der Gesamtschau haben aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der Studien MIRASOL und FORWARD 1 die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von MIRV im Vergleich zu Chemotherapie eine hohe Validität und Aussagekraft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

MIRV repräsentiert den ersten Biomarker-gestützten Therapieansatz für Patientinnen mit PROC. PROC ist eine tödliche Erkrankung mit besonders schlechter Prognose. Unter den derzeitigen Therapiestandards (nicht-Platin-haltige Monochemotherapien), beträgt die mediane Gesamtüberlebenszeit etwa 9 bis 13 Monate [4-8]. Patientinnen mit PROC sind oft stark vortherapiert, durch Komorbiditäten und persistierende Nebenwirkungen aufgrund vorangegangener Chemotherapiebehandlungen zusätzlich belastet und sehen sich mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit ungünstiger Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert.

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

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von MIRV zu beurteilen, liegen zwei für die Nutzenbewertung relevante, internationale, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien vor: die Zulassungsstudie MIRASOL (IMGN853-0416) und die die Zulassung unterstützende Studie FORWARD 1 (IMGN853-0403). In beiden Studien wurde die Intervention MIRV als Monotherapie gegenüber einer Standard-Chemotherapie nach Auswahl des Arztes (Investigator's Choice) aus Paclitaxel (Pac), Topotecan (Topo) oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) verglichen. Entsprechend des Anwendungsgebietes wurden Patientinnen mit platinresistentem, FR α -positivem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarialkarzinom mit mindestens einer bis drei vorherigen systemischen Behandlungslinien eingeschlossen. Aus beiden Studien liegen Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor. Dazu werden die aktuellsten der Zulassung zugrundeliegenden Datenschnitte der Studie MIRASOL vom 27. Oktober 2023 sowie der Studie FORWARD 1 vom 18. März 2020 herangezogen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die beiden Studien auf Basis der patientenindividuellen Daten zu einer Meta-Analyse zusammengefasst, da die beiden Studien bezüglich Studiendesign und Studienpopulation hinreichend ähnlich sind. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wurden für die Ableitung des Zusatznutzens für die beiden Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und dargestellt.

Basierend auf den Patientencharakteristika ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Auch die Auswahl der Therapien und der Dosierung sowie der Vorbehandlung der Patientinnen ist in der Gesamtschau auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die in den Studien verwendeten Dosierungsschemata entsprechen den Empfehlungen der Leitlinien und Praxisleitfäden und sind trotz Abweichung zwischen Kontrollarm und formaler Zulassung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Insbesondere wurden Studien dargestellt, die die gleiche Wirksamkeit bei höherer Tolerabilität demonstrieren. Hinsichtlich der Vorbehandlung mit Bevacizumab besteht ebenfalls eine hohe Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Der Anteil der mit Bevacizumab behandelten Patientinnen in den Studien entspricht dem Versorgungskontext (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Auch die Kontrollarme der Studien bestehend aus einer nicht-platinhaltigen Standard-Chemotherapie nach Auswahl des Arztes (Investigator's Choice) aus Paclitaxel (Pac), Topotecan (Topo) oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin (PLD) entsprechen der Versorgungsrealität. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit PROC eine nichtplatinhaltige Monochemotherapie erhalten (u. a. Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Topotecan). Die S3-Leitlinie gibt hier mit dem Empfehlungsgrad A die stärkste Empfehlung (= soll). Eine im Anwendungsgebiet für einen Teil der Patientinnen zugelassene weitere Therapieoption bestehend aus einer Monochemotherapie in Kombination mit Bevacizumab erhält lediglich den Empfehlungsgrad 0 mit einer offenen Empfehlung (= kann) [10]. In der vorliegenden Zielpopulation befinden sich kaum Patientinnen, die für Bevacizumab in Frage kommen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Eine Effektmodifikation für Bevacizumab liegt nicht vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5). Insgesamt ist somit von einer Übertragbarkeit der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Für die Studie MIRASOL wurde die Gesamtpopulation (ITT bzw. Sicherheitspopulation, siehe Abschnitt 4.2.5) herangezogen. Aus der Studie FORWARD 1 wurde die Teilpopulation herangezogen, die alle Patientinnen der ITT- bzw. Sicherheitspopulation umschließt, für die die FR α -Expression nach der in Abschnitt 4.2 der Fachinformation geforderten Methodik bestimmt wurde (siehe Abschnitt 4.2.5 sowie 4.3.1.2.1).

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

Tabelle 4-170: Gegenüberstellung von signifikanten Effekten von MIRV vs. Chemotherapie in der Zielpopulation basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse aus den Studien MIRASOL (ITT) und FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
OS HR: 0,67 [0,542; 0,834]; 0,0003	-
Morbidität: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	
PFS (gemäß Prüfarzt) HR: 0,65 [0,538; 0,792]; < 0,0001	-	
PFS (gemäß BICR) HR: 0,71 [0,570; 0,882]; 0,0022		
PFS2 (gemäß Prüfarzt) HR: 0,60 [0,496; 0,731]; < 0,0001		
Gesamtansprechrage (ORR) (gemäß Prüfarzt) RR: 2,85 [2,055; 3,961]; < 0,0001		
Zeit bis zum Ansprechen (gemäß Prüfarzt) HR: 3,06 [2,119; 4,414]; < 0,0001		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) Hedges' g: 0,45 [0,256; 0,646]		
<i>EORTC QLQ-C30^l</i> Appetitverlust Hedges' g: -0,27 [-0,489; -0,058] Dyspnoe Hedges' g: -0,58 [-0,797; -0,358] Fatigue Hedges' g: -0,54 [-0,756; -0,319] Übelkeit und Erbrechen Hedges' g: -0,47 [-0,690; -0,254]	-	
<i>EORTC QLQ-OV28^l</i> Abdominale/gastrointestinale Symptome Hedges' g: -0,36 [-0,575; -0,138] Körperbild Hedges' g: -0,35 [-0,568; -0,129]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen		
<i>EORTC QLQ-C30^l</i> Globaler Gesundheitsstatus Hedges' g: 0,48 [0,265; 0,699] Physische Funktion Hedges' g: 0,53 [0,311; 0,747] Rollenfunktion Hedges' g: 0,43 [0,212; 0,647] Emotionale Funktion Hedges' g: 0,28 [0,060; 0,493] Soziale Funktion Hedges' g: 0,36 [0,139; 0,572]		-

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
<i>EORTC QLQ-OV28¹</i> Einstellung bez. Krankheit/Behandlung Hedges' g: 0,48 [0,260; 0,702]	
Sicherheit: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
<i>Gesamtraten²</i> Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) HR: 0,51 [0,396; 0,661]; < 0,0001 Schwerwiegende UE HR: 0,52 [0,372; 0,721]; 0,0001 Therapieabbruch aufgrund von UE ³ HR: 0,36 [0,227; 0,575]; < 0,0001	
<i>UE (alle Grade) nach SOC/PT</i> <i>Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4</i>	
<i>Schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR: 0,07 [0,033; 0,150]; < 0,0001 PT Anämie HR: 0,08 [0,025; 0,292]; < 0,0001 PT Neutropenie HR: 0,02 [0,005; 0,094]; < 0,0001 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort HR: 0,29 [0,151; 0,562]; 0,0001 PT Ermüdung HR: 0,30 [0,117; 0,777]; 0,0104 SOC Untersuchungen HR: 0,21 [0,082; 0,529]; 0,0003 PT Dünndarmobstruktion HR: 0,21 [0,065; 0,688]; 0,0059	<i>Schwere UE nach SOC/PT (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> SOC Augenerkrankungen ⁴ RR: 5,83 [2,625; 12,942]; < 0,0001 PT Keratopathie ⁴ RR: 3,60 [1,591; 8,139]; 0,0021 PT Sehen verschwommen ⁴ RR: 3,40 [1,491; 7,743]; 0,0036
<i>Schwerwiegende UE nach SOC/PT</i> SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems HR: 0,15 [0,034; 0,707]; 0,0046 SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts HR: 0,57 [0,339; 0,946]; 0,0302 PT Dünndarmobstruktion HR: 0,18 [0,056; 0,559]; 0,0012	-
<i>UESI (alle Grade, schwere (CTCAE-Grad ≥ 3)⁵, schwerwiegende⁵ UESI)</i> <i>Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4</i>	

Positive Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert	Negative Aspekte von MIRV Effektschätzer: MIRV versus Chemotherapie [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtschau: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen	
<p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen werden für die Ableitung des Zusatznutzens – soweit relevant – die Ereigniszeitanalysen basierend auf dem Hazard Ratio (HR) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO) werden aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte Mittelwertänderungen in Form des Hedges' g auf Basis eines MMRM (Mixed Model for Repeated Measures) herangezogen.</p> <p>Datenschnitt vom 26.09.2024: Die ergänzenden Daten aus dem Datenschnitt vom 26.09.2024 werden im Anhang 4-J dargestellt und bestätigen die Ergebnisse des Zulassungsrelevanten Datenschnitts.</p> <p>1: Dargestellt ist der Effekt über den gesamten Studienzeitverlauf nur für die Studie MIRASOL. Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte zwischen der Studie MIRASOL und FORWARD 1 wurden für die Ableitung des Zusatznutzens für dieses Instrument die Ergebnisse der Studie MIRASOL herangezogen und dargestellt.</p> <p>2: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für UE alle Grade und UE, die zum Tod führten (Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).</p> <p>3: Abbruch von MIRV vs. Abbruch von Topotecan oder Paclitaxel oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD)</p> <p>4: Hazard Ratio nicht berechenbar (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)</p> <p>5: UESI „Augenerkrankungen“ ist identisch mit SOC „Augenerkrankungen“, daher unter schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT dargestellt. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwerwiegende UESI „Augenerkrankungen“. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für schwere und schwerwiegende UESI „Pneumonitis“ und UESI „Periphere Neuropathie“ (Siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)</p> <p>Datenschnitt: MIRASOL 27.10.2023, FORWARD 1 18.03.2020</p> <p>BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MIRV: Mirvetuximab-Soravtansin; ORR: Gesamtansprechrare (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie; PT: Preferred Term nach MedDRA; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-OV28: Quality of life questionnaire cancer module Ovarian 28; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p> <p>Quelle: [9]</p>	

Mortalität

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

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

Für den Endpunkt PFS2 gemäß Prüfarzt zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV (HR: 0,60 [0,496; 0,731]; $p < 0,0001$).

Ansprechen

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

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

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

Allgemeiner Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-VAS

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

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

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

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-OV28

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

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

Fazit zur Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

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

Funktionsskalen des EORTC QLQ-OV28

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

Fazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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

Sicherheit

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Bei den Gesamtraten der UE zeigen sich trotz der längeren Nachbeobachtungszeit im Interventionsarm statistisch signifikante Vorteile zugunsten von MIRV sowohl für SUE (HR: 0,52 [0,372; 0,721]; $p = 0,0001$), schwere UE (HR: 0,51 [0,396; 0,661]; $p < 0,0001$) als auch Therapieabbruch wegen UE (HR: 0,36 [0,227; 0,575]; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patientinnen mit mindestens einem schweren UE war im MIRV-Arm mit 44 % vs. 55 % im Chemotherapie-Arm erheblich geringer. Die Anteile der Patientinnen mit mindestens einem SUE (MIRV: 26 % vs. Chemotherapie: 34 %) und Therapieabbruch aufgrund von UE (MIRV: 12 % vs. Chemotherapie: 20 %) waren ebenso relevant reduziert. Für UE, die zum Tod geführt haben, lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Hämatotoxizität und hämatologische unerwünschte Ereignisse

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

Chemotherapie-bedingte Haut- und Nageltoxizitäten sowie PT Alopezie

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

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

UEs weiterer SOC/PT

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

Okuläre UE und UESI

Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von MIRV ergaben sich bei den schweren UE ausschließlich in der SOC „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI]: 5,83 [2,625; 12,942]; $p < 0,0001$) mit dem PT „Keratopathie“ (RR [95 %-KI]: 3,60 [1,591; 8,139]; $p = 0,0021$) und

dem PT „Sehen verschwommen“ (RR [95 %-KI]: 3,40 [1,491; 7,743]; p = 0,0036). Die UESI „Augenerkrankungen“ sind deckungsgleich mit der hier dargestellten SOC „Augenerkrankungen“. Dementsprechend zeigt sich für die Zeit bis zum ersten schweren UESI das identische Ergebnis wie für die Analysen nach SOC/PT (schwere UE).

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

Weitere UESI

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

Gesamteinschätzung zur Sicherheit

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt aufgrund der bereits fortgeschrittenen Erkrankung und hohen Mortalitätsrate der Patientinnen mit PROC einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung der betroffenen Patientinnen im Indikationsgebiet dar. Erstmals konnte seit Einführung der Chemotherapien als Therapiestandard eine statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung der Überlebenszeit in der Indikation PROC gezeigt werden. Vor dem Hintergrund einer bisher berichteten medianen Gesamtüberlebensdauer für Patientinnen mit PROC von 9 bis 13 Monaten ist die Verlängerung (Meta-Analyse im vorliegenden Dossier: medianes OS = 16,5 Monate) aus klinischer Perspektive als erheblicher Fortschritt einzustufen. Insbesondere wurde unter MIRV ein höherer Anteil von Langzeitüberlebenden (24 % vs. 39 % zu Monat 21, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) beobachtet, was die langfristige Überlegenheit der Wirksamkeit von MIRV im Vergleich zur Chemotherapie hervorhebt.

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

Gestützt werden die verlängerte Überlebenszeit und die Verlängerung der progressionsfreien Zeit durch die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von MIRV in der Gesamtansprechrate (ORR). Wie in der aktuellen S3-Leitlinie verankert, ist insbesondere in der platinresistenten Situation das Ansprechen und die damit einhergehende Tumorreduktion und Erleichterung der Symptomatik ein relevantes Behandlungsziel [10]. Unter MIRV war die Ansprechrate mehr als doppelt so hoch wie im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deutlich früher erreicht. Die beobachteten Vorteile in der Gesamtansprechrate (ORR) sowie im PFS verdeutlichen eine erheblich gesteigerte Tumorkontrolle unter MIRV.

Die Patientinnen im Indikationsgebiet verfügen über eine eingeschränkte Lebensqualität und oft hohe Symptomlast zu Beginn der Therapie, häufig aufgrund persistierender Nebenwirkungen vorheriger chemotherapeutischer Behandlungen. Die S3-Leitlinie betont im platinresistenten Therapie-Setting die Symptomkontrolle und den Erhalt der Lebensqualität als zentrale Therapieziele [10]. MIRV erfüllt diese, indem es eine im Vergleich zur Chemotherapie spürbar geringere Symptomlast bewirkt und zu einer signifikant höheren Lebensqualität beiträgt, etwa durch eine Verbesserung der emotionalen-, physischen-, sozialen- und Rollenfunktion sowie der verbesserten Einstellung bez. Krankheit/Behandlung und einem verbesserten Körperbild. 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 [11]. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl in den Nebenwirkungen (PT) als auch in der Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30. Die Reduktion von Tumor- und Symptomlast zeigt sich daneben etwa durch signifikante Vorteile bei abdominalen/gastrointestinalen Symptomen (EORTC QLQ-OV28) und bei SUE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“.

Insgesamt werden die in der S3-Leitlinie für PROC formulierten Therapieziele unter MIRV erreicht und durch den gezeigten signifikanten OS-Vorteil sogar noch übertroffen.

Das gegenüber der Chemotherapie überlegenere Sicherheitsprofil trägt maßgeblich zu den Vorteilen in der patientenberichteten Lebensqualität bei. In dieser häufig stark vorbehandelten, teils fragilen Patientinnenpopulation mit schlechter Prognose ist die Reduktion schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen und damit einhergehender Komplikationen von sehr großer Bedeutung. Insbesondere vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Erkrankung und intensiver Vorbehandlungen stellt die statistisch signifikante längere Zeit ohne schwere sowie schwerwiegende Nebenwirkungen für Patientinnen mit PROC einen erheblichen Vorteil im Vergleich zu den existierenden Behandlungsmöglichkeiten dar. Der in der Meta-Analyse gezeigte statistisch signifikante Vorteil auf der Ebene der Gesamtraten zugunsten von MIRV bedeutet nicht nur eine geringere Last der Therapie für die Patientinnen, sondern auch geringere Therapieabbruchraten durch Nebenwirkungen.

Positiv hervorzuheben ist zudem der Vorteil für die Patientinnen im Hinblick auf das Auftreten von Alopezie. Der therapiebedingte Haarausfall kann sehr belastend sein und die Selbstwahrnehmung der Patientinnen sowie die Lebensqualität beeinträchtigen. Aus Patientinnensicht zählt die Reduktion bzw. Vermeidung von Alopezie zu den am dringendsten benötigten Verbesserungen in Bezug auf die Behandlung [11]. Unter der Therapie mit MIRV tritt Alopezie statistisch signifikant seltener auf, was sich positiv in den Nebenwirkungen widerspiegelt.

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

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

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

Gesamtfazit

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 zeigt sich in der Zielpopulation eine nachhaltige und

eine im Vergleich zur Chemotherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** für MIRV gegenüber der Chemotherapie abgeleitet. Dies basiert maßgeblich auf den überzeugenden klinischen Studienergebnissen und zudem auf der deutlichen Reduzierung der bestehenden, großen Therapielücke für Patientinnen mit PROC. Die zielgerichtete Wirkung von MIRV in der Tumorzelle, basierend auf der spezifischen Bindung an FR α , führt zu einer verbesserten Wirksamkeit und Sicherheit. Insbesondere durch die erstmals statistisch signifikante und erhebliche Verlängerung von OS und PFS, die verstärkte Tumor- und Symptomkontrolle, die positive Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie sowie die therapeutisch höchst bedeutsame Reduktion Chemotherapie-bedingter schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen ist zu erwarten, dass sich MIRV bei der Behandlung von Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, *high-grade* serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben, als neuer Therapiestandard etabliert.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-171: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem platinresistentem, <i>high-grade</i> serösem epitheliale Karzinom der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- DM4 konjugierter, humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Folatezeptor 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. 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.
 5. Pujade-Lauraine, E., Banerjee, S. & Pignata, S. 2019. Management of Platinum-Resistant, Relapsed Epithelial Ovarian Cancer and New Drug Perspectives. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37, 2437-48.
 6. 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.
 7. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32, 1302-8.
 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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2024. Zusatzanalysen-Dokument für die G-BA-Einreichung.
 10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF); Deutschen Krebsgesellschaft e.V; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V. 2024. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren.
 11. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29, 910-6.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Finale Niederschrift Beratungsgespräch Mirvetuximab Soravtansin (Vorgangsnummer 2024-B-096).
13. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Stand: 05. Januar 2019. .
14. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA) 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry.
15. Victorson, D., Soni, M. & Cella, D. 2006. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*, 106, 494-504.
16. Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M., Kind, P., Parkin, D., Bonnel, G. & Badia, X. 2011. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 20, 1727-36.
17. EuroQol Research Foundation (EuroQol) 2019. EQ-5D-5L User Guide, Version 3.0.
18. Pickard, A. S., Neary, M. P. & Cella, D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*, 5, 70.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib.
20. ImmunoGen Inc. 2023. Patient Reported Outcomes Report MIRASOL.
21. 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): Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab).
22. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. 2023. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 41, 5345-50.
23. Musoro, J. Z., Coens, C., Fiteni, F., Katarzyna, P., Cardoso, F., Russell, N. S., King, M. T., Cocks, K., Sprangers, M. A., Groenvold, M., Velikova, G., Flechtner, H. H. & Bottomley, A. 2019. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*, 3, pkz037.
24. Cull, A., Howat, S., Greimel, E., Waldenstrom, A. C., Arraras, J., Kudelka, A., Chauvenet, L. & Gould, A. 2001. Development of a European Organization for

- Research and Treatment of Cancer questionnaire module to assess the quality of life of ovarian cancer patients in clinical trials: a progress report. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 37, 47-53.
25. Guy, W. 1976. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rev. 1976. ed. Rockville, Md. :: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz).
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Avapritinib (nAWG).
 28. Beaumont, J., Yount, S., Lalla, D., Lubeck, D., Derynck, M., Karlan, B. & Cella, D. 2007. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) Symptom Index (FOSI) in a phase II clinical trial of pertuzumab in patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 16021-.
 29. Basen-Engquist, K., Bodurka-Bevers, D., Fitzgerald, M. A., Webster, K., Cella, D., Hu, S. & Gershenson, D. M. 2001. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19, 1809-17.
 30. ImmunoGen Inc. 2024. Clinical Study Report MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression.
 31. ImmunoGen Inc. 2020. Clinical Study Report FORWARD 1: A Randomized, Open-label Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Women with Folate Receptor α -positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer.
 32. European Medicines Agency (EMA) 2016. Guideline for good clinical practice E6(R2) – Step 5 (EMA/CHMP/ICH/135/1995) [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf [Zugriff am 16.10.2024].

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0.
34. ImmunoGen Inc. 2019. Clinical study protocol MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression.
35. European Medicines Agency (EMA) 2024. CHMP assessment report.
36. European medicines Agency (EMA) 2024. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report.
37. ImmunoGen Inc. 2019. Documentation of statistical methods FORWARD 1: A Randomized, Open-label Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Women with Folate Receptor α -positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Fallopian Tube Cancer.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (Endometriumkarzinom).
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Selinexor (multiples Myelom ≥ 1 Vortherapie).
40. ImmunoGen Inc. 2023. Clinical Outcome Assessment Statistical Analysis Plan MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression.
41. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (EMA/CHMP/539146/2013) [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf [Zugriff am 14.10.2024].
42. Janatzek, S., Arndt, C. & Windeler, J. 2004. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen (Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V.).
43. Moore, K. N., Angelergues, A., Konecny, G. E., García, 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., Estévez-García, P., Coffman, L., Nicum, S., Duska, L. R., Pignata, S., Gálvez, F., Wang, Y., Method, M., Berkenblit, A., Bello Roufai, D. & Van Gorp, T. 2023. Mirvetuximab Soravtansine in FR α -Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*, 389, 2162-74.

44. Moore, K. N., Oza, A. M., Colombo, N., Oaknin, A., Scambia, G., Lorusso, D., Konecny, G. E., Banerjee, S., Murphy, C. G., Tanyi, J. L., Hirte, H., Konner, J. A., Lim, P. C., Prasad-Hayes, M., Monk, B. J., Pautier, P., Wang, J., Berkenblit, A., Vergote, I. & Birrer, M. J. 2021. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32, 757-65.
45. clinicaltrials.gov (CT) 2019. A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant,Advanced High-Grade Epithelial Ovarian,Primary Peritoneal,or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression; NCT04209855 [Online]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209855> [Zugriff am 16.10.2024].
46. EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 2020. A study to test Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) against doctor's choice of cancer medicines in women with advanced Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers: MIRASOL - 2019-003509-80 [Online]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003509-80/GB> [Zugriff am 14.10.2024].
47. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2019. A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression MIRASOL - Nct04209855 - MIRASOL [Online]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209855> [Zugriff am 09.10.2024].
48. clinicaltrials.gov (CT) 2015. A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With Folate Receptor (FR) Alpha Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC),Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer; NCT02631876 - FORWARD I [Online]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631876> [Zugriff am 16.10.2024].
49. Eu Clinical Trials Register (EU-CTR) 2016. A study to test Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) against doctor's choice of cancer medicines in women with epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer: 2015-004060-11 - FORWARD I [Online]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004060-11/GB> [Zugriff am 14.10.2024].
50. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2015. A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With Folate Receptor (FR) Alpha Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer FORWARD I - Nct02631876 [Online]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631876> [Zugriff am 09.10.2024].
51. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) 2016. A study to test mirvetuximab soravtansine (IMGN853) against doctor's choice of cancer medicines in

- adults with epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer or primary fallopian tube cancer - Eucr2015-004060-11-Es - FORWARD I [Online]. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004060-11-ES> [Zugriff am 09.10.2024].
52. Moore, K. N., Oza, A. M., Colombo, N., Oaknin, A., Scambia, G., Lorusso, D., Farias-Eisner, R., Banerjee, S., Murphy, C., Tanyi, J. L., Hirte, H., Konner, J. A., Lim, P. C., Prasad-Hayes, M., Monk, B. J., Pautier, P., Kim, S. K., Wang, J., Vergote, I. & Birrer, M. J. 2019. FORWARD I (GOG 3011): A Phase III study of mirvetuximab soravtansine, a folate receptor alpha (FRa)-targeting antibody-drug conjugate, versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer. Presented at: 2019 European Society for Medical Oncology Congress: September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract 4093.
 53. 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.
 54. Hospira Deutschland GmbH 2011. Fachinformation Paclitaxel Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2011).
 55. European Medicines Agency (EMA) 2023. EPAR Product Information (Annex I) HYCAMTIN.
 56. European Medicines Agency (EMA) 2023. EPAR Product Information (Annex I) Caelyx.
 57. Sehouli, J. 2019. Medikamente gegen Eierstock-, Eileiter- und Bauchfellkrebs: Wirkungen und Nebenwirkungen [Online]. Verfügbar unter: https://stiftung-eierstockkrebs.de/wp-content/uploads/2021/07/krebsmedikamente_inhalt_web.pdf [Zugriff am 16.10.2024].
 58. Du Bois, A., Kümmel, S. & Harter, P. 2019. Standards der systemischen Therapie 2019 bei gynäkologischen Tumoren inklusive des Mammakarzinoms [Online]. Verfügbar unter: https://kem-med.com/wp-content/uploads/2019/02/Chemostandard_2019_komplett.pdf [Zugriff am 16.10.2024].
 59. Markman, M. 2011. Pegylated liposomal doxorubicin: appraisal of its current role in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Manag. Res.*, 3, 219-25.
 60. Markman, M., Kennedy, A., Webster, K., Peterson, G., Kulp, B. & Belinson, J. 2000. Phase 2 trial of liposomal doxorubicin (40 mg/m²) in platinum/paclitaxel-refractory ovarian and fallopian tube cancers and primary carcinoma of the peritoneum. *Gynecol. Oncol.*, 78, 369-72.
 61. Wilailak, S. & Linasmita, V. 2004. A study of pegylated liposomal Doxorubicin in platinum-refractory epithelial ovarian cancer. *Oncology*, 67, 183-6.
 62. Nakayama, M., Kobayashi, H., Takahara, T., Nishimura, Y., Fukushima, K. & Yoshizawa, K. 2016. A comparison of overall survival with 40 and 50mg/m²

- pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with recurrent epithelial ovarian cancer: Propensity score-matched analysis of real-world data. *Gynecol. Oncol.*, 143, 246-51.
63. Fotopoulou, C., Hall, M., Cruickshank, D., Gabra, H., Ganesan, R., Hughes, C., Kehoe, S., Ledermann, J., Morrison, J., Naik, R., Rolland, P. & Sundar, S. 2017. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) Epithelial Ovarian / Fallopian Tube / Primary Peritoneal Cancer Guidelines: Recommendations for Practice [Online]. Verfügbar unter: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2019/05/BGCS-Guidelines-Ovarian-Guidelines-2017.pdf> [Zugriff am 14.10.2024].
64. Rose, P. G. 2005. Pegylated liposomal doxorubicin: optimizing the dosing schedule in ovarian cancer. *Oncologist*, 10, 205-14.
65. Rose, P. G., Maxson, J. H., Fusco, N., Mossbrugger, K. & Rodriguez, M. 2001. Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a retrospective comparative study of single-agent dosages. *Gynecol. Oncol.*, 82, 323-8.
66. Motohashi, T., Yabuno, A., Michimae, H., Ohishi, T., Nonaka, M., Takano, M., Nishio, S., Fujiwara, H., Fujiwara, K., Kondo, E., Sugiyama, T. & Tabata, T. 2021. Randomized phase III trial comparing pegylated liposomal doxorubicin (PLD) at 50 mg/m² versus 40 mg/m² in patients with platinum-refractory and -resistant ovarian carcinoma: the JGOG 3018 Trial. *J. Gynecol. Oncol.*, 32.
67. Newhouse, R., Nelissen, E., El-Shakankery, K. H., Rogozińska, E., Bain, E., Veiga, S. & Morrison, J. 2023. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7, Cd006910.
68. Ledermann, J. A., Raja, F. A., Fotopoulou, C., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N. & Sessa, C. 2013. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi24-32.
69. Baird, R. D., Tan, D. S. P. & Kaye, S. B. 2010. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7, 575-82.
70. Markman, M., Blessing, J., Rubin, S. C., Connor, J., Hanjani, P. & Waggoner, S. 2006. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.*, 101, 436-40.
71. Rosenberg, P., Andersson, H., Boman, K., Ridderheim, M., Sorbe, B., Puistola, U. & Parö, G. 2002. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 41, 418-24.
72. Sehouli, J. & Oskay-Özcelik, G. 2009. Current role and future aspects of topotecan in relapsed ovarian cancer. *Current Medical Research and Opinion*, 25, 639-51.

73. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2024. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer.
74. Abushahin, F., Singh, D. K., Lurain, J. R., Grendys, E. C., Rademaker, A. W. & Schink, J. C. 2008. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 108, 53-7.
75. Largillier, R., Valenza, B., Ferrero, J. M., Novo, C., Creisson, A., Lesbats, G., Mari, V., Hebert, C. & Chamorey, E. 2007. Haematological evaluation of weekly therapy with topotecan for the treatment of recurrent ovarian cancer resistant to platinum-based therapy. *Oncology*, 73, 177-84.
76. Sehouli, J., Stengel, D., Harter, P., Kurzeder, C., Belau, A., Bogenrieder, T., Markmann, S., Mahner, S., Mueller, L., Lorenz, R., Nugent, A., Wilke, J., Kuznik, A., Doering, G., Wischnik, A., Sommer, H., Meerpohl, H. G., Schroeder, W., Lichtenegger, W. & Oskay-Oezcelik, G. 2011. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29, 242-8.
77. Ferrandina, G., Ludovisi, M., Lorusso, D., Pignata, S., Breda, E., Savarese, A., Del Medico, P., Scaltriti, L., Katsaros, D., Priolo, D. & Scambia, G. 2008. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 890-6.
78. Mahner, S., Harter, P., Bois, A. D., Hilpert, F., Kerkmann, M., Sehouli, J., Gregorio, N. d., Hanker, L. C., Heitz, F., Marmé, F., Woelber, L. L., Holtmann, L., Elser, G., Pfisterer, J. & Group, A. S. 2022. Treatment and outcome of patients with high-grade advanced ovarian cancer (AOC): Real-world data in Germany (QS Ovar of the AGO Study Group). *Journal of Clinical Oncology*, 40, e17613-e.
79. Sehouli, J. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation (C-PATROL): Analysis by BRCA mutation status from a real-world study. ESMO Congress 2024, 2024.
80. Roche Pharma AG 2022. Fachinformation Avastin 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Dezember 2022).
81. Diaz, J. P., Tew, W. P., Zivanovic, O., Konner, J., Sabbatini, P. J., dos Santos, L. A., Abu-Rustum, N. R., Chi, D. S., Aghajanian, C. & Barakat, R. R. 2010. Incidence and management of bevacizumab-associated gastrointestinal perforations in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 116, 335-9.
82. Le Saux, O., Taylor, A., Chia, V., Pillas, D., Kaur, M. & Freyer, G. 2015. Cross-sectional study on comorbidities and adverse events in patients with advanced and recurrent ovarian cancer in France. *Clin. Epidemiol.*, 7, 431-40.

83. McGarvey, E. L., Baum, L. D., Pinkerton, R. C. & Rogers, L. M. 2001. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract.*, 9, 283-9.
84. Münstedt, K., Manthey, N., Sachsse, S. & Vahrson, H. 1997. Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 5, 139-43.
85. Matulonis, U. A. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) in patients with platinum-resistant ovarian cancer with high folate receptor alpha (FR α) expression: Characterization of antitumor activity in the SORAYA study. 2022 ASCO Annual Meeting I, 2020. ASCO Publications.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.09.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	mirvetuximab soravtansine'[tiab] OR mirvetuximab[tiab] OR IMGN853[tiab] OR MIRV[tiab] OR Elahere[tiab]	106
#2	mirvetuximab soravtansine [Supplementary Concept]	46
#3	#1 OR #2	111

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.09.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	mirvetuximab soravtansine':ti,ab,kw OR mirvetuximab:ti,ab,kw OR IMGN853:ti,ab,kw OR MIRV:ti,ab,kw OR Elahere:ti,ab,kw	40

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	40
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	16.09.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'mirvetuximab soravtansine':ti,ab,kw OR mirvetuximab:ti,ab,kw OR IMGN853:ti,ab,kw OR MIRV:ti,ab,kw OR Elahere:ti,ab,kw	205
#2	'mirvetuximab soravtansine'/exp	373
#3	#1 or #2	410

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	Home ClinicalTrials.gov
Datum der Suche	16.09.2024
Suchstrategie	Intervention: 'mirvetuximab soravtansine' OR mirvetuximab OR IMGN853 OR MIRV OR Elahere Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	23

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.09.2024
Suchstrategie	'mirvetuximab soravtansine' OR mirvetuximab OR IMGN853 OR MIRV OR Elahere
Treffer	5

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	16.09.2024
Suchstrategie	'mirvetuximab soravtansine' OR mirvetuximab OR IMGN853 OR MIRV OR Elahere
Treffer	52 Einträge für 27 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	McCaw, Z. R., Tian, L. & Wei, L. J. 2023. Evaluating the Duration of Response With Mirvetuximab Soravtansine for Treating Platinum-Resistant Ovarian Cancer. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 41, 4704.	A7 - Publikationstyp
2	Moore, K. N., Vergote, I., Oaknin, A., Colombo, N., Banerjee, S., Oza, A., Pautier, P., Malek, K. & Birrer, M. J. 2018. FORWARD I: a Phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer. <i>Future Oncol.</i> , 14, 1669-78.	A4 - Endpunkte

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Eingetragen im Register	Link	Ein- /Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov					
1	NCT04606914	Study of Carboplatin and Mirvetuximab Soravtansine in First-Line Treatment of Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy With Advanced-Stage Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer	28.10.2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04606914	A2 - Intervention
2	NCT02996825	Mirvetuximab Soravtansine and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With FRalpha-Positive Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube, Endometrial, or Triple Negative Breast Cancer	19.12.2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02996825	A2 - Intervention
3	NCT03106077	Mirvetuximab Soravtansine as First Line in Treating Patients With Triple Negative Breast Cancer	10.04.2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03106077	A1 - Patientenpopulation
4	NCT03552471	Mirvetuximab Soravtansine and Rucaparib Camsylate in Treating Participants With Recurrent Endometrial, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer	11.06.2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03552471	A2 - Intervention
5	NCT04274426	Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), in Folate Receptor Alpha (FR α) High Recurrent Ovarian Cancer	18.02.2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04274426	A1 - Patientenpopulation
6	NCT05622890	A Single-arm Clinical Trial of IMGN853 in Chinese Adult Patients With Platinum-resistant, Epithelial Ovarian Cancer	21.11.2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05622890	A5 - Studiendesign

7	NCT01609556	First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mirvetuximab Soravtansine in Adults With Ovarian Cancer and Other Folate Receptor 1 (FOLR1)-Positive Solid Tumors	01.06.2012	https://clinicaltrials.gov/study/NCT01609556	A5 - Studiendesign
8	NCT02606305	Study of Mirvetuximab Soravtansine in Combination With Bevacizumab, Carboplatin, Pegylated Liposomal Doxorubicin, Pembrolizumab, or Bevacizumab + Carboplatin in Participants With Folate Receptor Alpha (FR α) Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	17.11.2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02606305	A2 - Intervention
9	NCT02631876	A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With Folate Receptor (FR) Alpha Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer	16.12.2015	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631876	eingeschlossen
10	NCT04209855	A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression	24.12.2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04209855	eingeschlossen
11	NCT04296890	A Study of Mirvetuximab Soravtansine in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression	05.03.2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04296890	A5 - Studiendesign
12	NCT05041257	Mirvetuximab Soravtansine Monotherapy in Platinum-Sensitive Epithelial, Peritoneal, and Fallopian Tube Cancers (PICCOLO)	13.09.2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05041257	A1 - Patientenpopulation
13	NCT05445778	Mirvetuximab Soravtansine	06.07.2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05445778	A2 - Intervention

		With Bevacizumab Versus Bevacizumab as Maintenance in Platinum-sensitive Ovarian,Fallopian Tube,or Peritoneal Cancer (GLORIOSA)		altrials.gov/study/NCT05445778	
14	NCT05456685	IMGN853 With Carboplatin in Second-line Treatment of FR α Expressing,Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer	13.07.2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05456685	A2 - Intervention
15	NCT06365853	A Study of Ocular Toxicity Evaluation and Mitigation During Treatment With Mirvetuximab Soravtansine in Participants With Recurrent Ovarian Cancer With High Folate Receptor-Alpha Expression	15.04.2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06365853	A8 - Studienstatus
16	NCT03835819	A Phase 2 Study of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Pembrolizumab in Endometrial Cancer (EC)	11.02.2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03835819	A2 - Intervention
17	NCT03836157	Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Bevacizumab in Patients With Endometrial Cancer	11.02.2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836157	A2 - Intervention
18	NCT05052697	A Study to Evaluate the Safety,Tolerability,and Immunogenicity of a Modified RNA Vaccine Against Influenza	22.09.2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05052697	A1 - Patientenpopulation
19	NCT03832361	Evaluation of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) in Women With Folate Receptor- α Positive Endometrial Cancer	06.02.2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03832361	A1 - Patientenpopulation
20	NCT05483933	Phase 1b Study of SL-172154 Administered With Combination Agent(s) in Subjects With Ovarian Cancers	02.08.2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05483933	A2 - Intervention
21	NCT06390995	A Study of TAK-853 in Adult Participants With Folate Receptor Alpha-Positive Advanced Ovarian Cancer And Other Solid Tumors	30.04.2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06390995	A1 - Patientenpopulation
22	NCT03045393	Mirvetuximab Soravtansine (IMG853) in Folate Receptor Alpha-expressing TNBC	07.02.2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03045393	A1 - Patientenpopulation
23	NCT05887609	An Evaluation of Maintenance Therapy Combination Mirvetuximab Soravtansine and Olaparib	05.06.2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05887609	A2 - Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EU-CTR					
1	2018-004207-39	A randomized phase II trial of Mirvetuximab soravtansine (IMGN853), in folate receptor alpha (FR α) high recurrent ovarian cancer eligible for platinum-based chemotherapy. supported by: DIAGNOSTIC	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004207-39	A1 - Patientenpopulation
2	2015-004060-11	FORWARD1: A Randomized, Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Adults with Folate Recept	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004060-11	eingeschlossen
3	2019-003509-80	MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Periton	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003509-80	eingeschlossen
4	2020-000179-19	SORAYA: A Phase 3, Single Arm Study of Mirvetuximab Soravtansine in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers with High Folate Recept	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000179-19	A5 - Studiendesign
5	2021-003592-34	PICCOLO: A Phase 2, Single Arm Study of Mirvetuximab Soravtansine in Recurrent Platinum-Sensitive, High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers with High Folate Rece	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003592-34	A5 - Studiendesign
ICTRP					
1	Nct04274426	Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), in Folate Receptor Alpha (FR α) High Recurrent Ovarian Cancer	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04274426	A1 - Patientenpopulation
2	Nct03832361	Evaluation of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) in Women With Folate Receptor-a Positive Endometrial Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832361	A1 - Patientenpopulation

3	Nct02996825	Mirvetuximab Soravtansine and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With FRalpha-Positive Recurrent Ovarian, Primary Peritoneal, Fallopian Tube, Endometrial, or Triple Negative Breast Cancer	2016	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02996825	A2 - Intervention
4	Nct03835819	A Phase 2 Study of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Pembrolizumab in Endometrial Cancer (EC)	2019	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03835819	A2 - Intervention
5	Nct03045393	Mirvetuximab Soravtansine (IMG853) in Folate Receptor Alpha-expressing TNBC	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03045393	A1 - Patientenpopulation
6	Isrctn12633596	A study to test mirvetuximab soravtansine in women with platinum sensitive, advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers.	2022	https://www.isrctn.com/ISRCTN12633596	A1 - Patientenpopulation
7	Nct03106077	Mirvetuximab Soravtansine as First Line in Treating Patients With Triple Negative Breast Cancer	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03106077	A1 - Patientenpopulation
8	Nct03552471	Mirvetuximab Soravtansine and Rucaparib Camsylate in Treating Participants With Recurrent Endometrial, Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03552471	A2 - Intervention
9	Nct05052697	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Modified RNA Vaccine Against Influenza	2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05052697	A1 - Patientenpopulation
10	Nct06390995	A Study of TAK-853 in Adult Participants With Folate Receptor Alpha-Positive Advanced Ovarian Cancer And Other Solid Tumors	2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06390995	A1 - Patientenpopulation
11	Nct04606914	Study of Carboplatin and Mirvetuximab Soravtansine in First-Line Treatment of Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy With Advanced-Stage Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04606914	A2 - Intervention
12	Nct03836157	Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) and Bevacizumab in Patients With Endometrial Cancer	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03836157	A2 - Intervention

13	Nct05622890	A Single-arm Clinical Trial of IMGN853 in Chinese Adult Patients With Platinum-resistant, Epithelial Ovarian Cancer	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05622890	A5 - Studiendesign
14	Nct01609556	First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mirvetuximab Soravtansine in Adults With Ovarian Cancer and Other FOLR1-Positive Solid Tumors	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01609556	A5 - Studiendesign
15	Nct02631876	A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Women With Folate Receptor (FR) Alpha Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer (EOC), Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631876	eingeschlossen
16	Nct02606305	Study of Mirvetuximab Soravtansine in Combination With Bevacizumab, Carboplatin, Pegylated Liposomal Doxorubicin, Pembrolizumab, or Bevacizumab + Carboplatin in Participants With Folate Receptor Alpha (FRa) Positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02606305	A2 - Intervention
17	Euctr2015-004060-11-Es	A study to test mirvetuximab soravtansine (IMGN853) against doctor's choice of cancer medicines in adults with epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer or primary fallopian tube cancer	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004060-11	eingeschlossen
18	Nct04209855	A Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209855	eingeschlossen
19	Nct04296890	A Study of Mirvetuximab Soravtansine in Platinum-Resistant, Advanced High-	2020	https://clinicaltrials.gov/c	A5 - Studiendesign

		Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression		t2/show/NC/T04296890	
20	Euctr2021-003592-34-It	A study to test mirvetuximab soravtansine in women with platinum sensitive, advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers.	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003592-34	A5 - Studiendesign
21	Euctr2021-003592-34-Be	A study to test mirvetuximab soravtansine in women with platinum sensitive, advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers.	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003592-34	A5 - Studiendesign
22	Nct05041257	Mirvetuximab Soravtansine Monotherapy in Platinum-Sensitive Epithelial, Peritoneal, and Fallopian Tube Cancers (PICCOLO)	2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T05041257	A1 - Patientenpopulation
23	Nct05445778	Mirvetuximab Soravtansine With Bevacizumab Versus Bevacizumab as Maintenance in Platinum-sensitive Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer (GLORIOSA)	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T05445778	A2 - Intervention
24	Nct05456685	IMGN853 With Carboplatin in Second-line Treatment of FRa Expressing, Platinum-sensitive Epithelial Ovarian Cancer	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T05456685	A2 - Intervention
25	Nct06365853	A Study of Ocular Toxicity Evaluation and Mitigation During Treatment With Mirvetuximab Soravtansine in Participants With Recurrent Ovarian Cancer With High Folate Receptor-Alpha Expression	2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T06365853	A8 - Studienstatus
26	Nct05483933	Phase 1b Study of SL-172154 Administered With Combination Agent(s) in Subjects With Ovarian Cancers	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T05483933	A2 - Intervention
27	Nct05887609	An Evaluation of Maintenance Therapy Combination Mirvetuximab Soravtansine and Olaparib	2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T05887609	A2 - Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-172 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-172 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MIRASOL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV) mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Investigator's choice of chemotherapy, IC-Chemotherapie) bei Patientinnen mit platinresistentem high-grade, fortgeschrittenen epithelialen Ovarialkarzinom (Epithelial Ovarian Cancer, EOC), primärem Peritoneal- oder Eileiterkrebs, deren Tumoren ein hohes Folatrezeptor-alpha (FR α)-Niveau aufweisen und die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben. Der primäre Endpunkt der Studie war progressionsfreies Überleben (PFS). Die Studie hatte zum Ziel, die Nullhypothese zu testen, dass die Überlebensfunktion für das PFS zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm gleich war, im Vergleich zu der alternativen Hypothese, dass die Überlebensfunktion für das PFS zwischen der MIRV- und der IC-Chemotherapie-Gruppe unterschiedlich war.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	MIRASOL ist eine 2-armige, randomisierte, open-label, multizentrische Phase III-Studie. Insgesamt wurden 453 Patientinnen 1 : 1 auf den MIRV-Arm (227 Patientinnen) und den IC-Chemotherapie-Arm (226 Patientinnen) randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde am 10.10.2019 veröffentlicht. Die Durchführung der Studie wurde durch 2 länderspezifische und 2 globale Änderungen des ursprünglichen Protokolls geändert: Amendment 1 (09.12.2019), Amendment 1.1 (06.04.2020), Amendment 2 (04.12.2020) und Amendment 2.1 (07.06.2021). Amendment 1 (09. Dezember 2019): <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung, dass in den Einschlusskriterien die Möglichkeit vorgesehen ist, dass der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter einer Patientin das Formular zur Einwilligung nach Aufklärung unterzeichnen kann, was mit der bestehenden Formulierung im übrigen Protokoll übereinstimmt. • Dokumentierte Änderungen der Studienabläufe, darunter: <ul style="list-style-type: none"> – Entfall der Evaluierung des prognostischen Index beim Screening – Hinzufügen der Erfassung der Körpergröße beim Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> – Entfall der Anforderung, dass die Vitalparameter innerhalb von 10 Minuten vor Beginn der Infusion gemessen werden müssen, für alle Behandlungsarme – Entfall der Anforderung, dass für die Vergleichsgruppen die Bewertung der Augensymptome nur beim Screening und erneut bei klinischer Indikation durchgeführt werden muss, wenn die Symptome während der Studie auftreten – Streichung der patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO) als Teil der Überlebens-Nachbeobachtung <ul style="list-style-type: none"> • Um die Patientensicherheit zu gewährleisten, wurde ein Kriterium für die erneute Behandlung mit MIRV hinzugefügt, das vorschreibt, dass sich eine therapiebedingte Pneumonitis auf \leq Grad 1 verbessert haben muss, bevor die Patientin zusätzliche Dosen erhält. Bei der Behandlung mit MIRV wurde Pneumonitis beobachtet, und dieses Kriterium stimmt mit anderen klinischen Studien mit MIRV überein. • Empfehlung, dass Patientinnen, die das Studienmedikament aus anderen Gründen als einer Erkrankungsprogression vor Woche 36 (ab Zyklus 1 Tag 1) abgesetzt haben und die noch keine weitere Krebstherapie erhalten haben, bis Woche 36 alle 6 Wochen nachbeobachtet werden. Diese Aktualisierung steht im Einklang mit der Häufigkeit der Krankheitsbeurteilungen für alle behandelten Patientinnen. • Kleinere Änderungen wurden vorgenommen, um die Lesbarkeit zu verbessern und die redaktionelle Konsistenz zu gewährleisten. <p>Amendment 1.1 (Belgien, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Portugal, Spanien, Vereinigtes Königreich; 06. April 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CTg/MRT-Fenster hinzugefügt, um die Leistung dieser Scans flexibler zu gestalten und die interne Konsistenz der Dokumente zu gewährleisten. • Empfehlungen für Schwangerschaftstests nach den letzten Dosen von MIRV und IC-Chemotherapie. • Beschreibung der akzeptablen Verhütungsmethoden, überarbeitet auf Genauigkeit und Übereinstimmung mit den Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG)-Richtlinien. • Multi-Drug-Resistance-Genes 1 (MDR1)-Warnhinweise wurden hinzugefügt, um mit der Investigator Brochure konsistent zu sein. • Details zur FRα-Bewertung im Tumorgewebe hinzugefügt. • Aktualisierte Beschreibung des Endes der Studie und des weiteren Zugangs zu Patientinnen mit klinischem Nutzen. • Korrektur von typografischen Fehlern im gesamten Protokoll.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 2 (04. Dezember 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen. • Formular für die Einwilligung nach Aufklärung (informed consent form; ICF) vor dem Screening. • Hinzufügung der Risiko-Nutzen-Schlussfolgerung von MIRV. • CTg/MRT-Fenster hinzugefügt, um die Leistung dieser Scans flexibel zu gestalten und die interne Konsistenz der Dokumente zu gewährleisten. • Empfehlungen für Schwangerschaftstests nach den letzten Dosen von MIRV und Chemotherapie. • Beschreibung der akzeptablen Verhütungsmethoden, überarbeitet auf Genauigkeit und Übereinstimmung mit den CTFG-Richtlinien. • MDR1-Warnhinweise wurden hinzugefügt, um mit der Investigator Brochure konsistent zu sein. • Details zur FRα-Bewertung im Tumorgewebe hinzugefügt. • Aktualisierte Beschreibung des Endes der Studie und des weiteren Zugangs zu Patientinnen mit klinischem Nutzen. • Aufzeichnung von unerwünschten Ereignissen (UE)/schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und deren Datenspeicherung wurde aktualisiert. • Aktualisierung der Studienüberwachungs- und Schulungssprache, um den bestehenden COVID-Anforderungen gerecht zu werden. • Kleinere Änderungen zur Verbesserung der Lesbarkeit und zur redaktionellen Konsistenz <p>Hinweis: Mit Protokollamendment 2 wurde die Häufigkeit der Erhebung der patientenberichteten Fragebögen (PRO) auf alle 3 bzw. 4 Wochen erhöht (je nach Studienarm). Vor dieser Änderung waren PROs alle acht bzw. neun Wochen vorgesehen.</p> <p>Amendment 2.1 (07. Juni 2021; China):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungen für den medizinischen Gutachter des Sponsors • Entfernung des explorativen Ziels und Endpunkts für Biomarker-Analysen. • Streichung der Durchführung von Blutproben vor dem Screening für die Biomarker-Bewertung aus dem Bewertungsplan. <ul style="list-style-type: none"> – Streichung der Beschreibung der explorativen Biomarker-Studien, um mit der Streichung des Endpunkts zusammenzufallen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weibliche Patientinnen \geq 18 Jahre 2. Bestätigte Diagnose eines <i>high-grade</i> serösen EOC, primären Peritonealkarzinoms oder Tubenkarzinoms 3. Die Patientinnen müssen eine platinresistente Erkrankung haben <ol style="list-style-type: none"> a. Patientinnen, die nur in der 1. Linie eine platinbasierte Therapie erhielten, müssen mindestens 4 Zyklen Platin, ein Ansprechen (CR oder PR) aufweisen und müssen eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsprogression zwischen 3 und 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis ausweisen.</p> <p>b. Patientinnen, die zwei oder drei Linien einer Platintherapie erhalten haben, müssen am oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis progressiv sein Hinweis: Die Progression wurde vom Datum der letzten verabreichten Dosis der Platintherapie bis zum Datum der radiographischen Bildgebung, die eine Progression zeigt, berechnet</p> <p>Hinweis: Patientinnen, die während der Erstbehandlung platinrefraktär waren, wurden ausgeschlossen (siehe Ausschlusskriterien)</p> <p>4. Patientinnen müssen während oder nach ihrer letzten Therapielinie eine radiologische Progression aufweisen.</p> <p>5. Patientinnen müssen einwilligen, einen archivierten Tumorgewebe-Block oder -Objekträger zur Bestätigung der FRα-Positivität mittels Immunhistochemie (IHC) zur Verfügung zu stellen, oder sich einer neuen Biopsie mittels eines risikoarmen Routineverfahrens zu unterziehen.</p> <p>6. Der Tumor muss positiv hinsichtlich der FRα-Expression gewesen sein, die anhand des Ventana FOLR1 (FOLR12.1) CDx-Assays definiert wurde</p> <p>7. Die Patientinnen müssen mindestens eine Läsion aufweisen, die der Definition einer messbaren Erkrankung anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) v1.1 entspricht (vom Prüfarzt radiologisch gemessen)</p> <p>8. Patientinnen mussten mindestens 1 und höchstens 3 vorangegangene systemische Antitumor-Therapielinien erhalten haben und für eine Single-Agent-Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> Adjuvant \pm neoadjuvant werden als Erstlinientherapie angesehen Erhaltungstherapie (z.B. Bevacizumab, Poly (ADP-ribose)-Polymerase [PARP]-Inhibitoren) werden als Teil der vorangegangenen Therapielinie angesehen und nicht eigenständig gezählt Therapieänderungen aufgrund von Toxizität in der Abwesenheit einer Progression wurde als Teil derselben Therapie angesehen und nicht eigenständig gezählt Hormontherapie wurde als separate Therapielinie gezählt, es sei denn, sie wurde als Erhaltungstherapie verabreicht <p>9. Patientinnen müssen einen Eastern cooperative oncology group performance status (ECOG PS) von 0 oder 1 aufweisen</p> <p>10. Zeit nach vorheriger Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Systemische antineoplastische Therapie: 5 Halbwertszeiten oder 4 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist ○ Fokale Bestrahlung: mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. <p>11. Die Patientinnen müssen sich bezüglich aller vorangegangener therapiebedingter Toxizität stabilisiert oder erholt haben (Grad 1 oder Baselinewert).</p> <p>12. Eine größere Operation muss mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis abgeschlossen sein und die Patientin muss sich von den Nebenwirkungen der Operation erholt oder stabilisiert haben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Die Patientinnen müssen über adäquate hämatologische, Leber- und Nierenfunktionen verfügen, die wie folgt definiert sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ (1,500/μL) ohne Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) in den vorangegangenen 10 Tagen oder langlebige weiße Blutkörperchen Wachstumsfaktoren in den vorangegangenen 20 Tagen b. Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/μL ohne Thrombozytentransfusion in den vorangegangenen 10 Tagen c. Hämoglobin ≥ 9.0 g/dL ohne Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (packed red blood cell (PRBC) in den vorangegangenen 21 Tagen d. Serumcreatinin ≤ 1.5 x oberen Normalgrenzwert (upper limit of normal; ULN) e. Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3.0 x ULN f. Serumbilirubin ≤ 1.5 x ULN (Patientinnen mit dokumentierter Diagnose des Gilbert-Syndroms kommen in Frage, wenn Gesamtbilirubin < 3.0 x ULN) g. Serumalbumin ≥ 2 g/dL <p>14. Die Patientin oder ihr gesetzlicher Vertreter muss bereit und in der Lage sein, die ICF zu unterzeichnen und sich an die Anforderungen des Protokolls zu halten.</p> <p>15. Frauen im gebärfähigen Zustand (women of childbearing potential, WCBP) müssen zugestimmt haben, hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden, während sie das Studienmedikament einnehmen und mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von MIRV oder mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis von Pac, PLD oder Topo.</p> <p>16. WCBP müssen innerhalb von 4 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments einen negativen Schwangerschaftstest vorgewiesen haben.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen mit Tumoren mit endometrioider, klarzelliger, muzinöser oder sarkomatöser Histologie, gemischte Tumore, die eine der oben genannten Histologien enthalten, oder Patientinnen mit low-grade oder Borderline-Ovarialtumoren. 2. Patientinnen mit primär platin-refraktärer Erkrankung, definiert als Nichtansprechen (CR oder PR) oder Progression innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie. 3. Patientinnen mit vorangegangener Widefield-Strahlentherapie, die mindestens 20 % des Knochenmarks betraf. 4. Patientinnen mit $>$ Grad 1 peripherer Neuropathie laut der allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events; CTCAE). 5. Patientinnen mit aktiven oder chronischen Hornhauterkrankungen, Hornhauttransplantationen in der Vorgeschichte oder aktiven Augenerkrankungen, die eine laufende Behandlung/Überwachung erfordern, wie z. B. unkontrolliertes Glaukom, feuchte altersbedingte Makuladegeneration, die intravitreale Injektionen erfordert, aktive diabetische Retinopathie mit Makulaödem, Makuladegeneration, Vorhandensein eines Papillenödems und/oder monokulares Sehen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Patientinnen mit schwerer Begleiterkrankung oder klinisch relevanter aktiver Infektion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Aktive Hepatitis B- oder C-Infektion (unabhängig von der Durchführung einer antiviralen Therapie) b. HIV-Infektion c. Aktive Zytomegalievirus-Infektion d. Jede andere gleichzeitige Infektionskrankheit, die intravenöse (IV) Antibiotika innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des Studienmedikaments erforderte <p>Hinweis: Ein Test beim Screening war für die oben genannten Infektionen nicht erforderlich, es sei denn, dies war klinisch indiziert.</p> <p>7. Patientinnen mit Multipler Sklerose oder einer anderen demyelinisierenden Erkrankung und/oder Lambert-Eaton-Syndrom (paraneoplastisches Syndrom) in der Vorgeschichte.</p> <p>8. Patientinnen mit klinisch signifikanten Herzerkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt \leq 6 Monate vor der ersten Dosis b. Instabile Angina pectoris c. Unkontrollierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association > Klasse II) d. Unkontrollierte Hypertonie \geq Grad 3 (nach CTCAE) e. Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen <p>9. Nur Patientinnen, die dem pegylierten liposomalen Doxorubicin (PLD)-Stratum zugeordnet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion liegt unterhalb der institutionellen Grenze des Normalwerts, gemessen durch Echokardiographie (ECHO) oder multigated Akquisition (MUGA)-Scan <p>10. Patientinnen mit hämorrhagischem oder ischämischem Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung.</p> <p>11. Patientinnen mit Leberzirrhose in der Vorgeschichte (Child-Pugh-Stadium B oder C).</p> <p>12. Patientinnen mit einer früheren klinischen Diagnose einer nicht-infektiösen interstitiellen Lungenerkrankung, einschließlich nichtinfektiöser Pneumonitis.</p> <p>13. Patientinnen mit notwendiger Einnahme von folathaltigen Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. bei Folatmangel).</p> <p>14. Patienten mit vorheriger Überempfindlichkeit gegen monoklonale Antikörper.</p> <p>15. Schwangere und Stillende.</p> <p>16. Patientinnen mit vorheriger Behandlung mit MIRV oder anderen gegen FRα gerichteten Wirkstoffen.</p> <p>17. Patientinnen mit unbehandeltem oder symptomatischem Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen.</p> <p>18. Patientinnen mit anderen malignen Erkrankungen innerhalb von 3 Jahren vor der Randomisierung.</p> <p>Hinweis: Beinhaltet nicht Tumore mit einem vernachlässigbaren Risiko für Metastasierung oder Tod (z. B. adäquat kontrolliertes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses oder der Brust).</p> <p>19. Vorherige bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf Studienarzneimittel und/oder deren Hilfsstoffe.</p> <p>20. Personen, die aufgrund einer gerichtlichen oder behördlichen Entscheidung in Gewahrsam genommen wurden, die gegen ihren Willen psychiatrisch behandelt werden, Erwachsene, die unter einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gesetzlichen Schutzanordnung stehen (unter Vormundschaft/Pflegschaft), Personen, die nicht in der Lage waren, ihre Zustimmung zu geben, und Personen, die unter einer gesetzlichen Vormundschaft stehen.</p> <p>21. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Forschungsstudie in Ländern oder Orten, in denen dies von der Gesundheitsbehörde empfohlen wurde.</p> <p>Hinweis: Die prospektive Genehmigung von Abweichungen des Protokolls zu den Rekrutierungs- und Einschreibungskriterien, auch bekannt als Protokollverzichte oder -befreiungen, war nicht zulässig.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>201 Studienzentren weltweit, 136 davon haben Patientinnen eingeschlossen</p> <p>Länder: USA, Australien, Belgien, Bulgarien, China, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Südkorea, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Serbien, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich</p> <p>Sponsor: ImmunoGen, Inc. 830 Winter Street; Waltham, MA 02451; USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patientinnen in Arm 1:</p> <p>Patientinnen aus Arm 1 erhielten MIRV, 6 mg/kg angepasst an das AIBW, IV verabreicht in einem 3-wöchigen Zyklus (Q3W).</p> <p>Patientinnen in Arm 2:</p> <p>Patientinnen aus Arm 2 erhielten eine IC-Chemotherapie, in einem der folgenden Schemata, die vom Prüfarzt vor der Randomisierung festgelegt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel (Pac; 80 mg/m²) einmal wöchentlich (QW) innerhalb eines 4-wöchigen Zyklus (Q4W) • Pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD: 40 mg/m²) Q4W • Topotecan (Topo; 4 mg/m²) entweder an den Tagen 1, 8 und 15 Q4W oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (1,25 mg/m² Tage 1 – 5) Q3W <p>Da die Wahl der IC-Chemotherapie-Patientinnen einer der Stratifizierungsvariablen war, war es erforderlich, dass die Wahl des Chemotherapeutikums Paclitaxel oder PLD oder Topotecan vor der Randomisierung getroffen wurde. Paclitaxel, PLD und Topotecan wurden als kommerziell erhältliche Formulierungen geliefert. Vollständige Informationen finden sich in der Fachinformation oder in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of product characteristics; SmPC).</p> <p>Für Paclitaxel, PLD und Topotecan wurde ein separates Abgabe-/Verantwortlichkeitsprotokoll des Studienmedikaments oder ein gleichwertiges Protokoll geführt. Die Vials sollten visuell auf Unversehrtheit (d. h. Risse oder Undichtigkeiten) überprüft werden, und jedes beschädigte oder verdächtige Medikament wurde im Abgabe-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="580 275 1391 338">/Verantwortlichkeitsprotokoll des Studienmedikaments oder ein gleichwertiges Protokoll aufgezeichnet.</p> <p data-bbox="580 392 695 421"><i>Paclitaxel</i></p> <p data-bbox="580 432 1391 696">Paclitaxel wurde mit 80 mg/m² als 1-stündige IV-Infusion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Q4W verabreicht. Paclitaxel wurde wie in der Fachinformation beschrieben vorbereitet und IV mit 80 mg/m² verabreicht. Das Körpergewicht bei Zyklus 1, Tag 1 (C1D1) (-14 Tage) wurde zur Berechnung der Körperoberfläche (body surface area; BSA) genutzt, um die erforderliche Dosis zu bestimmen. Es war keine Dosisänderungen geplant, es sei denn, das Körpergewicht der Patientin änderte sich um ± 10 % gegenüber dem Baseline-Wert.</p> <p data-bbox="580 750 954 779"><i>Pegylated Liposomal Doxorubicin</i></p> <p data-bbox="580 790 1391 1055">PLD wurde wie in der Fachinformation beschrieben vorbereitet und mit 40 mg/m² als 1 mg/min IV-Infusion an Tag 1 Q4W verabreicht. Nach Zyklus 1 kann PLD, wenn es vertragen wird, als 1-stündige IV-Infusion verabreicht werden. Das Körpergewicht bei C1D1 (-14 Tage) wurde zur Berechnung der Körperoberfläche BSA genutzt, um die erforderliche Dosis zu bestimmen. Es war keine Dosisänderungen geplant, es sei denn, das Körpergewicht der Patientin änderte sich um ± 10 % gegenüber dem Baseline-Wert.</p> <p data-bbox="580 1108 699 1137"><i>Topotecan</i></p> <p data-bbox="580 1149 1391 1413">Topo wurde, wie in der Fachinformationen beschrieben, vorbereitet und mit 4 mg/m² als 30-minütige IV-Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 Q4W verabreicht. Alternativ kann Topo in einer Dosis von 1,25 mg/m² als 30-minütige IV-Infusion an den Tagen 1 bis 5 Q3W verabreicht werden. Das Körpergewicht bei C1D1 (-14 Tage) wurde zur Berechnung der Körperoberfläche BSA genutzt, um die erforderliche Dosis zu bestimmen. Es war keine Dosisänderungen geplant, es sei denn, das Körpergewicht der Patientin änderte sich um ± 10 % gegenüber dem Baseline-Wert.</p> <p data-bbox="580 1467 756 1496">Prämedikation</p> <p data-bbox="580 1507 1391 1879">Alle Patientinnen, die mit MIRV behandelt wurden, erhielten etwa 30 Minuten vor jeder Infusion von MIRV 325 bis 650 mg Acetaminophen/Paracetamol (oral oder IV), 10 mg IV Dexamethason und 25 bis 50 mg Diphenhydramin (IV oder oral) (äquivalente Arzneimittel ähnlicher Arzneimittelklassen waren ebenfalls akzeptabel). Wenn einzelne Patientinnen eine stärkere Behandlung benötigten, um infusionsbedingte Reaktionen zu verhindern, haben die Prüfer die Schema entsprechend geändert. Ein antiemetisches Medikament (z. B. 5-HT₃-Serotoninrezeptor-Antagonisten wie Palonosetron, Granisetron oder Ondansetron oder geeignete Alternativen) wurde vor jeder MIRV-Dosis empfohlen und kann jederzeit nach Ermessen des behandelnden Arztes angewendet werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patientinnen, die auf Pac, PLD oder Topo randomisiert wurden, haben nach Ermessen des Prüfarztes oder gemäß den institutionellen Richtlinien eine Prämedikation erhalten.</p> <p><i>Prophylaktische Anwendung von Kortikosteroid-Augentropfen</i></p> <p>Alle Patientinnen, die MIRV erhielten, wurden verpflichtet, Kortikosteroid-Augentropfen zu verwenden, wie vom behandelnden Arzt verschrieben, es sei denn, das Risiko überwog den Nutzen nach Ansicht des Ophthalmologen/Arztes. Alle Patientinnen wurden angewiesen, sich an den Tagen 1 bis 4 6-mal täglich und an den Tagen 5 bis 8 4-mal täglich 1 % Prednisolon (Pred Forte® oder ein gleichwertiges Generikum) selbst zu verabreichen. Bei einzelnen Patientinnen, die das in 1 % Prednisolon enthaltene Konservierungsmittel nicht vertragen, konnten andere Kortikosteroid-Augentropfen (z. B. Difluprednat 0,05 %; Durezol®) nutzen und an den Tagen 1 bis 8 jedes Zyklus in einer vom Augenarzt verschriebenen Häufigkeit anwenden.</p> <p>Angesichts der mangelnden Verfügbarkeit in einigen Regionen waren alternative Steroid-Augentropfen akzeptabel, wenn Prednisolon-Augentropfen nicht erhältlich waren.</p> <p><i>Benetzende Augentropfen</i></p> <p>Alle Patientinnen, die MIRV erhielten, wurden verpflichtet, täglich konservierungsmittelfreie, benetzende Augentropfen zu verwenden (wie auf dem Produktetikett oder von dem behandelnden Arzt vorgeschrieben). Es wurden konservierungsmittelfreie Augentropfen empfohlen. Den Patientinnen wurde geraten, nach der Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen mindestens 15 Minuten zu warten, bevor sie befeuchtende Augentropfen verwenden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielsetzung</p> <p>Diese Phase-3-Studie wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von MIRV versus IC-Chemotherapie bei Patientinnen mit platinresistenten, <i>high-grade</i> serösen EOC, primärem Peritoneal- oder Eileiterkrebs zu bewerten, deren Tumore eine hohe FRα-Expression aufweisen. Die Patientinnen müssen nach Einschätzung des Prüfarztes geeignet sein für eine Single-Agent Therapie als ihre nächste Therapielinie. Die Positivität des FRα wird durch den Ventana FOLR1 (FOLR1-2.1) CDx-Assay definiert.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des PFS von Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, mit IC-Chemotherapie. <p>Sekundäre Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Gesamtansprechrates (Objective Response Rate; ORR) von Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, mit Patientinnen, die auf die IC-Chemotherapie randomisiert wurden • Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) von Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, mit IC-Chemotherapie • Vergleich der PRO unter Verwendung der Bewertung des Quality of Life Questionnaire - Ovarian Cancer (QLQ-OV28 [Abdominal/GI Symptom Scale]) der EORTC von Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, im Vergleich zu IC-Chemotherapie Patientinnen • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von MIRV und IC-Chemotherapie • Vergleich der DOR bei Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, mit IC-Chemotherapie • Vergleich der CA-125 Ansprechrate (Response Rate, RR) gemäß den Kriterien der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG) von CA-125 bei Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, mit IC-Chemotherapie Patientinnen • Vergleich des progressionsfreien Überlebens nach Folgetherapie (Second Progression-Free Survival; PFS2) bei Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, im Vergleich zu IC-Chemotherapie <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Beurteilung von PRO anhand des EORTC QLQ-C30, des EQ-5D-5L und des PGIS-Fragebogens Hinweis: Diese explorative Analyse und die nachfolgenden Ergebnisse werden in separaten Dokumenten berichtet und nicht im clinical study report (CSR) aufgenommen. • Zur Bewertung der Konzentrationen von MIRV, Gesamtantikörper (Total Antibody; TAb), DM4 und S-Methyl DM4 unter Verwendung von wenigen Probenahmen • Zur Bewertung der Immunogenität von MIRV über Anti-Drug-Antikörper (ADAs) <ul style="list-style-type: none"> – Zur Bewertung potenzieller Biomarker in Blut und Tumorgewebe, die das Ansprechen auf MIRV vorhersagen Hinweis: Diese explorative Analyse und die nachfolgenden Ergebnisse werden in separaten Dokumenten berichtet und nicht im CSR aufgenommen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Der primäre Endpunkt ist das PFS gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt. Die Studie dient dazu, die Nullhypothese, dass die Überlebensfunktion für das PFS zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm gleich ist versus der Alternativhypothese, dass die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlebensfunktion bei PFS unterschiedlich ist zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm.</p> <p>Etwa 430 Patienten werden im Verhältnis 1:1 randomisiert (jeweils etwa 215 Patienten in den MIRV-Arm bzw. IC-Chemotherapie-Arme) über einen Zeitraum von etwa 18 Monaten. Die abschließende Analyse des PFS wird durchgeführt, wenn mindestens 330 PFS-Ereignisse beobachtet wurden. Die Studie hat eine Power von 90 % unter der Annahme eines Hazard Ratio von 0,7 für das PFS.</p> <p>Stichprobenumfang und Power wurden mit dem R-Project-Paket gsDesign Version 2 mit den folgenden Annahmen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das mediane PFS für den IC-Chemotherapie-Arm beträgt 3,5 Monate. • Das mediane PFS für den MIRV-Arm beträgt 5,0 Monate. • Exponentielle Verteilung für die Ereignisse. • Die Gesamtabbruchquote liegt in beiden Armen bei etwa 13 %. • 1:1 Randomisierung über einen Zeitraum von 18 Monaten. • Die Dauer der Nachbeobachtung beträgt 6 Monate. • Das mediane OS für den IC-Chemotherapie-Arm beträgt 12 Monate. • Das mediane OS für den MIRV-Arm beträgt 17,5 Monate. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Nur wenn der primäre Endpunkt des PFS statistisch signifikant ist, wird ein hierarchisches Testverfahren verwendet, um die studienspezifische Fehlerquote (study-wise error rate; SWER) für die wichtigsten sekundären Endpunkte von ORR, OS und PRO in dieser Reihenfolge zu kontrollieren.</p> <p><i>ORR</i></p> <p>Mit einer Stichprobengröße von 430 (215 in jedem Arm) hat die Studie eine Power von 91,8 %, mit einem Unterschied von 14 % zwischen den Studienarmen in der ORR (30 % im MIRV-Arm vs. 16 % im IC-Chemotherapie-Arm).</p> <p><i>OS</i></p> <p>Die abschließende Analyse des OS wird bei Eintreten von mindestens 300 Ereignissen durchgeführt. Die Studie hat eine Power von 90 % bei einem OS-Hazard-Ratio von 0,6857 sowie eine Power von 80 % bei einem OS-Hazard-Ratio von 0,7235. Das Alpha-Spending des OS wird mit dem R-Project-Paket gsDesign Version 2 berechnet.</p> <p><i>Primärer PRO-Endpunkt</i></p> <p>Der primäre PRO-Endpunkt ist der Anteil der Patientinnen, die bei der Beurteilung in Woche 8/9 eine Verbesserung der QLQ-OV28-Subskala der abdominalen/gastrointestinalen Symptome um mindestens 15 Punkte (oder äquivalent um 15 %) erreichten [Items 31-36]. Dieser Endpunkt wird mit Hilfe eines Responder-Ansatzes analysiert. Unter der Annahme einer Compliance-Rate von 90 % im PRO-Endpunkt hat die Studie eine Power von 86 % mit einem Unterschied von 15 % zwischen beiden Armen in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechrate für den primären PRO-Endpunkt (25 % im MIRV-Arm gegenüber 10 % im IC-Chemotherapie-Arm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für den primären Endpunkt PFS wurde eine Interims-Futilitätsanalyse durchgeführt, nachdem mindestens 110 Ereignisse beobachtet wurden, diese Ereignisse vom Independent Data Monitoring Committee (IDMC) überprüft und die Fortsetzung der Studie empfohlen wurde. Die Studie sollte aufgrund von Futilität bei der Zwischenanalyse abgebrochen werden, wenn das beobachtete Hazard-Ratio (MIRV zu IC-Chemotherapie) größer als 1 war. Für diese Futilitätsanalyse wurde kein Alpha-Spending benötigt. Diese Interims-Futilitätsanalyse wurde mit 131 PFS-Ereignissen durchgeführt (Datenschnitt vom 31. Januar 2022).</p> <p>Neben dem PFS umfasste die Interims Futilitätsanalyse auch die ORR- und DOR-Analysen, die in dem vor Food and Drug Administration (FDA) angeforderten Dokument beschrieben wurde (12. April 2022). Für die Zwischenanalyse wurde kein gesonderter statistischer Analyseplan erstellt.</p> <p>Es wird eine Zwischenanalyse für das OS zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse des PFS durchgeführt, wobei zu diesem Zeitpunkt etwa 180 (60 %) Todesfälle beobachtet wurden. Eine Lan-DeMets Alpha-Spending Funktion mit O'Brien-Fleming-Stoppkriterien wird verwendet, um den Gesamtfehler vom Typ I für das OS auf ein 2-seitiges Alpha von 0,05 zu kontrollieren. Der genaue Grenzwert bei der Zwischenanalyse vom OS wird auf der Grundlage der tatsächlichen Anzahl der Todesereignisse bestimmt.</p> <p>Darüber hinaus wird es eine fortlaufende Analyse der Sicherheitsdaten durch das IDMC geben, wie in der IDMC-Charta beschrieben.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten werden 1 : 1 wie folgt in 2 Gruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W. • Arm 2: IC-Chemotherapie (Paclitaxel Q4W, PLD Q4W oder Topotecan, entweder an den Tagen 1, 8 und 15 Q4W oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen Q3W). <p>Die Randomisierung wird wie folgt stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3). • Wahl der IC-Chemotherapie (Paclitaxel, PLD oder Topotecan) vor der Randomisierung. Das erforderliche FRα-Expressionsniveau beträgt ≥ 75 % der Tumorfärbung bei einer Intensität von $\geq 2+$.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge	Zentrales Randomisierungssystem, offene Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungssystem
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patientinnen waren nicht verblindet b) Behandler waren nicht verblindet, aber es wurde eine BICR verwendet zur unabhängigen Tumorbewertung c) Studienstatistiker und Programmierer für statistische Studien waren verblindet hinsichtlich der Endpunkte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für die PFS- und OS-Analysen werden Daten aus der ITT-Population verwendet. Die Patientinnen werden nach der Behandlung analysiert, zu der sie randomisiert wurden (geplante Behandlung). Primärer Endpunkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		<p>Das PFS ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der progressiven Erkrankung (Progressive Disease; PD) oder des Todes aus einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das PFS wird auf der Grundlage radiologischer Beurteilungen definiert und vom Prüfarzt oder dem BICR (je nach Analyse) bestimmt. Die klinische Progression wird nicht als Endpunkt der Progression angesehen.</p> <p>Die untenstehende Tabelle fasst die Regeln zusammen, die für die PFS verwendet werden sollen. Wenn ein Analyse-Stichtag eingeführt wird, werden nur Daten (Todesfälle und radiologische Beurteilungen), die am oder vor dem Stichtag aufgetreten sind, für die Analyse verwendet.</p> <p>Table 4: PFS Definitions</p> <table border="1" data-bbox="582 696 1378 1227"> <thead> <tr> <th data-bbox="582 696 959 725">Situation</th> <th data-bbox="959 696 1267 725">Date of PFS Event or Censoring</th> <th data-bbox="1267 696 1378 725">Outcome</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="582 725 959 797">No baseline tumor assessments or post-baseline radiological assessments, and patient did not die within 105 days of randomization</td> <td data-bbox="959 725 1267 797">Date of randomization</td> <td data-bbox="1267 725 1378 797">Censored</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 797 959 869">No baseline tumor assessments or post-baseline radiological assessments, and patient died within 105 days of randomization</td> <td data-bbox="959 797 1267 869">Date of death</td> <td data-bbox="1267 797 1378 869">Death</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 869 959 898">Death</td> <td data-bbox="959 869 1267 898">Date of death</td> <td data-bbox="1267 869 1378 898">Death</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 898 959 949">Radiological Progression</td> <td data-bbox="959 898 1267 949">Date of first radiological assessment indicating progression (i.e., OR = PD).</td> <td data-bbox="1267 898 1378 949">Progression</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 949 959 1021">New anti-cancer therapy prior to PD or death (including palliative radiotherapy during study treatment)</td> <td data-bbox="959 949 1267 1021">Date of last radiological assessment prior to the start of the new anticancer therapy</td> <td data-bbox="1267 949 1378 1021">Censored</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1021 959 1050">No death or PD</td> <td data-bbox="959 1021 1267 1050">Date of last radiological assessment</td> <td data-bbox="1267 1021 1378 1050">Censored</td> </tr> <tr> <td data-bbox="582 1050 959 1227">PD or death after missing 2 or more consecutive radiological assessments (PD or death date - last radiological assessment date +1 \geq 105 days or \geq 231 days if the assessment schedule has changed from every 6 weeks [\pm 1 week] to every 12 weeks [\pm 3 weeks] after Week 36 or after discontinuing from study treatment per local requirements)</td> <td data-bbox="959 1050 1267 1227">Date of last adequate radiological assessment showing no PD</td> <td data-bbox="1267 1050 1378 1227">Censored</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="582 1227 1378 1285">Includes radiographic progression only. PFS_{INV} is based on the Investigator's assessment; PFS_{BICR} is based on BICR assessment. OR = overall response; PD = disease progression; PFS = progression-free survival.</p> <p>Das Protokoll spezifiziert den folgenden primären Endpunkt:</p> <ul data-bbox="582 1384 1072 1413" style="list-style-type: none"> • PFS, wie vom Prüfarzt beurteilt (PFS_{INV}) <p>Die Verteilung von PFS_{INV} wird mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. PFS-Raten werden in Abständen von 3 Monaten (z. B. 3 Monate, 6 Monate usw.) gemeldet. Die medianen Zeiten werden für jede Behandlung aus dem 50. Perzentil der entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzungen geschätzt. Das 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für die 3-Monats-Intervalle und Medianzeiten werden ebenfalls dargestellt. Für den primären Vergleich zwischen den Behandlungen wird der Log-Rank-Test verwendet, der durch die Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert ist. Als Sensitivitätsanalyse wird eine stratifizierte Analyse unter Verwendung der in den elektronischen Formularen für die Fallmeldung (electronic case report form; eCRFs) erfassten Werte durchgeführt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden auch die Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse zur Verfügung gestellt. Zusätzlich folgt die Darstellung der Chi-Quadrat-p-Werte aus den Log-Rank-Tests.</p>	Situation	Date of PFS Event or Censoring	Outcome	No baseline tumor assessments or post-baseline radiological assessments, and patient did not die within 105 days of randomization	Date of randomization	Censored	No baseline tumor assessments or post-baseline radiological assessments, and patient died within 105 days of randomization	Date of death	Death	Death	Date of death	Death	Radiological Progression	Date of first radiological assessment indicating progression (i.e., OR = PD).	Progression	New anti-cancer therapy prior to PD or death (including palliative radiotherapy during study treatment)	Date of last radiological assessment prior to the start of the new anticancer therapy	Censored	No death or PD	Date of last radiological assessment	Censored	PD or death after missing 2 or more consecutive radiological assessments (PD or death date - last radiological assessment date +1 \geq 105 days or \geq 231 days if the assessment schedule has changed from every 6 weeks [\pm 1 week] to every 12 weeks [\pm 3 weeks] after Week 36 or after discontinuing from study treatment per local requirements)	Date of last adequate radiological assessment showing no PD	Censored
Situation	Date of PFS Event or Censoring	Outcome																								
No baseline tumor assessments or post-baseline radiological assessments, and patient did not die within 105 days of randomization	Date of randomization	Censored																								
No baseline tumor assessments or post-baseline radiological assessments, and patient died within 105 days of randomization	Date of death	Death																								
Death	Date of death	Death																								
Radiological Progression	Date of first radiological assessment indicating progression (i.e., OR = PD).	Progression																								
New anti-cancer therapy prior to PD or death (including palliative radiotherapy during study treatment)	Date of last radiological assessment prior to the start of the new anticancer therapy	Censored																								
No death or PD	Date of last radiological assessment	Censored																								
PD or death after missing 2 or more consecutive radiological assessments (PD or death date - last radiological assessment date +1 \geq 105 days or \geq 231 days if the assessment schedule has changed from every 6 weeks [\pm 1 week] to every 12 weeks [\pm 3 weeks] after Week 36 or after discontinuing from study treatment per local requirements)	Date of last adequate radiological assessment showing no PD	Censored																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Darüber hinaus wird die eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (Restricted Mean Survival Time; RMST) für PFS_{INV} ebenfalls in Abständen von 3 Monaten (z. B. 3 Monate, 6 Monate usw.) angegeben. Der RMST nach 12 Monaten wird zwischen Behandlungen verglichen, die nach den Randomisierungsstratifizierungsvariablen unter Verwendung von SAS PROC RMSTREG stratifiziert wurden. Als Sensitivitätsanalyse wird auch der RMST aus einer nicht stratifizierten Analyse zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die stratifizierte Analyse richtet sich nach der IC-Chemotherapie (Paclitaxel vs. PLD vs. Topotecan) und die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3).</p> <p>Das Hazard Ratio für die PFS_{INV} -Behandlungsvergleiche wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Sensitivitätsanalyse wird auch das Hazard Ratio aus einem nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Verfügung gestellt. Der Supremum-Test wird durchgeführt, um die Proportional-Hazards-Annahme zu testen.</p> <p>Das Hazard Ratio (MIRV-Arm vs. IC-Chemotherapie-Arm) wird unter Verwendung der Maximum-Likelihood-Schätzung zusammen mit einem 95 %-KI angegeben. Der IC-Chemotherapie-Arm wird als Referenzbehandlung (d. h. Nenner der Hazard Ratio) verwendet. Eine Time-to-Event-Hazard-Ratio von weniger als 1,0 würde auf einen Nutzen von MIRV gegenüber IC-Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird PFS_{INV} auch in der Per-Protocol-Population analysiert. Die Patientinnen werden nach der tatsächlichen Behandlung analysiert, die sie in dieser Sensitivitätsanalyse erhalten haben.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Die sekundären Endpunkte werden im Folgenden einzeln betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß RECIST Version 1.1 Kriterien basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes (ORR_{INV}). • OS. • Primärer PRO-Endpunkt (primary endpoint for quality of life, QoLP): Anzahl der Patientinnen, die bei der Beurteilung in Woche 8/9 eine Verbesserung von mindestens 15 % (oder äquivalent um 15 Punkte) auf der QLQ-OV28-Subskala für abdominale/gastrointestinale Symptome erreichten [Items 31-36]. • DOR auf der Grundlage der Beurteilung des Prüfarztes (DOR_{INV}). • Time To Response (TTR) basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes (TTR_{INV}). • Klinische Ansprechrate nach GCIG CA-125-Kriterien. <p>Nur wenn der primäre Endpunkt des PFS durch die Prüfarzte (INV) positiv ist, wird ein hierarchisches Testverfahren auf die wichtigsten sekundären</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkte (in der oben aufgeführten Reihenfolge) angewendet, um den studienbezogenen Typ-I-Fehler zu kontrollieren.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben, basieren alle Analysen der wichtigsten sekundären Endpunkte auf der ITT-Grundgesamtheit. Darüber hinaus wird die ORR auch unter Verwendung der Response-Evaluable-Population und die QoLP unter Verwendung der Longitudinal Period population (LPP) zusammengefasst. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden ORR und OS auch für die Per-Protocol-Population zusammengefasst.</p> <p><i>Best Overall Response</i></p> <p>Das BOR für eine Patientin ist definiert als das beste Ansprechen (je nach Analyse entweder vom Prüfarzt oder vom BICR beurteilt), das zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der objektiv dokumentierten PD gemäß RECIST Version 1.1, dem Datum des Beginns einer neuen Krebstherapie oder dem Datum des Studienabbruchs aufgezeichnet wurde, je nachdem, was zuerst eintritt. Wenn ein Analyse-Stichtag eingeführt wird, werden nur radiologische Beurteilungen, die am oder vor dem Stichtag stattfinden, für die Analyse verwendet. Bei Patientinnen mit einem Gesamtansprechen von CR oder PR muss eine erneute Tumoruntersuchung mindestens 4 Wochen (28 Tage) nach dem ersten Erreichen der Kriterien für das Ansprechen durchgeführt werden. Wenn eine stabile Erkrankung das beste Gesamtansprechen ist, muss sie die Mindestdauer von 35 Tagen (6 Wochen – 1 Woche Fenster = 35 Tage ab dem Datum der ersten Dosis) einhalten. Der Bestätigungsscan ist nach Absetzen der Behandlung gültig, solange die Patientin keine neue Krebstherapie begonnen hat.</p> <p><i>ORR</i></p> <p>Die ORR wird als Anteil der Patientinnen mit einer BOR von CR oder PR berechnet. Patientinnen ohne RECIST-Beurteilung nach Studienbeginn werden als Non-Responder behandelt (d. h. diese Patientinnen tragen zum Nenner, aber nicht zum Zähler bei).</p> <p><i>DOR</i></p> <p>DOR ist definiert als die Zeit ab dem Datum des ersten Ansprechens (CR oder PR), je nachdem, was zuerst eintritt, bis zum Datum der PD oder des Todes aus einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. DOR ist nur für Patientinnen definiert, die eine BOR von CR oder PR haben.</p> <p>Gemäß der BOR-Definition muss bei Patientinnen mit einem Gesamtansprechen von CR oder PR eine erneute Tumoruntersuchung durchgeführt werden, die nicht weniger als 4 Wochen nach dem ersten Erreichen der Kriterien für das Ansprechen durchgeführt wird. Das erste Datum, an dem ein CR- oder PR-Ansprechen festgestellt wurde, wird zur Berechnung der DOR verwendet, nicht das Datum der bestätigenden Tumorbewertung. DOR-Enddaten und Zensurregeln sind die gleichen wie für das PFS oben tabellarisch dargestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>TTR</i></p> <p>Die TTR ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten beobachteten CR oder PR. TTR ist nur für Patientinnen definiert, die eine BOR von CR oder PR haben.</p> <p><i>OS</i></p> <p>OS ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patientinnen, die am Leben sind oder bei der Nachsorge nicht untersucht werden konnten, werden zu dem letzten bekannten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie am Leben waren. Wenn ein Analysetichstag implementiert wird, werden nur Todesfälle, die am oder vor dem Stichtag auftreten, als OS-Ereignisse gezählt. Patientinnen ohne Todesfälle werden am spätesten Datum zensiert, mit einem bekannten Lebenszeichen oder vor dem Stichtag.</p> <p><i>CA-125 Ansprechen</i></p> <p>Ein CA-125-Ansprechen ist definiert als eine Reduzierung des CA-125-Niveau um $\geq 50\%$ gegenüber dem Baselinewert. Das Ansprechen muss bestätigt und mindestens 28 Tage lang aufrechterhalten werden. Das CA-125-Ansprechen wird unter Verwendung der CA-125-Evaluable Population durchgeführt. Das Datum des Ansprechens entspricht dem Datum, an dem die Stufe CA-125 zum ersten Mal um 50 % gesenkt wird. Die Übersichtstabelle für CA-125 enthält die Anzahl (Prozentsatz) der Patientinnen in der CA-125- Evaluable Population. Diese Stichprobengröße wird dann als Nenner für die CA-125-Ansprechrage verwendet.</p> <p><i>RECIST-Related Endpoints –Investigator’s or BICR Assessment</i></p> <p>Bei den primären Analysen werden Endpunkte verwendet, die auf der Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt basieren. Für den Fall, dass der primäre Endpunkt des PFS durch INV positiv ist, wird die BICR-Bewertung des Ansprechens für Sensitivitätsanalysen verwendet. Ein Index von INV oder BICR gibt an, welche Bewertung des Ansprechens für die Berechnung des Endpunkts verwendet wird. Zum Beispiel werden BOR_{INV} und PFS_{INV} verwendet, um die BOR und PFS basierend auf der Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt zu bezeichnen; BOR_{BICR} und PFS_{BICR} werden verwendet, um BOR und PFS auf der Grundlage der BICR-Bewertung des Ansprechens zu bezeichnen.</p> <p><i>PFS2</i></p> <p>PFS2 ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten PD oder zum Tod. Konkret wurde für die Zwecke der PFS2-Analyse das Datum des Ereignisses wie folgt definiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datum, an dem die Patientin ein Ereignis mit radiologischer oder klinischer Progression erlebte, das beim Langzeit-Follow-up angegeben wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Sterbedatum. • Datum der Beendigung der darauffolgenden Therapielinie. <ul style="list-style-type: none"> – Für die darauffolgende (nächste) Therapielinie wird jede andere Therapie außer Strahlentherapie oder Operation in Betracht gezogen. • Jedes Ereignis von PD, das während des Langzeit-Follow-ups berichtet wurde, wird berücksichtigt, einschließlich PD bei Patientinnen, die keine anschließende darauffolgende Therapielinie erhielten. • Bei Patientinnen, bei denen während des Studienzeitraums keine PD durch INV aufgetreten ist, bei denen die PD jedoch auf dem Follow-up-Formular dokumentiert ist, wird ebenfalls ein PFS2-Ereignis festgestellt. • Bei Patientinnen, die keine anschließende Therapie erhielten und bei denen es während einer Nachsorge kein PD oder Tod festgestellt wurde, werden die Daten zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung zensiert. • Daten von Patientinnen, die nach mindestens einer Nachbeobachtung nicht mehr nachverfolgt werden konnten, werden als zensierte Beobachtungen an dem Datum, an dem zuletzt bekannt war, dass die Patientin am Leben war, in die Analyse einbezogen. • Patientinnen, die keine Nachbeobachtungen hatten, werden am Tag des Studienabbruchs zensiert. <p><i>Geplante Analysen</i></p> <p>Die ORR wird mit einem CMH-Test analysiert, der nach den Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert wird, um Unterschiede zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm zu ermitteln. Es werden p-Wert und 95 %-KIs für die ORR bereitgestellt. Die Odds Ratio und ihr 95 %-KI werden ebenfalls angegeben.</p> <p>Die Verteilung des OS wird mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Die OS-Raten werden in Abständen von 3 Monaten (z. B. 3 Monate, 6 Monate usw.) gemeldet. Das mediane OS wird für jede Behandlung aus dem 50. Perzentil der entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzungen geschätzt. Ebenfalls angegeben sind die 95 %-KI für die 3-Monats-Intervalle und das mediane OS. Für den primären Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wird der Log-Rank-Test verwendet, der durch die Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert ist. Die stratifizierte Analyse unter Verwendung von Werten, die auf den eCRFs gesammelt wurden, wird als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden auch die Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse zur Verfügung gestellt. Die Chi-quadrat-p-Werte aus den Log-Rank-Tests werden ebenfalls berechnet.</p> <p>Das Hazard Ratio für die OS-Behandlungsvergleiche wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Sensitivitätsanalyse wird auch das Hazard Ratio aus einem nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Verfügung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gestellt. Der Supremum-Test wird durchgeführt, um die Proportional-Hazards-Annahme zu testen.</p> <p>Das Hazard Ratio (MIRV-Arm vs. IC-Chemotherapie-Arm) wird unter Verwendung der Maximum-Likelihood-Schätzung zusammen mit einem 95 %-KI ausgegeben. Der IC-Chemotherapie-Arm wird als Referenzbehandlung (d. h. Nenner der Hazard Ratio) verwendet. Ein Hazard Ratio von weniger als 1,0 würde auf einen MIRV-Vorteil gegenüber IC-Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungszeit und ihr 95 %-KI werden unter Verwendung der reversen Kaplan-Meier-Methode für das OS geschätzt.</p> <p>Die Anzahl der IC-Chemotherapie-Patientinnen, die nach der Studienbehandlung eine MIRV-Behandlung erhielten, wird engmaschig überwacht. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zur Berücksichtigung von Verzerrungen aufgrund von Crossover (z. B. zweistufige Schätzung, inverse probability censoring weighting) werden ausgewertet und durchgeführt, falls dies als notwendig erachtet wird.</p> <p>Für die QoLP-Analyse werden die Patientinnen auf der Grundlage ihres QLQ-OV28 Abdomen-/GI-Symptom-Subskalen-Scores in die folgenden Kategorien eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Score einer Patientin auf der QLQ-OV28-Subskala für abdominale/gastrointestinale Symptome bei Baseline bis zur Beurteilung in Woche 8/9 um 15 Punkte oder mehr steigt, wird die Patientin als "verbessert" eingestuft. • Wenn der Score einer Patientin auf der QLQ-OV28-Subskala für abdominale/gastrointestinale Symptome um weniger als 15 Punkte bei Baseline bis zur Beurteilung in Woche 8/9 ansteigt, wird die Patientin als "nicht verbessert" eingestuft. • Wenn eine Patientin vor der Beurteilung in Woche 8/9 starb oder PD war, wird die Patientin als "nicht gebessert" eingestuft. <p>Es wird ein CMH-Test durchgeführt, der nach den Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert wird, um Unterschiede zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm zu testen. Alle beidseitigen p-Werte aus diesen Tests werden dargestellt.</p> <p>Da es kein Verfahren gibt, um den Typ-I-Fehler bei anderen sekundären Wirksamkeitsendpunkten (DOR_{INV}, TTR_{INV}, GCIG CA-125 Kriterien) zu kontrollieren, dienen alle p-Werte für den Behandlungsvergleich zwischen den Studienarme nur zur Darstellung und werden als nominal betrachtet.</p> <p>Das GCIG CA-125-Ansprechen wird nur unter Verwendung der CA-125-Evaluable Population zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>DOR und TTR werden nur bei Patientinnen mit einer BOR von CR oder PR zusammengefasst.</p> <p>Das Ansprechen auf GCIG CA-125 wird mit einem CMH-Test analysiert, der nach den Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert ist, um Unterschiede zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm zu testen. Für den Anteil der Patientinnen wird der p-Wert und das 95 %-KIs mit klinischem Ansprechen auf GCIG CA-125 bereitgestellt. Die Odds Ratio und ihr 95%-KI werden ebenfalls ausgegeben.</p> <p>Die Verteilung der DOR wird mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Schätzung der DOR wird ebenfalls in Abständen von 3 Monaten (z. B. 3 Monate, 6 Monate usw.) angegeben. Die mediane DOR wird für jede Behandlung aus dem 50. Perzentil der entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzungen geschätzt. Das 95 %-KIs für die 3-Monats-Intervalle und die mediane DOR werden ebenfalls bereitgestellt. Da die DOR für die Untergruppe der Patientinnen analysiert wird, die eine BOR von CR oder PR erreichen, wird für den primären Vergleich zwischen den Behandlungen der nicht stratifizierte Log-Rank-Test verwendet. Die Chi-Quadrat-p-Werte aus den Log-Rank-Tests werden ebenfalls dargestellt.</p> <p>Das Hazard Ratio für DOR-Behandlungsvergleiche wird unter Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Das Hazard Ratio (MIRV-Arm vs. IC-Chemotherapie-Arm) wird unter Verwendung der Maximum-Likelihood-Schätzung zusammen mit einem 95 %-KI angegeben. Der IC-Chemotherapie-Arm wird als Referenzbehandlung (d. h. Nenner der Hazard Ratio) verwendet. Eine Hazard Ratio von weniger als 1,0 würde auf einen MIRV-Vorteil gegenüber IC-Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Die TTR wird anhand deskriptiver Statistiken für Patientinnen zusammengefasst, die ein bestätigtes Ansprechen auf CR oder PR erreichen.</p> <p>Wenn der primäre Endpunkt des PFS durch den Prüfarzt (INV) statistisch signifikant ist, werden PFS, ORR, DOR und TTR durch das BICR als Sensitivitätsanalyse mit denselben Methoden analysiert wie die durch den Prüfarzt (INV) beurteilten Endpunkte PFS, ORR, DOR und TTR.</p> <p>Die PFS2-Analyse wird mit der gleichen Methode wie bei der PFS-Analyse durchgeführt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse</p> <p>Die primären Analysen für das PFS basieren ausschließlich auf der Beurteilung der radiologischen Begutachtung durch den Prüfarzt. Wenn PFS_{INV} statistisch signifikant ist, wird eine Sensitivitätsanalyse des PFS auf der Grundlage der BICR-Bewertung (PFS_{BICR}) durchgeführt, wie oben beschrieben. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird das PFS anhand der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>radiologischen und klinischen Beurteilungen des Prüfarztes (PFSA_{INV}) neu bewertet. In dieser Analyse wird PFSA_{INV} definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der PD durch radiologische oder klinische Beurteilung oder des Todes aus einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt und wie vom Prüfarzt bestimmt. Wenn PD sowohl in klinischen als auch in radiologischen Untersuchungen festgestellt wird, wird das erste Datum, an dem PD festgestellt wurde, für die Analyse verwendet.</p> <p>Darüber hinaus wird bei PFS_{INV} das Datum des PFS-Ereignisses auf das Datum der ersten verpassten Beurteilung zurückdatiert, anstatt Patientinnen zu zensieren, die nach dem Verpassen von 2 oder mehr aufeinanderfolgenden radiologischen Untersuchungen PD oder verstorben sind. Diese Analyse wird PFSB_{INV} genannt.</p> <p>Dazu wird PFSR_{INV} analysiert, indem Patientinnen, die während der Studienbehandlung eine palliative Strahlentherapie erhalten, nicht zensiert werden, während alle anderen mit PFS_{INV} identisch ist.</p> <p>Wenn der primäre Endpunkt der PFS_{INV} statistisch signifikant ist, werden auch die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Konkordanz-/Diskordanzrate zwischen den PFS-Ergebnissen für die BICR-Bewertung und die INV-Bewertung • Die Konkordanz-/Diskordanzrate zwischen der BICR BOR und der INV BOR <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte werden Daten aus der Safety Population verwendet. Die Patientinnen wurden nach dem tatsächlich erhaltenen Studienmedikament analysiert.</p> <p>Die Exposition gegenüber MIRV, Pac, Topo und PLD wurde in deskriptiven Tabellen für die Anzahl der erhaltenen Dosen, die Anzahl der erhaltenen Zyklen, die Dauer der Dosierung (Wochen und Monate), die kumulative Gesamtdosis (mg), die absolute Dosisintensität (mg/kg/Dosis für MIRV, berechnet als kumulative Gesamtdosis [mg]/Anzahl der gültigen Arzneimittelverabreichungsaufzeichnungen/AIBW [kg]; mg/m²/Dosis der verbleibenden Arzneimittel, berechnet als kumulative Gesamtdosis [mg]/Anzahl gültiger Arzneimittelverabreichungsaufzeichnungen/BSA [m²]) und relativer Dosisintensität (Prozentsatz der geplanten, berechnet als [absolute Dosisintensität/6] × 100 für MIRV, [absolute Dosisintensität/80] × 100 für Pac, [absolute Dosisintensität/40] × 100 für PLD, [absolute Dosisintensität/1,25] × 100 für Topo 1,25 mg/m², und [absolute Dosisintensität/4] × 100 für Topo 4 mg/m²).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Anzahl der Patientinnen mit verringerter Dosis, unterbrochenen Infusionen und verzögerter Dosis wurde ebenfalls nach Studienmedikament zusammengefasst.</p> <p>Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Event; TEAE) wurden definiert als UEs mit einem Eintrittsdatum am oder nach der ersten Dosis des Studienmedikaments und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder vor Beginn einer neuen Krebsbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>UEs wurden unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.0 kodiert, wobei Begriffe auf niedrigerer Ebene mit Preferred Terms (PT) und Systemorganklasse (System Organ Class; SOC) durch die primäre Hierarchie verknüpft wurden. Die Tabellen zeigen die Anzahl und Prozentsätze der Patientinnen an, die mindestens 1 TEAE in jedem SOC berichteten, dass in den UE-Daten dargestellt ist. Innerhalb jedes SOC werden in den Tabellen die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen angezeigt, die mindestens 1 TEAE berichteten, wie von den PTs angegeben.</p> <p>Es ist zu beachten, dass PD nicht als UE gemeldet werden sollte, es sei denn, es wird vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt angesehen.</p> <p>UEs wurden mit CTCAE Version 5.0 bewertet.</p> <p>Die Tabellen zeigen folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs nach SOC, PT und maximalem CTCAE-Grad • Studienmedikamentenbezogene TEAEs nach SOC und PT • Schwere TEAEs nach SOC und PT • Studienmedikamentenbedingte schwerwiegende TEAEs nach SOC und PT • TEAEs, die zum Abbruch führen • TEAEs, die zu einer Dosisreduktion oder Dosisverzögerung führen • TEAEs, die zu einer Dosisreduktion führen • TEAEs, die zu einer Dosisverzögerung führen • Studienmedikamentenbedingte TEAEs, die zum Abbruch führen • Studienmedikamentenbezogene TEAEs, die zu einer Dosisreduktion führen oder Dosisverzögerung • Studienmedikamentenbedingte TEAEs, die zu einer Dosisreduktion führen • Studienmedikamentenbedingte TEAEs, die zu einer Dosisverzögerung führen • Tod <p><i>Infusionsbedingte Reaktionen</i></p> <p>Eine zusammenfassende Tabelle aller TEAEs, die innerhalb von 3 Tagen nach einer Infusion durch SOC und PT mit eingeschränkter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																					
		<p>Überempfindlichkeit Standardisierte MedDRA-Abfragen (Standardized MedDRA Queries; SMQ) und PTs für Rötung, Erythem und Erythem des Augenlids erfüllten.</p> <p><i>Augenärztliche Beurteilungen</i></p> <p>Die Ergebnisse der Augenbeurteilungen wurden in eigenen Tabellen dargestellt.</p> <p>Die schlimmste Verschlechterung der bestkorrigierten Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity; BCVA) beider Augen wurde dargestellt. Die Verschiebung der BCVA in beiden Augen vom Baselinewert zur schlechtesten Postbaselinewert wurde anhand der folgenden Kategorien erfasst: ≥ 3 Linien der Verbesserung, ≥ 2 Linien bis < 3 Linien der Verbesserung, ≥ 1 bis < 2 Linien der Verbesserung, < 1 Linie Veränderung der Sehschärfe, ≥ 1 bis < 2 Linien der Verschlechterung, ≥ 2 Linien bis < 3 Linien der Verschlechterung und ≥ 3 Linien der Verschlechterung.</p> <p>Die Augeninnendruck (Intraocular Pressure; IOP)-Erhöhungen wurden durch die Anzahl der Patientinnen mit ≥ 7 mmHg-Erhöhungen nach dem Ausgangswert dargestellt.</p> <p><i>Sonstige UE</i></p> <p>Eine Zusammenfassung der UEs, nicht notwendigerweise TEAEs, die innerhalb von 7 Tagen nach der frischen Biopsie auftraten, wurde mittels SOC und PT erstellt. Eine Liste von UEs, die innerhalb von 7 Tagen nach der Biopsie auftraten, wurde für Patientinnen erstellt, die sich einer frischen Biopsie unterzogen hatten.</p> <p>Analysepopulationen</p> <p>Acht Analysepopulationen wurden für die Verwendung mit verschiedenen Analysen definiert. Die untenstehende Tabelle veranschaulicht die Beziehung zwischen den einzelnen Grundgesamtheiten und den Analysen, für die die Daten der Grundgesamtheit verwendet wurden. Baseline- und Patientendispositionsanalysen wurden sowohl in der Safety-Population als auch in der ITT-Population durchgeführt.</p> <table border="1" data-bbox="587 1563 1377 1883"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Analysis Population</th> <th colspan="6">Analysis</th> </tr> <tr> <th>Reason for screen failure</th> <th>Baseline</th> <th>Patient Disposition</th> <th>Efficacy</th> <th>Safety</th> <th>PK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screened</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Per-Protocol</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Response Evaluable</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ORR only</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CA-125 Evaluable</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>CA-125 only</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Safety</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PK</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>LPP</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>QoLP</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: BICR = blinded independent central review; CA-125 = cancer antigen 125; ITT = intent-to-treat; LPP = Longitudinal Period population; PK = pharmacokinetic; QoLP = Quality of Life population.</p>	Analysis Population	Analysis						Reason for screen failure	Baseline	Patient Disposition	Efficacy	Safety	PK	Screened	X						ITT		X	X	X			Per-Protocol				X			Response Evaluable				ORR only			CA-125 Evaluable				CA-125 only			Safety					X		PK						X	LPP				QoLP		
Analysis Population	Analysis																																																																						
	Reason for screen failure	Baseline	Patient Disposition	Efficacy	Safety	PK																																																																	
Screened	X																																																																						
ITT		X	X	X																																																																			
Per-Protocol				X																																																																			
Response Evaluable				ORR only																																																																			
CA-125 Evaluable				CA-125 only																																																																			
Safety					X																																																																		
PK						X																																																																	
LPP				QoLP																																																																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Screened</i></p> <p>Die gescreente Population umfasste alle Patientinnen, die eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten.</p> <p><i>ITT-Population</i></p> <p>Die ITT-Population wurde definiert als alle Patientinnen, die für die Studie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob die Patientinnen eine Studienbehandlung erhielten oder nicht.</p> <p><i>Safety Population</i></p> <p>Alle Patientinnen, die mindestens 1 Dosis MIRV oder der IC-Chemotherapie erhielten, wurden in die Safety Population aufgenommen.</p> <p><i>Per-Protocol Population</i></p> <p>Die Per-Protocol Population wurde definiert als alle Patientinnen, die für die Studie randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhielten, wobei Patientinnen mit kritischen/schwerwiegenden Protokollabweichungen ausgeschlossen wurden, von denen angenommen wurde, dass sie primäre und/oder wichtige sekundäre Ziele beeinträchtigen. Die endgültige Liste der kritischen/schwerwiegenden Protokollabweichungen, die zur Entfernung von Patientinnen aus der Per-Protocol Population führten, wurde fertiggestellt und vor der Datenbanksperre für die abschließende PFS-Analyse abgezeichnet.</p> <p><i>CA-125-Evaluable Population</i></p> <p>Die CA-125-Evaluable Population wurde definiert als alle Patientinnen in der ITT-Population, deren Vorbehandlungsstichprobe innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis von MIRV oder IC-Chemotherapie das 2,0-fache der ULN hatte und die mindestens 1 CA-125-Bewertung nach Studienbeginn hatten.</p> <p><i>Response Evaluable Population</i></p> <p>Die Response Evaluable Population wurde definiert als alle Patientinnen, die für die Studie randomisiert wurden, die mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und zu Studienbeginn eine messbare Erkrankung laut Prüfarzt oder BICR aufwiesen.</p> <p><i>Pharmacokinetic Analysis Population</i></p> <p>Alle randomisierten Patientinnen, die mindestens 1 Dosis MIRV erhielten und bei denen mindestens 1 Pharmakokinetik (PK)-Konzentrationsdatenpunkt hatten, wurden in die Pharmacokinetic Analysis Population aufgenommen.</p> <p><i>Longitudinal Period Population</i></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die LPP wurde definiert als alle randomisierten Patientinnen, die die Studie von der Randomisierung bis zur Bewertung in Woche 8/9 überlebt und teilgenommen hatten und über verfügbare QoL-Daten für den Ausgangswert und die Woche 8/9 verfügten.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die präspezifizierten Subgruppen für PFS_{INV}, ORR_{INV} und OS lauten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BRCA-Status (positiv vs. negativ/unbekannt) • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • ECOG PS (0 vs. 1) • Bisherige Exposition mit Bevacizumab (Ja vs. Nein) • Anzahl der bisherigen Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3) • Primäres Platin-freies Intervall (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate) • Letztes Platin-freies Intervall (≤ 3 Monaten vs. > 3 Monaten) • Bisherige Exposition mit PARP-Inhibitoren (Ja vs. Nein vs. Unbekannt) • Land (USA vs. Rest der Welt) • Erkrankungsstadium bei Diagnose (I-III vs. IV) • Gewicht zur Baseline (≤ 60 kg vs. 60 – 80 kg vs. > 80 kg) <p>Die Zusammenfassungen für die time-to-event Analysen umfassen die Anzahl und den Prozentsatz der Ereignisse, den Median und sein 95 %-KI, den 2-seitigen p-Wert und das Hazard Ratio (MIRV-Arm zu IC-Chemotherapie-Arm) und das 95 %-KI.</p> <p>Der Forest Plot der time-to-event Variablen zeigt die Anzahl der Patientinnen, Ereignisse, das Hazard Ratio (MIRV-Arm zu IC-Chemotherapie-Arm) und sein 95 %-KI an.</p> <p>Die Zusammenfassungen für die ORR umfassen die ORR und ihr 95 %-KI sowie die Odds Ratio und das 95 %-KI.</p> <p>Der Forest Plot der ORR zeigt die Anzahl der Patientinnen, das Odds Ratio und das 95 %-KI an.</p> <p>Die Subgruppenanalysen werden nicht stratifiziert.</p> <p>Aufgrund der möglicherweise geringen Anzahl von Patientinnen, die für die DOR-Analyse in Frage kommen, werden keine Subgruppenanalysen für DOR durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-93 unter der Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Die randomisierten Behandlungsarme waren MIRV und IC-Chemotherapie. a) Es wurden 453 Patientinnen randomisiert, davon 227 Patientinnen im MIRV-Arm und 226 Patientinnen im IC-Chemotherapie -Arm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>b) 425 Patientinnen erhielten mindestens eine Dosis des geplanten Studienmedikaments, davon 218 Patientinnen im MIRV-Arm und 207 Patientinnen im IC-Chemotherapie -Arm.</p> <p>c) Die Analyse des primären Zielkriterium PFS wurde anhand der ITT-Population, also aller randomisierten Patientinnen, durchgeführt. Daher entspricht die Anzahl der Patientinnen Punkt a).</p>
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>MIRV-Arm</p> <p>Von den 227 zum MIRV-Arm randomisierten Patientinnen, erhielten 218 mindestens eine MIRV-Dosis und 9 erhielten keine Dosis, da sie zum D1C1 mindestens eins der Ausschlusskriterien erfüllten (z.B. UEs vor der Behandlung, Protokollabweichung, Entscheidung des Prüfarztes oder Abbruch von Behandlung und Nachbeobachtung). Von den Patientinnen, die mit MIRV behandelt wurden, brachen 195 (86 %) die Behandlung ab. Die häufigsten Gründe waren Krankheitsprogression (154 Patientinnen, 68 %) und UEs (20 Patientinnen, 9 %) ab. Weitere Gründe waren Rücknahme der Zustimmung zur Behandlung und/oder der Nachbeobachtung (8 Patientinnen) Entscheidung des Prüfarztes (4 Patientinnen), Tod (3 Patientinnen), Protokollabweichung (1 Patientin) und andere Gründe (5 Patientinnen). Insgesamt schieden 108 (48 %) Patientinnen dauerhaft aus der Studie aus, wobei der Hauptgrund hierfür der Tod der Patientin war (89 Patienten, 39 %). Zum Zeitpunkt der Primäranalyse erhielten 32 (14 %) Patienten weiterhin das Studienmedikament.</p> <p>Chemotherapie-Arm</p> <p>Von den 226 zum Chemotherapie-Arm randomisierten Patientinnen erhielten 207 mindestens eine Chemotherapie-Dosis und 19 erhielten keine Dosis (aufgrund von UEs vor der Behandlung, Abbruch von Behandlung und Nachbeobachtung oder aus anderen Gründen). Von den Patientinnen, die mit IC-Chemotherapie behandelt wurden, brachen 220 (97 %) die Behandlung ab. Die häufigsten Gründe für den Abbruch waren Krankheitsprogression (145 Patientinnen, 64 %) und UEs (28 Patientinnen, 12 %). Weitere Gründe waren Rücknahme der Zustimmung zur Behandlung und/oder der Nachbeobachtung (26 Patientinnen) Entscheidung des Prüfarztes (9 Patientinnen), Tod (1 Patientin), Protokollabweichung (1 Patientin) und andere Gründe (10 Patientinnen). Insgesamt schieden 144 (64 %) Patientinnen dauerhaft aus der Studie aus, wobei der Hauptgrund hierfür der Tod der Patientin war (114 Patienten, 50 %). Zum Zeitpunkt der Primäranalyse erhielten 6 Patienten (3 %) weiterhin eine IC-Chemotherapie.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss der ersten Patientin: 03. Februar 2020 Ende der Studie: September 2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Studienende ist definiert als nach der finalen Analyse des Gesamtüberlebens, die nach dem Eintreten von mindestens 300 Todesfällen durchgeführt wurde.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

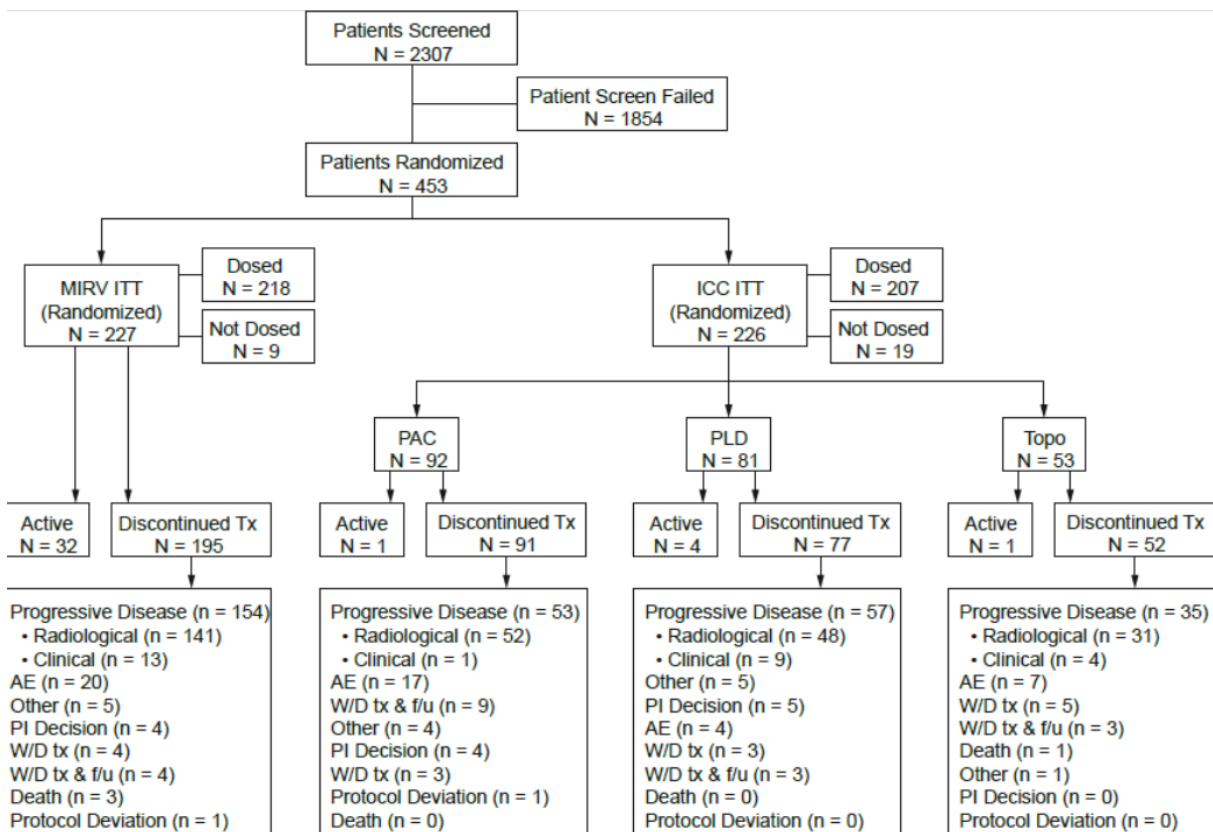


Abbildung 4-93: Patienten-Flow-Chart der Studie MIRASOL

Tabelle 4-173 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FORWARD 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie FORWARD 1 wurde durchgeführt um die Wirksamkeit und Sicherheit von Mirvetuximab-Soravtansin (MIRV) im Vergleich zur chemotherapeutischen Behandlung, nach Maßgabe eines Arztes (Investigator`s choice of chemotherapy, IC-Chemotherapie) orientiert am Behandlungsstandard, zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatezeptor-Alpha (FR α)-positivem (mittlere oder hohe Expression), fortgeschrittenem, platinresistenten epithelalem Karzinom der Ovarien, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom zu bestimmen. Die Vorbehandlung der Patientinnen durfte nicht weniger als eine und nicht mehr als drei systemische Behandlungsregime umfassen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie IMGN853-0403 wurde ursprünglich als Phase-II-Studie begonnen, um die beiden Dosierungsschemata von MIRV (3-wöchentlich [Q3W] und 4-wöchentlich [Q4W]) weiter zu untersuchen. Nach neuen Daten aus der Studie IMGN853-0401 wurde IMGN853-0403 zu einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie umgestaltet, um die Sicherheit und Wirksamkeit von MIRV im Vergleich zur IC-Chemotherapie bei Frauen mit FR α -positivem, fortgeschrittenen EOC, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom zu bewerten. FORWARD 1 ist eine 2-armige, randomisierte, open-label, multizentrische Phase III-Studie in der 366 Patientinnen im Verhältnis 2 : 1 MIRV : IC-Chemotherapie (unter Auswahl von Paclitaxel [Pac], Topotecan [Topo] oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin [PLD]) randomisiert wurden. <ul style="list-style-type: none"> • Interventions-Arm (MIRV): N = 248 Patientinnen • Kontrollarm: (IC-Chemotherapie): N = 118 Patientinnen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde am 18. August 2015 veröffentlicht. Danach gab es die 9 folgenden Amendments mit Auswirkungen auf die Studie. Amendment 1 (01. September 2015) Die Hauptgründe für die Änderung des Protokolls waren die Überarbeitung der sekundären Ziele für Stufe 1, die Überarbeitung des Ausschlusskriteriums 3, um die Aufnahme von Patientinnen mit bereits bestehenden Augenerkrankungen zu vermeiden, die Aktualisierung des Managements von okulären unerwünschten Ereignissen (UE), um sie an die Änderungen auf MIRV-Programmebene anzupassen, und die Verbesserung der Klarheit und Konsistenz zwischen den Abschnitten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die folgenden wichtigen Änderungen wurden am ursprünglichen Protokoll vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bestimmung der Anti-Tumor-Aktivität bei Patientinnen mit einem FRα-Expressionsniveau von $\geq 75\%$ bei Intensität $\geq 2+$ wurde als sekundäres Ziel von Stufe 1 entfernt. Die Bewertung der Korrelation zwischen dem FRα-Niveau und der Anti-Tumor-Aktivität wurde als exploratives Ziel in Stufe 1 hinzugefügt. Das Schema des Studiendesigns wurde überarbeitet, um dies widerzuspiegeln. • Die Identifizierung und Bewertung potenzieller Biomarker im Blut und Tumorgewebe, die das Ansprechen auf MIRV vorhersagen könnten, wurde als neues exploratives Ziel für Stufe 1 und Stufe 2 hinzugefügt, und relevante explorative Endpunkte wurden einbezogen. • Ausschlusskriterium 3 wurde überarbeitet, um den Einschluss von Patientinnen mit bereits bestehenden Augenerkrankungen als Störfaktoren für die Analyse zu vermeiden. • Die Stratifizierungskriterien für Stufe 2 wurden aktualisiert, um FRα-Niveau einzubeziehen, um die Anzahl der Patientinnen mit hoher und niedriger FRα-Expression in beiden Armen in Stufe 2 auszugleichen. • Die Anzahl der geplanten Patientinnen wurde von 246 auf 247 revidiert, um die Gesamtzahl der in Stufe 2 eingeschlossenen Patientinnen bei einer Randomisierung von 2 : 1 durch 3 teilbar zu machen (ca. 100 Patientinnen für Stufe 1 und 147 Patientinnen für Stufe 2). • Das Überwachen und Management der UEs und Abschnitte der Behandlungsrichtlinien wurden zusammengefasst zur besseren Lesbarkeit und Übersichtlichkeit. • Die Richtlinien zur Dosismodifikation für MIRV wurden aus Gründen der Klarheit und einfachen Referenz tabellarisch dargestellt. Tabelle 8: Mirvetuximab-Soravtansin Definition von Dosismodifikation-Events wurde ersetzt durch Tabelle 3: Dosisänderungen bei Mirvetuximab-Soravtansin UEs. Die Tabelle für die Messungen der Vitalparameter wurde entfernt und die Details in Anhang A und Anhang B beschrieben. <p>Amendment 2 (23. September 2015)</p> <p>Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, die Tabelle für den Umgang mit potenziellen infusionsbedingten Reaktionen zu überarbeiten.</p> <p>Amendment 3 (20. Oktober 2015)</p> <p>Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, Einzelheiten zu den Gründen für die Auswahl der Dosisniveaus und des Dosierungsschemas für die Chemotherapeutika im IC-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Chemotherapie-Arm der Stufe 2, die Klarstellung zu Hochrisikobiopsien in Einschlusskriterium 2, die Änderung des CA-125-Bewertungsschemas und Korrekturen für Inkonsistenzen zwischen den Abschnitten bereitzustellen. In Amendment 3 wurden die folgenden wesentlichen Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzelheiten zu den Gründen für die Auswahl der Dosisstufen und des Dosierungsschemas für Paclitaxel, Topotecan, pegyliertes liposomales Doxorubicin und Gemcitabin wurden hinzugefügt. • Einschlusskriterium 4 wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass Biopsien für das FRα-Screening auf Verfahren beschränkt werden, von denen bekannt ist, dass sie ein geringes Komplikationsrisiko aufweisen (z. B. Ausschluss von Biopsien aus Gehirn oder Lunge). • Die Häufigkeit der CA-125-Untersuchungen wurde von 6 Wochen auf eine Untersuchung an Tag 1 jedes Zyklus und bei jeder radiologischen Tumoruntersuchung geändert. <p>Amendment 4 (01. Februar 2016)</p> <p>Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, ein Ausschlusskriterium für Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eines der Standardarzneimittel (Gemcitabin, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Paclitaxel oder Topotecan) hinzuzufügen und das Einschlusskriterium 13 in Bezug auf die Anwendung von Verhütungsmethoden zu überarbeiten. In Amendment 4 wurden die folgenden wesentlichen Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 13 wurde dahingehend aktualisiert, dass die Verwendung von Barrierekontrazeptiva mit Spermizid und Latexkondom des Partners von der Liste der akzeptablen hochwirksamen Verhütungsmethoden ausgeschlossen wird. Die Zeitspanne für die Anwendung von Verhütungsmitteln nach Gabe der letzten Dosis von Chemotherapeutika in der Standardtherapie. • Ausschlusskriterium 12 wurde hinzugefügt, um klarzustellen, dass Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eines IC-Chemotherapeutikums von der Verabreichung dieses speziellen Arzneimittels ausgeschlossen sind, aber eine der anderen möglichen Standardbehandlungsmittel erhalten können. <p>Amendment 4A (Spanien; 05. April 2016)</p> <p>Länderspezifische Änderung nur für Spanien. Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, Ausschlusskriterien für Patientinnen mit unzureichenden Gerinnungsparametern, unbehandelter Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder symptomatischer ZNS-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Metastasierung sowie für schwangere oder stillende Frauen hinzuzufügen.</p> <p>Amendment 5 (17.August 2016)</p> <p>Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, die Rekrutierung in Stufe 1 der Studie zu schließen und die Studie von einer Phase-II- zu einer Phase-III-Studie zu überarbeiten. In Amendment 5 wurden folgende wesentliche Änderungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie wurde zu einer Phase-III-Studie bei Frauen mit FRα-positivem fortgeschrittenem EOC, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom überarbeitet. Der Titel der Studie wurde überarbeitet, um diese Änderungen widerzuspiegeln, und das Ausschlusskriterium 1 für männliche Patient wurde hinzugefügt. • Stufe 1 des Protokolls wurde für die Rekrutierung geschlossen. Das Schema des Studiendesigns wurde überarbeitet, um dies widerzuspiegeln. • Das Dosierungsschema für Arm 1 (MIRV) wurde auf 6 mg/kg, berechnet anhand des AIBW Q3W gewählt. • Die Chemotherapeutika für die IC-Chemo (Arm 2) wurden aktualisiert und umfassen nun nur noch Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin und Topotecan. • Die Stratifizierungsvariablen wurden überarbeitet, um die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien, das FRα-Niveau und die IC-Chemo einzubeziehen, während der BRCA-Mutationsstatus ausgeschlossen wurde. • Der primäre Endpunkt wurde überarbeitet. Das vom BICR beurteilte Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) ist der primäre Endpunkt. • Die sekundären Studienziele wurden überarbeitet. Zu den wichtigsten sekundären Zielen gehören Gesamtansprechrate (Objective Response Rate, ORR), die vordefinierten patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO) mit dem EORTC QLQ-OV28 und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). • Blutbasierte Biomarker, wie z. B. lösliches FRα, wurden als explorativer Endpunkt hinzugefügt. • Patientinnen, die eine IC-Chemo erhalten, haben die Möglichkeit, nach einer BICR-bestätigten Krankheitsprogression in den MIRV-Arm zu wechseln. Das Studiendesignschema wurde überarbeitet, um diese Option widerzuspiegeln. • Es wurde ein Zeitfenster für den Beginn der Behandlung aus der Randomisierung hinzugefügt. Zyklus 1 Tag 1 sollte innerhalb von 7 Kalendertagen nach der Randomisierung liegen. • Einschlusskriterium 2 wurde hinzugefügt, um Patientinnen mit platinresistentem Tubenkarzinom einzuschließen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium 4 wurde dahingehend überarbeitet, dass es Patientinnen einschließt, die mindestens eine, aber nicht mehr als drei vorherige systemische Therapielinien erhalten haben und für die eine Monotherapie-Chemotherapie als nächste Behandlungslinie geeignet ist. Es wurde klargestellt, dass die poly (adenosine diphosphate ribose [ADP]-ribose) polymerase (PARP)-Inhibitor-Therapie als Vorbehandlung gilt, während die Hormontherapie nicht als vorherige systemische Behandlung gilt. • Wenn das archivierte Tumorgewebe die FRα-Positivität durch Immunhistochemie, (immunohistochemistry, IHC) nicht erfüllte (> 50 % der Tumorfärbung bei einer Intensität von > 2+), wurde möglicherweise eine frische Biopsie-Tumorprobe zur Neubewertung der FRα-Positivität entnommen. Einschlusskriterium 6 wurde aktualisiert, um dieser Änderung Rechnung zu tragen. • Einschlusskriterium 12 wurde aktualisiert, um die Untersuchung von Serumalbumin einzubeziehen. • Ausschlusskriterium 3 wurde hinzugefügt, um primäre platinrefraktäre Patientinnen auszuschließen. • Das Ausschlusskriterium 4 für eine vorherige Strahlentherapie wurde hinzugefügt. • Ausschlusskriterium 8 wurde dahingehend aktualisiert, dass Patientinnen mit bekannter aktiver Hepatitis B oder C, unabhängig davon, ob sie eine aktive antivirale Therapie erhalten oder nicht, ausgeschlossen werden • Ausschlusskriterium 9 wurde aktualisiert, um Patientinnen mit einem korrigierten QT (corrected QT interval, QTc)-Intervall > 470 ms im Elektrokardiogramm (EKG) beim Screening auszuschließen • Das Ausschlusskriterium 10 für neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte oder gleichzeitige neurologische Erkrankungen, die die Beurteilung einer behandlungsbedingten Neuropathie verzerren würden, wurde hinzugefügt • Das Ausschlusskriterium für Patientinnen, die innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung mit einem anderen Prüfpräparat behandelt wurden, wurde entfernt, da Einschlusskriterium 9 die Auswaschphase früherer Therapien angemessen beschreibt. • Das Ausschlusskriterium 20 wurde aktualisiert, um Patientinnen auszuschließen, die zuvor im Rahmen der Studie behandelt wurden. • Der Zeitplan für die Tumorbeurteilung wurde überarbeitet und wird nun alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) zunächst für die 36 Wochen und dann alle 12 Wochen (\pm 1 Woche) durchgeführt. • Die in der Studie zu verwendenden Fragebögen zur Lebensqualität wurden überarbeitet und umfassten nun die Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-OV28, FOSI und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>EQ-5D-5L anstelle des Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer (FACT-O) -Fragebogens.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die prophylaktische Anwendung von Kortikosteroid-Augentropfen wurde vorgeschrieben. • Die Erfassung von UEs wurde überarbeitet, um Ereignisse ab dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung der Patientin zu erfassen. • Pneumonitis wurde als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (UESI) für MIRV hinzugefügt, und es wurden Einzelheiten zur Berichterstattung aufgenommen. • Akzeptable Verhütungsmethoden wurden in Abschnitt 5.9.8 hinzugefügt. • Der Abschnitt 10, Studientätigkeit, wurde unter Bezugnahme auf Anhang A und Anhang B für alle Assessments, die für die jeweiligen Studienbesuche durchzuführen sind, überarbeitet. • Die Anforderung einer Pulsoximetrie-Beurteilung wurde gestrichen. • Die Anforderung von EKG-Beurteilungen nach der Dosis wurde gestrichen. EKGs werden beim Screening und bei der End of treatment (EOT) oder 30-Tage-Follow-up durchgeführt. • Die Notwendigkeit für dreifache EKGs sowie die Messung der Vitalparameter innerhalb von 10 Minuten nach Abschluss der EKG-Aufzeichnung wurde aufgehoben. • Abschnitt 11, Statistische Methoden, wurde mit Änderungen des Stichprobenumfangs und des primären Endpunkts aktualisiert. Es wurde eine Interims-Futilitätsanalyse mit Regeln für den Studienabbruch aufgenommen. • Statistische Tests für PROs wurden hinzugefügt. • Die pharmakokinetischen Analysen wurden im Hinblick auf die spärliche Probeentnahme aktualisiert, so dass nur noch zusammenfassende Statistiken der Konzentration zu jedem Zeitpunkt enthalten sind. • Kopien der PRO-Fragebögen werden im Rahmen des Protokolls nicht zur Verfügung gestellt. • Der Anhang für die allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (common terminology criteria for adverse events [CTCAE]) -Einstufung für ausgewählte UEs wurde entfernt. • Der Simulationsbericht, der die Annahmen, Algorithmen und Ergebnisse der Monte-Carlo-Simulationsstudien beschreibt, wurde in Anhang I hinzugefügt. • Der Abschnitt über die Amendments wurde in Anhang J verschoben. • Anhang K wurde hinzugefügt, um Details zum Studiendesign des Phase-II-Protokolls, zum Abschluss der Rekrutierung in Stufe 1, zur Überarbeitung von Stufe 2 des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokolls als zulassungsrelevante Phase-III-Studie, zur Auswahl des Dosierungsschemas durch das Schedule-Selection-Committee und zum Umgang mit den Daten der 4 laufenden Patientinnen aus Stufe 1 zu enthalten.</p> <p>Amendment 6 (19. September 2016)</p> <p>Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, einen wichtigen Tippfehler in Einschlusskriterium 2 zu korrigieren, der sich auf die Definition der untersuchten Patientinnenpopulation auswirkte. In der vorherigen Version des Protokolls wurde platinresistenter Eierstockkrebs als eine Erkrankung definiert, die innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss von mindestens 4 Zyklen der platinhaltigen Erstlinientherapie fortgeschritten ist. Die Bezeichnung "Erstlinie" für die Platintherapie war ein Tippfehler und wurde gestrichen.</p> <p>Amendment 7 (04. November 2016)</p> <p>Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, die Wechsel-Option für Patientinnen unter IC-Chemo zu streichen. Das Studienschema wurde aktualisiert, um diese Änderung widerzuspiegeln. Die folgenden wichtigen Änderungen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Option eines Übergangs zu MIRV (Arm 1) nach Krankheitsprogression (Progression Disease, PD) im IC-Chemo-Arm (Arm 2) wurde entfernt. Die Crossover-Option könnte das Gesamtüberleben, einen wichtigen sekundären Endpunkt, verfälschen. Das Schema des Studiendesigns und andere anwendbare Abschnitte wurden überarbeitet, um dies widerzuspiegeln. • Abschnitt 1.8.2 wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass Patientinnen, die gemäß Amendment 6 aufgenommen wurden, die Möglichkeit haben, die Behandlung zu wechseln, und dass der Abbruch der Behandlung bei Krankheitsprogression für diese Patientinnen vom Prüfarzt beurteilt wird. • Für Patientinnen, die in Amendment 6 aufgenommen wurden, wurden die Zulassungskriterien für den Übergang zu MIRV in Anhang L verschoben. • Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (Second Progression-free Survival; PFS2) wurde als exploratives Ziel und Endpunkt hinzugefügt. Der Abschnitt über statistische Methoden (Abschnitt 11.5) wurde ergänzt, um PFS2 zu definieren. • Die Sammlung von Informationen über Krankheitsprogression und nachfolgende Krebstherapien während des Follow-ups des Überlebens wurde hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die CA-125-Ansprechrage pro Gynecologic Cancer Intergroup (GCIIG) wurde als sekundäres Ziel für den entsprechenden sekundären Endpunkt hinzugefügt. • Der EQ-5D-5L-Fragebogen wurde in die anderen sekundären Endpunkte aufgenommen, da er versehentlich weggelassen wurde. • Einschlusskriterium 4 wurde überarbeitet, um klarzustellen, dass das PARP-Schema, das als Erhaltungstherapie verabreicht wird, nicht als Vorbehandlung angerechnet wird, Immuntherapien wie Checkpoint-Inhibitoren als Vortherapie gelten und Krebsimpfstoffe nicht als Vorbehandlung gelten. • Das Ausschlusskriterium 3 wurde überarbeitet, um die Definition des primären platinrefraktären epithelialen Ovarialkarzinoms zu präzisieren. • Ausschlusskriterium 5 wurde für Gerinnungsparameter bearbeitet. • Ausschlusskriterium 9 wurde überarbeitet, um den Parameter der linksventrikulären Ejektionsfraktion für Patientinnen hinzuzufügen, die mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt werden sollten, wenn sie in den IC-Chemo-Arm randomisiert wurden. Dieser Parameter ist ein Standardausschlusskriterium für Patientinnen, die mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin behandelt werden. • Eine Formulierung wurde hinzugefügt, um die Anforderung der Auswahl eines IC-Chemotherapeutikums vor der Randomisierung zu verdeutlichen. • Die Behandlung von Augenerkrankungen (Tabelle 5) wurde mit Klarstellungen der Richtlinien zur Dosisanpassung für okuläre Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs) des Grades 2 und 3 aktualisiert. • Abschnitt 8.10, Beurteilung der Augensymptome und ophthalmologische Untersuchung, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit bearbeitet. • Eine Begründung für die prophylaktische Anwendung von Kortikosteroid-Augentropfen wurde hinzugefügt. • In den statistischen Methoden für QoL-Fragebögen (PROs) wurde Text für die Analysemethoden für PRO-Endpunkte hinzugefügt. • Sicherheitsbewertungen im Labor (Hämatologie und Chemie) werden auch an Tag 8 für die Zyklen ≥ 4 für Patientinnen beider Behandlungsarme durchgeführt. Anhang A und Anhang B wurden aktualisiert, um die Änderung widerzuspiegeln. • Die Definition am Ende der Studie wurde auf 1 Jahr nach Durchführung der abschließenden Analyse des primären Endpunkts des PFS revidiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p data-bbox="719 275 1054 304">Amendment 8 (08. Mai 2017)</p> <p data-bbox="719 315 1406 544">Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, Einschlusskriterium 4 zu überarbeiten, um Hormontherapien und Krebsimpfstoffe als vorrangige Linien der Krebstherapie einzubeziehen. Die folgenden wesentlichen Änderungen wurden vorgenommen: Einschlusskriterium 4 wurde überarbeitet, um Hormontherapien und Krebsimpfstoffe als vorrangige Linien der Krebstherapie einzubeziehen.</p> <ul data-bbox="719 562 1406 1406" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="719 562 1406 723">• Patientinnen mit einer Vorgeschichte von klinisch aktiven Malignomen innerhalb von 3 Jahren nach der Aufnahme wurden ausgeschlossen. Es wurde das Ausschlusskriterium 21 hinzugefügt, das Einzelheiten zu diesem Kriterium enthält. <li data-bbox="719 734 1406 824">• Ausschlusskriterium 8 wurde überarbeitet, um Klarheit über den Ausschluss von Patientinnen mit bekannter HIV-Infektion zu schaffen. <li data-bbox="719 835 1406 1032">• Die Synopse wurde aktualisiert, um die Überarbeitung von Einschlusskriterium 4 widerzuspiegeln, das Datum der ersten Patientin, die in die Phase-3-Studie aufgenommen wurde, wurde hinzugefügt und Ausschlusskriterium 1 wurde überarbeitet, um es mit dem Protokolltext in Einklang zu bringen. <li data-bbox="719 1043 1406 1167">• Abschnitt 1.6.1 wurde mit Aktualisierungen aus der first in human-Phase-1-Studie IMGN853-0401 überarbeitet, um sie an Version 6.0 der MIRV-Prüfarztbroschüre anzupassen. <li data-bbox="719 1178 1406 1234">• Eine weitere Klarstellung wurde zu den Richtlinien zur Dosisanpassung bei Augenerkrankungen hinzugefügt. <li data-bbox="719 1245 1406 1301">• Die Verwendung von ICFs vor dem Screening und in der Hauptstudie wurde geklärt. <li data-bbox="719 1312 1406 1406">• Der Verweis auf die Lebensqualität wurde in PRO geändert, es sei denn, es wird auf die Fragebögen verwiesen. <p data-bbox="719 1462 1310 1491">Amendment 8A (Nordamerika) 25. September 2017</p> <p data-bbox="719 1503 1406 1697">Regionsspezifische Änderung nur für Nordamerika. Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, die Möglichkeit der Entnahme von Urinproben vor der Infusion und 24 Stunden nach der Infusion in den Zyklen 2, 3 oder 4 von Patientinnen hinzuzufügen, die MIRV an bestimmten Standorten in Nordamerika erhielten.</p> <p data-bbox="719 1753 1406 1951">Diese Protokolländerung war zum Zeitpunkt der Entwicklung dieser länderspezifischen Empfehlung das aktive Protokoll (Datenstichtag 19. Februar 2019). Amendment 9 (Abschnitt 9.8.11) wurde nach dem Zeitraum der primären Datenanalyse bzw. dieser länderspezifischen Empfehlung genehmigt. Mit Amendment 9 wurden keine wesentlichen Änderungen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorgenommen, die sich auf die Analyse der Daten vom 19. Februar 2019 ausgewirkt hätten.</p> <p>Amendment 9 (05. Dezember 2019)</p> <p>Der Hauptgrund für die Änderung des Protokolls bestand darin, Patientinnen, die MIRV erhalten und einen klinischen Nutzen feststellen, die Möglichkeit zu geben, nach Abschluss der Studie durch den Sponsor weiterhin MIRV zu erhalten. Die folgenden wichtigen Änderungen wurden vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Studienzeitraum verlängerte sich von 42 auf 72 Monate. • Im gesamten Protokoll wurde eine Bestimmung hinzugefügt, die es Patienten, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der Studie durch den Sponsor noch einen klinischen Nutzen von MIRV haben, ermöglicht, MIRV weiterhin zu erhalten. • Die folgenden wesentlichen Änderungen wurden vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der Studie durch den Sponsor noch einen klinischen Nutzen aus MIRV erhalten, wurden nicht auf ADAs getestet. ○ Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der Studie durch den Sponsor noch einen klinischen Nutzen aus MIRV erhalten, werden nicht auf Überlebensdaten untersucht. ○ Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der Studie durch den Sponsor noch einen klinischen Nutzen aus MIRV erhalten, wird kein zusätzliches Blut für die Pharmakokinetik (PK) -Beurteilung oder für infusionsbedingte Reaktionen entnommen. ○ Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Abschlusses der Studie durch den Sponsor noch einen klinischen Nutzen aus MIRV erhalten, erhalten keine BICR-Überprüfung des Krankheitsverlaufs. • Anhang D wurde für Verfahren und Bewertungen von Patientinnen hinzugefügt, die nach Abschluss der Studie durch den Sponsor weiterhin eine MIRV-Behandlung erhalten. • Anhang N wurde hinzugefügt, um eine Prüfarzterklärung für die Fortsetzung der MIRV-Behandlung für Patientinnen mit klinischem Nutzen abzugeben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Patientinnen müssen eines der folgenden pathologisch dokumentierten, definitiv diagnostizierten Tumorarten gehabt haben: <ol style="list-style-type: none"> a. Fortgeschrittenes EOC b. primäres Peritonealkarzinom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c. Tubenkarzinom</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Die Patientinnen müssen an einem platinresistenten Ovarialkarzinom erkrankt sein, definiert als Progression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss von mindestens 4 Zyklen einer platinhaltigen Therapie. Diese wurde ab dem Datum der letzten verabreichten Dosis der Platintherapie bis zum Datum der radiologischen Bildgebung berechnet, die eine Progression zeigte. 3. Mindestens eine Läsion, die anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) v1.1 der Definition einer messbaren Erkrankung entspricht. 4. Patientinnen mussten mindestens 1 und höchstens 3 vorrangigere systemischer Antitumor-Therapielinien erhalten haben und für eine Single-Agent-Therapie als nächste Therapielinie in Frage kommen: <ol style="list-style-type: none"> a. Adjuvant ± Neoadjuvant wurden als eine Therapielinie betrachtet. b. Eine Erhaltungstherapie (z. B. Bevacizumab oder Poly [ADP-Ribose]-Polymerase [PARP]-Inhibitoren) werden als Teil der vorangegangenen Therapielinie angesehen und nicht eigenständig gezählt. 5. Die Patientinnen müssen bereit gewesen sein, archiviertes Tumorgewebe oder eine frische Biopsie zur Verfügung zu stellen, die mit einem Verfahren ohne signifikantes Risiko entnommen wurde. Patientinnen, die nicht über Archivgewebe verfügten und bei denen die einzigen Krankheitsherde ein Biopsieverfahren erfordern würden, das als erhebliches Risiko angesehen wird, dürfen nicht in die Studie aufgenommen werden. Zu diesen signifikanten Risikoverfahren gehörten unter anderem Biopsien des Gehirns, der Lunge/des Mediastinums, der Bauchspeicheldrüse oder endoskopische Eingriffe, die über die Speiseröhre, den Magen oder den Darm hinausgehen. 6. Die Patientinnen müssen eine Bestätigung der FRα-Positivität durch den Ventana IHC-Test in einer archivierten oder frischen Biopsie-Tumorprobe erhalten haben. Wenn das archivierte Tumorgewebe die FRα-Kriterien nicht erfüllte, konnte eine frische Biopsie-Tumorprobe eingereicht werden, die, falls sie positiv war, zur Erfüllung dieses Kriteriums verwendet wurde. 7. Weibliche Patienten \geq 18 Jahre 8. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 oder 1 9. Zeit seit der vorherigen Therapie: <ol style="list-style-type: none"> a. Systemische antineoplastische Therapie: 5 Halbwertszeiten oder 4 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist b. Fokale Bestrahlung: mindestes 2 Wochen vor erster Einnahme des Studienmedikaments abgeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Die Patientinnen müssen sich von allen therapiebedingten Toxizitäten stabilisiert oder erholt haben (Grad 1 oder Baseline).</p> <p>11. Größere Operationen (ausgenommen das Legen eines Gefäßzugangs oder Tumorbiopsien) müssen 4 Wochen vor Tag 1 abgeschlossen worden sein. Die Patientinnen müssen sich vor der Studienbehandlung von den Nebenwirkungen erholt oder stabilisiert haben.</p> <p>12. Die Patientinnen müssen über adäquate hämatologische, Leber-, und Nierenfunktion verfügen, die wie folgt definiert sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ $ANC \geq 1,5 \times 10^9/L$ (1.500/μL) ○ Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$ (100.000/μL); ohne Thrombozytentransfusion in den vorangegangenen 10 Tagen ○ Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL ○ Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ upper limit of normal (ULN) oder 24-Stunden-Kreatinin-Clearance von ≥ 60 mL/minute ○ Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 3,0 \times$ ULN; Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 3,0 \times$ ULN ○ Serumbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN (Patientinnen mit dokumentierter Diagnose des Gilbert-Syndroms kommen in Frage, wenn Gesamtbilirubin $< 3,0 \times$ ULN) ○ Serumalbumin ≥ 2 g/dL <p>13. Die Patientin muss bereit und in der Lage gewesen sein, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen und sich an die Anforderungen des Protokolls zu halten.</p> <p>14. Frauen im gebärfähigen Zustand (women of childbearing potential) wurden als geschlechtsreife Frauen definiert, die sich keiner chirurgischen Sterilisation unterzogen hatten oder die nicht mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate lang auf natürliche Weise postmenopausal waren (d.h. die in den vorangegangenen 12 aufeinanderfolgenden Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt eine Menstruation gehabt haben). Diese WCBP müssen sich bereit erklärt haben, während der Studienbehandlung und für mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis von MIRV und für mindestens 6 Monate nach der letzten Dosis von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Topotecan wirksame Verhütungsmethoden anzuwenden (Beispiele hierfür sind orale, parenterale oder implantierbare hormonelle Verhütungsmittel, Intrauterinpressare oder vasektomierte Partner).</p> <p>15. WCBP müssen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung einen negativen Schwangerschaftstest gehabt haben.</p> <p>Ausschlusskriterien Jedes der folgenden Kriterien wurde als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie betrachtet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche Patienten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Patientinnen mit klarzelliger, muzinöser Histologie, gemischter Histologie mit muzinöser Komponente, Sarkom, sarkomatöser Komponente oder low-grade Ovarialkarzinom. 3. Patientinnen mit primärer platinrefraktärer Erkrankung, definiert als Patientinnen, die während oder innerhalb von 4 Wochen nach Abschluss der ersten platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten waren (Friedlander 2011). 4. Patientinnen mit vorangegangener Widefield-Strahlentherapie, die mindestens 20 % des Knochenmarks betraf. 5. Patientinnen mit unkontrollierten Blutungsstörungen oder unzureichenden Gerinnungsparametern: <ol style="list-style-type: none"> a. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit $> 1,5 \times \text{ULN}$, es sei denn, sie stehen im Zusammenhang mit Lupus-Antikoagulans. Patientinnen, die unfraktioniertes Heparin erhalten, müssen eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit zwischen 1,5 und $2,5 \times \text{ULN}$ haben oder innerhalb eines von ihrem Arzt festgelegten Bereichs. b. Internationales Normalverhältnis (International normalized ratio, INR) $> 1,5$. Patientinnen, die Warfarin erhalten, müssen eine INR zwischen 2,0 und 3,0 oder innerhalb eines von ihrem Arzt festgelegten Bereichs vorweisen. 6. Periphere Neuropathie $>$ Grad 1. 7. Aktive oder chronische Hornhauterkrankungen wie Sjögren-Syndrom, Fuchs-Hornhautdystrophie (behandlungsbedürftig), Hornhauttransplantation in der Vorgeschichte, aktive herpetische Keratitis, aktive Augenerkrankungen, die eine laufende Behandlung/Überwachung erfordern, wie z. B. unkontrolliertes Glaukom, feuchte altersbedingte Makuladegeneration, die intravitreale Injektionen erfordert, aktive diabetische Retinopathie mit Makulaödem, Makuladegeneration, Vorhandensein eines Papillenödems und/oder monokulares Sehen. 8. Patientinnen mit schwerer Begleiterkrankung oder klinisch relevanter aktiver Infektion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ol style="list-style-type: none"> a. Aktive Hepatitis B- oder C-Infektion (unabhängig von der Durchführung einer antiviralen Therapie) b. HIV-Infektion c. Varizella-Zoster-Virus (Gürtelrose) d. Cytomegalievirus-Infektion e. Jede andere gleichzeitige Infektionskrankheit, die intravenöse Antibiotika innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des Studienmedikaments erforderte 9. Klinisch signifikante Herzerkrankung, einschließlich einer der folgenden: <ol style="list-style-type: none"> a. Myokardinfarkt ≤ 6 Monate vor Tag 1 b. Instabile Angina pectoris

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> c. Unkontrollierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association > Klasse II) d. Unkontrollierte Hypertonie \geq Grad 3 nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 e. Erhalten Patientinnen, welche in dem Chemotherapie Arm randomisiert wurden, das Chemotherapeutikum pegyliertes liposomales Doxorubicin, wird mittels Echokardiographie oder Multigated Acquisition gemessene, ob der Wert unter der institutionellen Grenze des Normalwerts liegt f. vorangegangene hypertensive Krise oder hypertensive Enzephalopathie g. Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen h. Klinisch signifikante Gefäßerkrankung (z. B. Aortenaneurysma oder Präparationsaneurysma) i. Schwere Aortenstenose j. Klinisch signifikante periphere Gefäßerkrankung oder Herztoxizität \geq Grad 3 nach vorheriger Chemotherapie k. Korrigiertes QT-Intervall (QTc) > 470 ms mittels Elektrokardiogramms (EKG) während des Screenings 10. Vorgeschichte von neurologischen Erkrankungen oder gleichzeitigen neurologischen Erkrankungen, die die Bewertung der durch die Behandlung hervorgerufenen Neuropathie verfälschen würde. 11. Vorgeschichte einer Multiplen Sklerose oder andere demyelinisierende Erkrankungen und/oder Eaton-Lambert-Syndrom (paraneoplastisches Syndrom). 12. Vorangegangener hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate. 13. Vorgeschichte von zirrhotischer Lebererkrankung. 14. Frühere klinische Diagnose einer nicht-infektiösen interstitiellen Lungenerkrankung, einschließlich nichtinfektiöser Pneumonitis. 15. Erforderliche Einnahme von folathaltigen Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. Folatmangel). 16. Vorherige Überempfindlichkeit gegen monoklonale Antikörper. 17. Schwangere oder Stillende 18. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen eines der in der Studie eingeschlossenen IC-Chemotherapeutika (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan) wurden von der Verabreichung dieses speziellen Arzneimittels ausgeschlossen, konnten aber eines der anderen in der Studie enthaltenen Chemotherapeutika erhalten. 19. Unbehandelte Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) oder symptomatische ZNS-Metastasen. 20. Vorherige Behandlung mit MIRV oder vorherige Behandlung im Rahmen der Studie. 21. Vorgeschichte anderer klinisch aktiver Malignome innerhalb von 3 Jahren nach der Aufnahme, mit Ausnahme

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Tumoren mit vernachlässigbarem Risiko für Metastasierung oder Tod, wie z. B. angemessen kontrolliertes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Karzinom in situ des Gebärmutterhalses oder der Brust.</p> <p>Die prospektive Genehmigung von Abweichungen des Protokolls zu den Rekrutierungs- und Einschreibungskriterien, auch bekannt als Protokollverzichte oder -befreiungen, war nicht zulässig.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>159 Studienzentren weltweit (einschließlich 15 Satellitenstandorte), 101 davon haben Patientinnen eingeschlossen</p> <p>Länder: USA, Kanada, Belgien, Tschechien, Frankreich, Irland, Italien, Serbien, Spanien, Ukraine, Vereinigtes Königreich, Russland</p> <p>Sponsor: ImmunoGen, Inc., 830 Winter Street, Waltham, MA 02451 USA</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Patientinnen in Arm 1:</p> <p>Patientinnen aus Arm 1 erhielten MIRV, 6 mg/AIBW intravenös (IV) verabreicht an Tag 1 eines 3-wöchigen Zyklus (Q3W). Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis die Patientinnen eine PD per RECIST v1.1 (bei BICR), eine unannehmbare Toxizität erfahren haben oder ihr Einverständnis zurückgezogen haben, je nachdem, was zuerst eintrat oder bis der Sponsor die Studie beendet hat.</p> <p>Die MIRV-Dosis wurde anhand des AIBW berechnet nach folgender Formel:</p> $\text{AIBW} = \text{IBW}^a + 0.4 (\text{Actual Weight} - \text{IBW}^a)$ <p>Where:</p> <p>Ideal Body Weight (IBW)</p> $\text{IBW}^a (\text{Female}) = 0.9\text{H}^a - 92$ <p>^a H = height in cm, W = weight in kg.</p> <p>Das für die Berechnung verwendete Gewicht sollte vor der Verabreichung des Studienmedikaments an Tag 1 (von 14 Tage) von Zyklus 1 ermittelt werden und danach nur bei signifikanten ($\geq 10\%$) Veränderungen des Körpergewichts modifiziert werden (nicht beeinflusst durch Gewichtszunahme oder -verlust, der auf Flüssigkeitsretention zurückzuführen ist).</p> <p>MIRV wurde mit einer Rate von 1 mg/min verabreicht; Nach 30 Minuten bei 3 mg/min konnte die Infusionsrate auf 5 mg/min erhöht werden, wenn sie gut vertragen wurde. Nachfolgende Infusionen können in der verträglichen Menge verabreicht</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																									
		<p>werden. Daher variierte die Gesamtdauer der Infusion je nach Dosis und Verträglichkeit der Patientin. Nach der Infusion wurde der intravenöse Zugang nach Bedarf mit 5 % Dextrose gespült, um die Verabreichung der vollen Dosis sicherzustellen.</p> <p>Die Patientinnen blieben nach der ersten Infusion 4 Stunden und nach jeder weiteren Infusion mindestens 1 Stunde unter Beobachtung in der Klinik.</p> <p>Patientinnen in Arm 2:</p> <p>Patientinnen aus Arm 2 erhielten eine Dosis des IC-Chemotherapeutikums abhängig von der Körperoberfläche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel verabreicht mit 80 mg/m² als 1-stündige IV-Infusion an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 4-wöchigen Zyklus; ODER • Topotecan verabreicht mit 4 mg/m² über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 4-wöchigen Zyklus. Alternativ hätte Topotecan mit 1,25 mg/m² über 30 Minuten an den Tagen 1 – 5 eines 3-wöchigen Zyklus verabreicht werden können; ODER • Pegyliertes liposomales Doxorubicin, verabreicht mit 40 mg/m² als 1 mg/min IV-Infusion am Tag 1 eines 4-wöchigen Zyklus. Nach Zyklus 1 hätte pegyliertes liposomales Doxorubicin als 1-stündige Infusion verabreicht werden können, wenn es vertragen wurde. <p>Da die Art der IC-Chemotherapie, einer der Stratifizierungsvariablen war, wurde die Wahl des Chemotherapeutikums (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan) vor der Randomisierung getroffen. Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin und Topotecan wurden als kommerziell erhältliche Formulierungen geliefert.</p> <table border="1" data-bbox="730 1485 1393 1715"> <thead> <tr> <th colspan="4">Phase 3 (Randomization 2:1)</th> </tr> <tr> <th>Group</th> <th>Drug</th> <th>Dose</th> <th>Dosing Schedule</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arm 1</td> <td>IMGN853</td> <td>6 mg/kg AIBW</td> <td>Day 1 of a 3-week cycle</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Arm 2</td> <td>Paclitaxel</td> <td>80 mg/m²</td> <td>Days 1, 8, 15, and 22 of a 4-week cycle</td> </tr> <tr> <td>PLD</td> <td>40 mg/m²</td> <td>Day 1 of a 4-week cycle</td> </tr> <tr> <td>Topotecan (4-week cycle)</td> <td>4 mg/m²</td> <td>Days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle</td> </tr> <tr> <td>Topotecan (3-week cycle)</td> <td>1.25 mg/m²</td> <td>Days 1 through 5 of a 3-week cycle</td> </tr> </tbody> </table> <p>AIBW = adjusted ideal body weight; PLD = pegylated liposomal doxorubicin.</p> <p>Prämedikation</p> <p>Alle Patientinnen, die mit MIRV behandelt wurden, erhielten etwa 30 Minuten vor jeder Infusion von MIRV 325 bis 650 mg Acetaminophen/Paracetamol (oral oder IV), 10 mg IV Dexamethason und 25 bis 50 mg Diphenhydramin (oral oder IV) (äquivalente Arzneimittel ähnlicher Arzneimittelklassen</p>	Phase 3 (Randomization 2:1)				Group	Drug	Dose	Dosing Schedule	Arm 1	IMGN853	6 mg/kg AIBW	Day 1 of a 3-week cycle	Arm 2	Paclitaxel	80 mg/m ²	Days 1, 8, 15, and 22 of a 4-week cycle	PLD	40 mg/m ²	Day 1 of a 4-week cycle	Topotecan (4-week cycle)	4 mg/m ²	Days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle	Topotecan (3-week cycle)	1.25 mg/m ²	Days 1 through 5 of a 3-week cycle
Phase 3 (Randomization 2:1)																											
Group	Drug	Dose	Dosing Schedule																								
Arm 1	IMGN853	6 mg/kg AIBW	Day 1 of a 3-week cycle																								
Arm 2	Paclitaxel	80 mg/m ²	Days 1, 8, 15, and 22 of a 4-week cycle																								
	PLD	40 mg/m ²	Day 1 of a 4-week cycle																								
	Topotecan (4-week cycle)	4 mg/m ²	Days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle																								
	Topotecan (3-week cycle)	1.25 mg/m ²	Days 1 through 5 of a 3-week cycle																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>waren ebenfalls akzeptabel). Wenn einzelne Patientinnen eine intensivere Behandlung benötigten, um infusionsbedingte Reaktionen zu verhindern, haben die Prüfarzte das Schema möglicherweise entsprechend modifiziert.</p> <p>Patientinnen, die Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan erhielten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes oder gemäß den institutionellen Richtlinien eine Prämedikation erhalten.</p> <p><i>Prophylaktische Anwendung von Kortikosteroid-Augentropfen</i></p> <p>Patientinnen, die MIRV erhielten, wurden verpflichtet, Kortikosteroid-Augentropfen zu verwenden, wie vom behandelnden Arzt verschrieben, es sei denn, das Risiko überwog den Nutzen nach Ansicht des Ophthalmologen/Arztes. Alle Patientinnen wurden angewiesen, sich an den Tagen 1 bis 4 6-mal täglich und an den Tagen 5 bis 8 4-mal täglich 1 % Prednisolon (Pred Forte® oder ein gleichwertiges Generikum) selbst zu verabreichen. Bei einzelnen Patientinnen, die das in 1 % Prednisolon enthaltene Konservierungsmittel nicht vertragen, konnten andere Kortikosteroid-Augentropfen nutzen und an den Tagen 1 bis 8 jedes Zyklus in einer vom Augenarzt verschriebenen Häufigkeit verabreicht.</p> <p><i>Benetzende Augentropfen</i></p> <p>Patientinnen, die MIRV erhielten, wurden verpflichtet, täglich konservierungsmittelfreie, benetzende Augentropfen zu verwenden (wie auf dem Produktetikett oder dem behandelnden Arzt vorgeschrieben). Den Patientinnen wurde geraten, nach der Verabreichung von Kortikosteroid-Augentropfen mindestens 15 Minuten zu warten, bevor sie befeuchtende Augentropfen verabreichen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielsetzung</p> <p>Diese Studie wurde entwickelt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von MIRV im Vergleich zu IC einer Chemotherapie bei Frauen mit FRα-positivem, platinresistentem epithelalem Ovarialkarzinom (PROC; umfasst platinresistentes epithelales Ovarialkarzinom, Eileiterkrebs und primäres Peritonealkarzinom) zu bewerten, die nicht mehr als 3 vorherige systemische Behandlungslinien erhalten hatten. Die Reihenfolge der Ziele richtet sich nach dem statistischen Analyseplan (SAP), der vor dem „Database lock“ fertiggestellt wurde und in Anhang 16.1.9 bereitgestellt wird.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleich des durch das BICR erhobenen PFS von Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, mit IC-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Chemotherapie, in der ITT-Population und in der Subgruppe mit hohem FRα-Anteil (≥ 75 % der Tumorzellen mit FRα-Membranfärbung).</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Gesamtansprechrates (Objective Response Rate, ORR) der Patientinnen die MIRV erhalten haben gegenüber IC-Chemotherapie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Primäranalyse der ORR basierte auf BICR-Bewertungen. Die ORR auf der Grundlage der Beurteilung des Prüfarztes wurde als Sensitivitätsanalyse analysiert. • Beurteilung des Gesamtüberlebens (Overall Survival; OS) zwischen den Patientinnen, die MIRV erhalten haben gegenüber IC-Chemotherapie. • Beurteilung des patientenberichteten Endpunkts (PRO) EORTC-QLQ-OV28 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, quality of life questionnaire, ovarian cancer specific module, 28 items) zwischen Patientinnen die MIRV erhalten haben gegenüber IC-Chemotherapie. • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von MIRV gegenüber IC-Chemotherapie. • Vergleich der Ansprechdauer (Duration Of Response, DOR) von Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, gegenüber IC-Chemotherapie. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Primäranalyse der DOR basierte auf BICR-Bewertungen. DOR auf Basis der Beurteilung des Prüfarztes wurde als Sensitivitätsanalyse analysiert. • Vergleich der CA-125-Ansprechrates gemäß den CA-125-GCIG von Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, gegenüber IC-Chemotherapie. • Vergleich des vom Prüfarzt beurteilten PFS von Patientinnen, die auf MIRV randomisiert wurden, gegenüber IC-Chemotherapie. • Zur Auswertung der PK von MIRV. • Zur Beurteilung der Immunogenität von MIRV (ADA). • PROs: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EuroQol EQ-5D-5L und 8-Item-Fragebogen zur funktionellen Bewertung der Krebstherapie-des Ovarialsymptomindex (FOSI). <p>Explorative Studienendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der potenziellen Biomarker im Blut und Tumorgewebe die ein Ansprechen auf MIRV zeigen könnten • Vergleich des PFS2 der Patientinnen die MIRV erhalten haben gegenüber IC-Chemotherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Identifikation von DM4 Metaboliten im Urin
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Primäre Endpunkte</p> <p>Die Studie soll die Nullhypothese testen, dass die Überlebensfunktion für das PFS zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm gleich ist, im Gegensatz zur alternativen Hypothese, dass die Überlebensfunktion für das PFS zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm unterschiedlich ist. Das Hochberg-Verfahren wird verwendet, um den Gesamtfehler vom Typ I zu kontrollieren. Etwa 333 Patientinnen sollten im Verhältnis 2 : 1 randomisiert (222 in den MIRV-Arm und 111 in den IC-Chemotherapie-Arm) werden. Die abschließende Analyse wird durchgeführt, wenn mindestens 236 PFS-Ereignisse beobachtet werden.</p> <p>Die Stichprobengröße und Power wurden durch Simulationen mit SAS-Software® unter den folgenden Annahmen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Median PFS für den IC-Chemotherapie-Arm ist 3,5 Monate. Median PFS für den MIRV-Arm ist 6 Monate Exponentielle Verteilung sowohl für Ereignis- als auch für Zensurprozesse. Ratio von $FR\alpha$-hoch vs. $FR\alpha$-medium ist 2 : 1. Die jährliche Zensurrate beträgt 20 % in beiden Armen. <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p><i>ORR</i></p> <p>Mit einer Stichprobengröße von 333 Patientinnen (222 im MIRV-Arm und 111 im IC-Chemotherapie-Arm) hat die Studie eine Power von 89 %, mit einem Unterschied von 17 % der ORR zwischen den Studienarmen (35 % im MIRV-Arm gegenüber 18 % im IC-Chemotherapie-Arm).</p> <p><i>OS</i></p> <p>Bei der abschließenden Analyse des PFS hat die Studie eine Power von 29 %, mit einem OS-Hazard Ratio von 0,778, unter der Annahme, dass das mediane OS für eine IC-Chemotherapie 14 Monate beträgt.</p> <p><i>PRO-Endpunkt</i></p> <p>Beinhaltet die Anzahl der Patientinnen, die bei der Beurteilung in Woche 8/9 eine Verbesserung der QLQ-OV28-Subskala der abdominalen/gastrointestinalen Symptome um mindestens 15 % (Items 31 bis 36) erreichten. Dieser Endpunkt wird mit Hilfe eines Responder-Ansatzes analysiert. Unter der Annahme einer Compliance-Rate von 90 % im PRO-Endpunkt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hat die Studie eine Power von 86 % haben, mit einem Unterschied von 15 % in der Ansprechrage für den vordefinierten sekundären PRO-Endpunkt zwischen den beiden Studienarmen (25 % im MIRV-Arm gegenüber 10 % im IC-Chemotherapie-Arm).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interims Futilitätsanalyse war geplant, wenn mindestens 80 PFS-Ereignisse (vom BICR ausgeschrieben) beobachtet worden waren. Die eigentliche Zwischenanalyse wurde unter Verwendung des Datenschnitts 15. März 2018 durchgeführt, als 92 PFS-Ereignisse beobachtet worden waren. Eine Überprüfung der Zwischenanalyse auf Futilität wurde vom IDMC in einer Sitzung am 26. April 2018 durchgeführt. Gemäß dem Interimsanalyseplan (siehe CSR-Anhang 16.1.9) sollte die Studie aufgrund Futilität bei der Zwischenanalyse abgebrochen werden, wenn die beobachtete Hazard Ratio (unstratifiziert) bei allen randomisierten Patienten sowie in der Untergruppe der FR α -hohen Expression größer als 1 war. Bei der Zwischenanalyse betrug die (unstratifizierte) Hazard Ratio für PFS mittels BICR 0,852 (95%-KI: 0,548-1,322) bei allen randomisierten Patienten und 0,543 (95%-KI: 0,285-1,034) in der FR α -hohen Population. Basierend auf diesen Ergebnissen und einer Überprüfung der verfügbaren Sicherheitsdaten empfahl das IDMC, die Studie ohne Änderungen fortzusetzen. Das ImmunoGen-Personal wurde bis nach Abschluss der Studie für die Wirksamkeitsdaten verblindet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Während des Phase-III-Teils der Studie wurden die Patientinnen im Verhältnis 2 : 1 in zwei Gruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: MIRV 6 mg/kg AIBW Q3W • Arm 2: IC-Chemo (wöchentliche Paclitaxel Q4W oder pegyliertes liposomales Doxorubicin Q4W oder Topotecan, das entweder an den Tagen 1, 8 und 15 alle 4 Wochen oder an 5 aufeinanderfolgenden Tagen Q3W verabreicht wurde) <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 oder 2 vs. 3) • FRα-Niveau (≥ 75 % Tumorfärbung bei $\geq 2+$ Intensität [hoch] vs. ≥ 50 % – < 75 % Tumorfärbung bei $> 2+$ Intensität [mittel]) • IC-Chemo (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan) <p>Hinweis: Die Einschlusskriterien im Studienprotokoll weisen fälschlicherweise darauf hin, dass die FRα-Immunhistochemie-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Scoring-Methode $\geq 2+$-Färbeintensität als Definition für FRα-positive Tumorzellen verwendet wurde. Die tatsächlich angewandte Scoring-Methode beinhaltete die pathologische Bestimmung des Prozentsatzes der Tumorzellen mit sichtbarer Membran-FRα-Färbung unter Verwendung eines 10-fachen Mikroskopobjektivs (10X). Diese Methode zur Definition von FRα-positiven Tumorzellen zur Bestimmung der Eignung von Patientinnen wurde vor Beginn der Studie implementiert, und alle Patientinnen wurden mit dieser Methode rekrutiert und stratifiziert [31].</p> <p>Das mindestens erforderliche zulässige FRα-Expressionsniveau betrug $\geq 50\%$ der Tumorzellen, wobei eine FRα-Membranfärbung an ≤ 10-fachen Mikroskopobjektiv sichtbar war. Ein Stratifizierungs-Cutoff von $\geq 75\%$ der Tumorzellen mit einer bei 10-facher Vergrößerung sichtbaren FRα-Membranfärbung wurde ebenfalls implementiert, um die Antitumoraktivität von MIRV basierend auf höheren FRα-Expressionsniveaus zu bewerten.</p> <p>Da die Art der erhaltenden IC-Chemo einer der Stratifizierungsvariablen war, war es erforderlich, dass die Wahl des Chemotherapeutikums (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin oder Topotecan) vor der Randomisierung getroffen wurde.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	zentrales Randomisierungssystem, offene Studie
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	zentrales Randomisierungssystem
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) Die Patientinnen waren nicht verblindet</p> <p>b) Behandler waren nicht verblindet, aber es wurde eine BICR verwendet zur unabhängigen Tumorbewertung</p> <p>c) klinische Wissenschaftler, medizinische Kontrolleure, Studienstatistiker und Programmierer für statistische Studien waren verblindet</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	Sofern nicht anders angegeben, werden alle deskriptiven statistischen Analysen mit der SAS-Statistiksoftware Version 9.4 oder höher durchgeführt.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäre Endpunkte</p> <p>Der primäre Endpunkt ist das PFS definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der PD oder des Todes aus einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das PFS wird auf der Grundlage radiologischer Beurteilungen definiert und vom BICR oder dem Prüfarzt (je nach Analyse) bestimmt. Die klinische Progression wird nicht als Endpunkt der Progression angesehen.</p> <p>Das Protokoll gibt den folgenden primären Endpunkt an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß Bewertung durch das BIRC <ul style="list-style-type: none"> ○ Bei allen Patienten, die in der Studie randomisiert wurden (d. h. PFS_{BICR, All}) ○ Bei Patienten mit hohem FRα-Niveau (≥ 75 % der Tumorfärbung bei 10x Intensität) (d. h. PFS_{BICR, high}). <p>Die Verteilung von PFS_{BICR, All} und PFS_{BICR, high} wird mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. PFS-Raten werden in Abständen von 3 Monaten (z. B. 3 Monate, 6 Monate usw.) gemeldet. Die medianen Zeiten werden für jede Behandlung aus dem 50. Perzentil der entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzungen geschätzt. 95 %-Konfidenzintervalle für die 3-Monats-Intervalle und Medianzeiten werden ebenfalls bereitgestellt. Für den primären Vergleich zwischen den Behandlungen wird der Log-Rank-Test verwendet, der durch die Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert ist. Die stratifizierte Analyse unter Verwendung von Werten, die auf den eCRFs gesammelt wurden, wird als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden auch die Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse zur Verfügung gestellt. Die Chi-Quadrat-p-Werte aus den Log-Rank-Tests werden gemeldet.</p> <p>Darüber hinaus wird die eingeschränkte mittlere Überlebenszeit (RMST) für PFS_{BICR, All} und PFS_{BICR, high} ebenfalls in Abständen von 3 Monaten (z. B. 3 Monate, 6 Monate usw.) angegeben. Der RMST wird zwischen Behandlungen verglichen, die nach den Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert sind. Als Sensitivitätsanalyse wird auch der RMST aus einer nicht stratifizierten Analyse zur Verfügung gestellt. Die stratifizierte Analyse unter Verwendung von Werten, die auf den eCRFs gesammelt wurden, wird als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Für PFS_{BICR, All} sind die Strata das FRα-Expressionsniveau (hoch vs. mittel), die IC-Chemotherapie (Paclitaxel vs. PLD vs. Topotecan) und die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder 2 vs. 3). Bei PFS_{BICR, high} sind die Schichten die IC-Chemotherapie (Paclitaxel vs. PLD vs. Topotecan) und die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 oder 2 vs. 3).</p> <p>Die Hazard Ratio für PFS_{BICR, All} und PFS_{BICR, high} Behandlungsvergleiche werden unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Sensitivitätsanalyse wird auch die Hazard Ratio aus einem nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Hazard Ratio (MIRV-Arm vs. IC-Chemotherapie-Arm) wird unter Verwendung der Maximum-Likelihood-Schätzung zusammen mit einem 95 %-KI angegeben. Der IC-Chemotherapie-Arm wird als Referenzbehandlung (d. h. Nenner der Hazard Ratio) verwendet. Eine Time-to-Event-Hazard Ratio von weniger als 1,0 würde auf einen Nutzen von MIRV gegenüber einer IC-Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Kaplan-Meier-Schätzungen des PFS und RMST für das PFS nach 3, 6, 9 und 12 Monaten werden auch zwischen dem MIRV- und dem IC-Chemotherapie-Arm verglichen.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wird PFS_{BICR} auch in der Per-Protokoll-Population analysiert. Die Patienten werden anhand der tatsächlichen Behandlung, die sie erhalten haben, analysiert (Safety-Population).</p> <p>Zu diagnostischen Zwecken wird die Annahme der proportionalen Hazards mit geeigneten Ansätzen überprüft; einschließlich des Vergleichs der Hazard Ratios aus stratifizierten und nicht stratifizierten Cox-Modellen sowie der Überprüfung von Diagrammen (z. B. Kaplan-Meier-Diagramme: Diagramm von $\ln(-\ln(s(\text{time})))$ vs. time oder $\ln(\text{time})$ und Diagramme von Scheonfeld-Residuen vs. time). Eine Zusammenfassung dieser Überprüfungen wird dem Sponsor zur Verfügung gestellt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Die Sekundäre Endpunkte werden im Folgenden einzeln betrachtet. Sofern nicht anders angegeben, basieren alle Analysen der primären und sekundären Endpunkte auf der ITT-Population. Die Patienten werden nach der Behandlung analysiert, für die sie randomisiert wurden (geplante Behandlung). Darüber hinaus wird die ORR auch anhand der Response-Evaluable-Population zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>ORR</i></p> <p>Die ORR wird berechnet als die Anzahl der Patientinnen mit einer BOR von CR oder PR dividiert durch die Anzahl der Patientinnen in der ITT-Population. Patientinnen ohne mindestens einer RECIST-Beurteilung nach Studienbeginn werden als Non-Responder behandelt (d. h. diese Patientinnen tragen zum Nenner, aber nicht zum Zähler bei).</p> <p><i>OS</i></p> <p>OS ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patientinnen, die am Leben sind oder bei der Analyse für die Nachsorge verloren gegangen sind, werden zu dem letzten bekannten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie am Leben waren. Wenn ein Analysestichtag implementiert wird, werden nur Todesfälle, die am oder vor dem Stichtag auftreten, als OS-Ereignisse gezählt. Patientinnen, deren Todesdatum oder das letzte Datum, an dem bekannt war, dass die Patientin am Leben war (z. B. nach dem Datenstichtag), werden zum Stichtag der Analyse zensiert.</p> <p><i>DOR</i></p> <p>DOR ist definiert als die Zeit ab dem Datum der ersten Reaktion (CR oder PR), je nachdem, was zuerst eintritt, bis zum Datum der PD oder des Todes aus einer beliebigen Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. DOR ist nur für Patientinnen definiert, die ein bestes Gesamtansprechen auf CR oder PR aufweisen.</p> <p>Gemäß der BOR-Definition muss bei Patientinnen mit einem Gesamtansprechen von CR oder PR eine erneute Tumoruntersuchung durchgeführt werden, die nicht weniger als 4 Wochen nach dem ersten Erreichen der Kriterien für das Ansprechen durchgeführt wird. Das erste Datum, an dem ein CR- oder PR-Ansprechen festgestellt wurde, wird zur Berechnung der DOR verwendet, nicht das Datum der bestätigenden Tumorbewertung.</p> <p>Patientinnen, die vor der dokumentierten PD oder dem Tod eine neue Krebstherapie begonnen haben, werden bei der letzten radiologischen Beurteilung vor Beginn einer neuen Krebstherapie zensiert. Patientinnen, die keine PD hatten oder starben, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten radiologischen Beurteilung zensiert. Patientinnen, bei denen eine PD oder der Tod eintrat, nachdem sie zwei oder mehr aufeinanderfolgende radiologische Untersuchungen verpasst hatten (PD- oder Sterbedatum - letztes radiologisches Untersuchungsdatum +1 \geq 105 Tage) werden zum Zeitpunkt ihrer letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Wenn ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Analysestichtag eingeführt wird, werden nur Daten (Todesfälle oder radiologische Beurteilungen), die am oder vor dem Stichtag eingetreten sind, für die Analyse verwendet.</p> <p>Die DOR wird nur bei Patientinnen mit bestätigter CR oder PR zusammengefasst.</p> <p><i>GCIG CA-125</i></p> <p>Ein CA-125-Ansprechen ist definiert als eine Reduzierung der CA-125-Niveaus um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Das Ansprechen muss bestätigt und mindestens 28 Tage lang aufrechterhalten werden. Die CA-125-Reaktion wird unter Verwendung der CA-125-Evaluable Population durchgeführt. Das Datum des Ansprechens entspricht dem Datum, an dem das CA-125-Niveau zum ersten Mal um 50 % gesenkt wird. Die Übersichtstabelle für CA-125 enthält die Anzahl (Prozentsatz) der Patientinnen in der CA-125-Evaluable Population, und diese Stichprobengröße wird dann als Nenner für die CA-125-Ansprechrates verwendet.</p> <p>Das GCIG CA-125-Ansprechen wird nur unter Verwendung der CA-125-Evaluable Population zusammengefasst.</p> <p><i>Geplante Analysen</i></p> <p>Das Ansprechen auf ORR und GCIG CA-125 wird mit einem CMH-Test analysiert, der nach den Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert wird, um Unterschiede zwischen dem MIRV-Arm und dem IC-Chemotherapie-Arm zu testen. Es werden p-Wert- und 95 %-KIs für den Anteil der Patienten mit ORR oder GCIG CA-125 klinischem Ansprechen bereitgestellt.</p> <p>Die Verteilung der Time-to-Event-Variablen (PFS, DOR und OS) wird mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. PFS, DOR und OS werden in Abständen von 3 Monaten (z. B. 3 Monate, 6 Monate usw.) berichtet. Die medianen Zeiten werden für jede Behandlung aus dem 50. Perzentil der entsprechenden Kaplan-Meier-Schätzungen geschätzt. 95 %-KIs für die 3-Monats-Intervalle und Medianzeiten werden ebenfalls bereitgestellt. Für den primären Vergleich zwischen den Behandlungen wird der Log-Rank-Test verwendet, der durch die Randomisierungsstratifizierungsvariablen stratifiziert ist. Die stratifizierte Analyse unter Verwendung von Werten, die auf den eCRFs gesammelt wurden, wird als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse werden auch die Ergebnisse einer nicht stratifizierten Analyse zur Verfügung gestellt. Die Chi-Quadrat-p-Werte aus den Log-Rank-Tests werden gemeldet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Hazard Ratio für die Behandlungsvergleiche mit den Time-to-Event-Variablen (PFS, DOR und OS) wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Sensitivitätsanalyse wird auch die Hazard Ratio aus einem nicht stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die Hazard Ratio (MIRV-Arm vs. IC-Chemotherapie-Arm) wird unter Verwendung der Maximum-Likelihood-Schätzung zusammen mit einem 95 %-KI angegeben. Der IC-Chemotherapie-Arm wird als Referenzbehandlung (d. h. Nenner der Hazard Ratio) verwendet. Eine Time-to-Event-Hazard Ratio von weniger als 1,0 würde auf einen MIRV-Nutzen gegenüber einer IC-Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Zu diagnostischen Zwecken wird die Annahme der proportional Hazards mit geeigneten Ansätzen überprüft; einschließlich des Vergleichs der Hazard Ratios aus stratifizierten und nicht stratifizierten Cox-Modellen sowie der Überprüfung von Diagrammen (z. B. Kaplan-Meier-Diagramme: Diagramm von $\ln(-\ln(s(\text{time})))$ vs. time oder $\ln(\text{time})$ und Diagramme von Scheonfeld-Residuen vs. time). Eine Zusammenfassung dieser Überprüfungen wird dem Sponsor zur Verfügung gestellt.</p> <p>Die TTR wird anhand deskriptiver Statistiken für Patienten zusammengefasst, die ein bestätigtes Ansprechen auf CR oder PR erreichten, das vom BICR oder dem Prüfarzt beurteilt wurde (TTR_{BICR} und TTR_{INV}).</p> <p>Die Analyse des primären PRO-Endpunkts wird in einem separaten Dokument zum SAP beschrieben.</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungszeit und ihr 95 %-KI werden mit der reversen Kaplan-Meier-Methode des OS geschätzt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Als zusätzliche Sensitivitätsanalysen wird $PFS_{\text{BICR,All}}$ analysiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierung nur nach $FR\alpha$-Niveau. • Stratifizierung nach $FR\alpha$-Niveau und unter Verwendung der Anzahl früherer Therapien und IC-Chemotherapie als Kovariaten. • <p>Als zusätzliche Sensitivitätsanalysen wird auch $PFS_{\text{BICR,High}}$ analysiert durch:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung der Anzahl der vorangegangenen Therapien und der IC-Chemotherapie als Kovariaten. <p>Primäranalysen des PFS basieren ausschließlich auf der BICR-Bewertung radiologischer Beurteilungen. Eine Sensitivitätsanalyse des PFS auf der Grundlage der Beurteilung durch den Prüfarzt (PFS_{INV}) wird in SAP-Abschnitt 5.3 beschrieben. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird das PFS unter Verwendung der radiologischen und klinischen Beurteilungen des Prüfarztes (PFS_{A_{INV}}) neu bewertet. In dieser Analyse wird PFS_{A_{INV}} definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der PD durch radiologische oder klinische Beurteilung oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, wie vom Prüfarzt bestimmt. Wenn PD sowohl in klinischen als auch in radiologischen Untersuchungen festgestellt wird, wird das erste Datum, an dem PD festgestellt wird, für die Analyse verwendet.</p> <p>Darüber hinaus werden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Übereinstimmungs-/Diskordanz Rate zwischen den PFS-Ergebnissen für die BICR-Bewertung und die INV-Bewertung wird zusammengefasst. • Die Konkordanz-/Diskordanz Rate zwischen der BICR Best Overall Response und der INV Best Overall Response wird zusammengefasst. • In Fällen, in denen die BICR- und INV-Bewertung unterschiedlich sind, wird die PFS mit verschiedenen Zensurmethode neu berechnet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Methode 1 (PFSC): INV-PFS von Patienten mit mindestens 1 Scan, die zur BICR-Überprüfung eingereicht wurden. <ul style="list-style-type: none"> • Die Regeln für die PFSC sind die gleichen wie in Tabelle 4 im SAP beschrieben • mit der Ausnahme, dass nur Patientinnen mit mindestens 1 Scan, der zur BICR-Überprüfung eingereicht wurde, in die Analyse einbezogen werden. ○ Methode 2 (PFSD): Wenn PFS_{BICR} zensiert wurde, PFS_{INV} aber ein Ereignis hatte, wird PFS_{BICR} durch PFS_{INV} ersetzt. <ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 4 im SAP beschreibt die Regeln für PFS_{BICR} und PFS_{INV}. • PFS_{BICR} und PFS_{INV} werden vor der Berechnung des PFSD berechnet. • PFSD ist gleich PFS_{BICR}, außer in Fällen, in denen PFS_{BICR} zensiert wird, PFS_{INV} jedoch ein Ereignis anzeigt. In diesen Fällen ist PFSD gleich PFS_{INV}.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																							
		<p>○ Methode 3 (PFSE): Wenn sowohl PFS_{BICR} als auch PFS_{INV} ein Ereignis hatten, das INV-Datum jedoch vor dem BICR-Datum liegt, ersetzt das BICR-PFS-Datum das INV-PFS-Datum.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabelle 4 im SAP beschreibt die Regeln für PFS_{BICR} und PFS_{INV}. • PFS_{BICR} und PFS_{INV} werden vor der Berechnung der PFSE berechnet. • PFSE ist gleich PFS_{BICR}, außer in Fällen, in denen PFS_{BICR} und PFS_{INV} beide auf ein Ereignis hinweisen und das PFS_{INV}-Ereignisdatum vor dem PFS_{BICR}-Ereignisdatum liegt. In diesen Fällen ist PFSE gleich PFS_{INV}. <p>Sicherheitsendpunkte</p> <p>In den wichtigsten Sicherheitsübersichtstabellen werden Daten aus der Sicherheitspopulation verwendet. Die Patientinnen werden entsprechend dem tatsächlich erhaltenen Studienmedikament analysiert.</p> <p>Wenn der primäre Endpunkt (PFS_{BICR}) nur bei Patientinnen mit hoher FRα-Expression, nicht aber bei der ITT statistisch signifikant ist, werden die folgenden Untergruppentabellen auch für Patientinnen mit hoher FRα-Expression erstellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposition • Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAEs) • Schwerwiegende TEAEs • Tabelle der Laborparameter (Lab Shift Tables) • Klinisch signifikante Werte in Leberfunktionstests <p>Die Auflistung wird für Patienten in der Sicherheitspopulation bereitgestellt. Das tatsächlich erhaltene Studienmedikament wird in der Auflistung angezeigt.</p> <p>Es werden 6 Analysepopulationen für die Verwendung mit verschiedenen Analysen definiert.</p> <table border="1" data-bbox="730 1615 1374 1818"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Analysis Population</th> <th colspan="4">Analysis</th> </tr> <tr> <th>Baseline</th> <th>Patient Disposition</th> <th>Efficacy</th> <th>Safety</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screened</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Per Protocol</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Response Evaluable</td> <td></td> <td></td> <td>ORR only</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CA-125 Evaluable</td> <td></td> <td></td> <td>CA-125 only</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Safety</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CA-125 = cancer intigen 125; ITT = intent-to-treat; ORR = objective response rate.</small></p> <p><i>Screened</i></p>	Analysis Population	Analysis				Baseline	Patient Disposition	Efficacy	Safety	Screened	X				ITT	X	X	X		Per Protocol			X		Response Evaluable			ORR only		CA-125 Evaluable			CA-125 only		Safety				X
Analysis Population	Analysis																																								
	Baseline	Patient Disposition	Efficacy	Safety																																					
Screened	X																																								
ITT	X	X	X																																						
Per Protocol			X																																						
Response Evaluable			ORR only																																						
CA-125 Evaluable			CA-125 only																																						
Safety				X																																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Screenshot-Population umfasst alle Patientinnen, die in das eCRF-System eingegeben wurden und eine Einwilligungserklärung unterschrieben haben.</p> <p><i>ITT-Population</i></p> <p>Die ITT-Population ist definiert als alle Patientinnen, die im Phase-III-Teil der Studie (Änderung 6 und später) randomisiert wurden.</p> <p><i>Per Protocol-Population</i></p> <p>Die Per Protocol-Population ist definiert als alle Patientinnen, die im Phase-III-Teil der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, mit Ausnahme von Patientinnen mit Protokollabweichungen in den folgenden Kategorien: Patientinnen –</p> <ul style="list-style-type: none"> • deren Tumoren eine niedrige FRα-Expression aufweisen (< 50 % Tumorfärbung bei $\geq 2+$ Intensität) und/oder • die vier (4) oder mehr Krebstherapien erhalten haben und/oder • die nicht sekundär platinresistent sind. <p><i>Response-Evaluable Population</i></p> <p>definiert als alle Patientinnen, die im Phase-III-Teil der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, sich einer Tumorbeurteilung zu Baseline und mindestens einmal nach Baseline unterzogen haben oder die innerhalb von 105 Tagen nach der Randomisierung verstorben sind.</p> <p><i>CA-125-Evaluable Population</i></p> <p>Definiert als alle Patientinnen, die im Phase-III-Teil der Studie randomisiert wurden und deren Vorbehandlungsstichprobe innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung \geq das 2,0-fache der Obergrenze des Normalwerts beträgt und die mindestens eine CA-125-Bewertung post-Baseline erhalten haben.</p> <p><i>Safety Population</i></p> <p>Alle eingeschlossenen Patientinnen, die mindestens eine Dosis MIRV oder IC-Chemo erhalten haben, werden in die Sicherheitspopulation aufgenommen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Geplante Subgruppenanalysen:</p> <p>PFS_{BICR}, PFS_{INV}, ORR_{BICR}, ORR_{INV}, und OS wurden mit folgenden Subgruppen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BRCA-Status (positiv vs. negativ/unbekannt).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> FRα-Niveau (≥ 75 % Tumorfärbung bei $\geq 2+$ Intensität vs. < 75 % Tumorfärbung bei $\geq 2+$ Intensität). Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre). Baseline ECOG PS (0 vs. 1). Vorherige Exposition gegenüber Bevacizumab (ja vs. nein). Anzahl vorheriger Therapielinien (1 oder 2 vs. 3). Art der IC-Chemo Ort der Metastasen (viszeral vs. nicht viszeral). Abstammung (weiß vs. nicht-weiß).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-94 unter der Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Insgesamt wurden von 990 gescreenten Patientinnen 366 Patientinnen in die beiden Studienarme randomisiert. Die Anzahl der auswertbaren Patientinnen in jeder Studienpopulation betrug:</p> <ul style="list-style-type: none"> ITT-Population: 248 MIRV vs. 118 IC-Chemo <ul style="list-style-type: none"> FRα-high Population (ITT): 147 MIRV vs. 71 IC-Chemo <p>b) Von den 366 randomisierten Patientinnen haben 352 Patientinnen tatsächlich die geplante Behandlung bekommen</p> <ul style="list-style-type: none"> Safety-Population: 243 MIRV vs. 109 IC-Chemo <ul style="list-style-type: none"> FRα-high Population (Safety): 142 MIRV vs. 64 IC-Chemo <p>c) Die Analyse des primären Endpunktes wurde anhand der ITT-Population (N=366) durchgeführt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (19 Februar 2019) erhielten 29 Patientinnen eine Studienbehandlung (MIRV: 27 und IC-Chemo: 2).</p> <p>Die meisten Patientinnen hatten die Studienbehandlung abgebrochen (216 Patienten [87 %] im MIRV-Arm und 107 Patientinnen [91 %] im IC-Chemo-Arm).</p> <p>Häufigster Grund für Abbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> Krankheitsprogression (75 % im MIRV-Arm und 70 % im IC-Chemo-Arm). <p>Die meisten abgebrochenen Patientinnen gingen in die Nachbeobachtungsphase (77 % im MIRV-Arm und 79 % im IC-Chemo-Arm) und auch in die Überlebens-Follow-up-Phase (59 % im MIRV-Arm und 52 % im IC-Chemo-Arm).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Fast die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe hat die Studie dauerhaft abgebrochen. Der Hauptgrund für den Abbruch der Studie war der Tod (39 % im MIRV-Arm und 42 % im IC-Chemo-Arm).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme der ersten Patientin der Studie: 02. März 2016 Ende der Studie: März 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studienende ist definiert als 1 Jahr nach der finalen Analyse des primären Endpunktes PFS.
a: nach CONSORT 2010.		

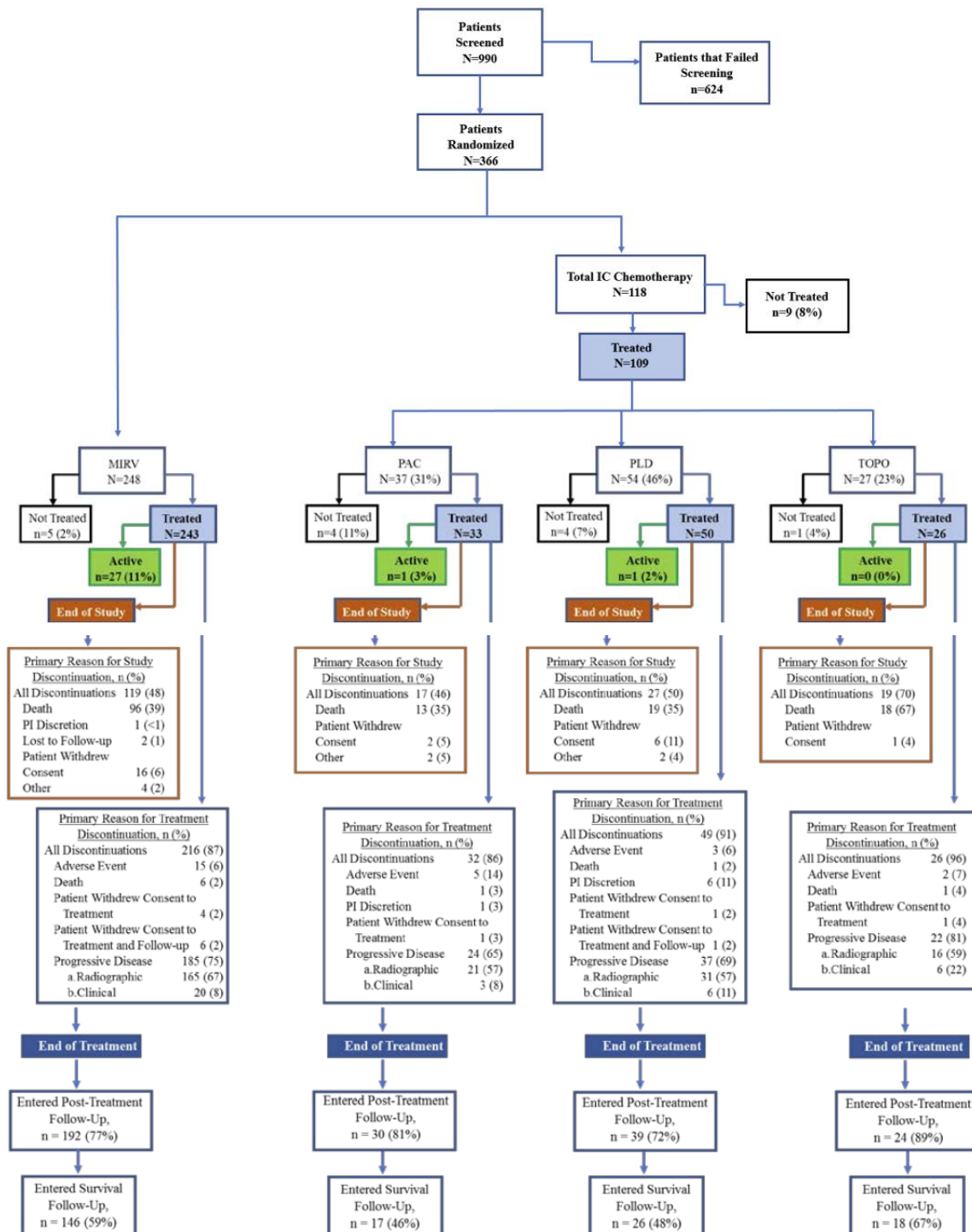


Abbildung 4-94: Patienten-Flow-Chart der Studie FORWARD 1

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MIRASOL

Studie: MIRASOL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol MIRASOL: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice of Chemotherapy in Platinum-Resistant, Advanced High-Grade Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancers With High Folate Receptor-Alpha Expression	A
Clinical Study Report	B
Statistical Analysis Plan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Abschnitt 5.3. Assignment of Patient Number

B: Abschnitt 1.0: Title Page

C: Abschnitt 4.2. Patient Disposition

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
zentrales Randomisierungssystem

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Zentrales Randomisierungssystem, offene Studie**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: 5.4. Blinding Methods

B: 9.3.4. Blinding

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: 5.4. Blinding Methods

B: 9.3.4. Blinding

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das Erfassen von Todesfällen unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Das Gesamtüberleben wird aufgrund seiner klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit als unverzerrt erachtet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüfarzte auch von einem verblindeten, unabhängigen Bewertungsgremium (Blinded Independent Review Committee, BICR) evaluiert. Somit wird beim PFS einer Verzerrung durch die Verwendung des BICR vorgebeugt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüferärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüferärzte auch von einem verblindeten, unabhängigen Bewertungsgremium (Blinded Independent Review Committee, BICR) evaluiert. Somit wird beim PFS einer Verzerrung durch die Verwendung des BICR vorgebeugt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: Gesamtansprechrates (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes Gesamtansprechen wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüfärzte aus von einem BICR evaluiert. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüfärzte aus von einem BICR evaluiert. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: EORTC QLQ-OV28 (Funktionsskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie MIRASOL um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Bei der Sicherheit ist aufgrund von objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FORWARD 1

Studie: FORWARD 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol FORWARD1: A Randomized, Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Adults with Folate Receptor α -positive Advanced Epithelial Ovarian Cancer, Primary Peritoneal Cancer or Primary Fallopian Tube Cancer	A
Clinical Study Report	B
Statistical Analysis Plan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A: Abschnitt 5.5. Assignment of Patient Number

B: Abschnitt 1.0: Title Page

C: Abschnitt 4.2. Patient Disposition

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Zentrales Randomisierungssystem

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Zentrales Randomisierungssystem, offene Studie**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: 5.6. Blinding

B: 9.4.5. Blinding

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A: 5.6. Blinding

B: 9.4.5. Blinding

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Das Erfassen von Todesfällen unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Das Gesamtüberleben wird aufgrund seiner klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit als unverzerrt erachtet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüfarzte auch von einem verblindeten, unabhängigen Bewertungsgremium (Blinded Independent Review Committee, BICR) evaluiert. Somit wird beim PFS einer Verzerrung durch die Verwendung des BICR vorgebeugt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüferärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Der auf einer radiologischen Bewertung basierende Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüferärzte auch von einem verblindeten, unabhängigen Bewertungsgremium (Blinded Independent Review Committee, BICR) evaluiert. Somit wird beim PFS einer Verzerrung durch die Verwendung des BICR vorgebeugt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: Gesamtansprechrates (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes Gesamtansprechen wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüfarzte aus von einem BICR evaluiert. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes Zeit bis zum Ansprechen wurde jedoch in beiden Studien neben der Auswertung durch die Prüfarzte aus von einem BICR evaluiert. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Endpunkt: EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: EORTC QLQ-OV28 (Funktionskalen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüferärzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet.

Endpunkt: Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich bei der Studie FORWARD 1 um eine randomisierte, offene, parallele, multizentrische klinische Studie. Somit waren Patientinnen, Prüfarzte und Studienpersonal über den gesamten Zeitraum nicht verblindet. Bei der Sicherheit ist aufgrund von objektiven und standardisierten Kriterien, die bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse Anwendung finden, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Für beide Studien ist für diesen Endpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Subgruppen-Analysen

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigelegt.

Anhang 4-H: Ergänzende Wirksamkeits-Endpunkte

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigefügt.

Anhang 4-I: Ergänzende SOC und PT

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigelegt.

Anhang 4-J: MIRASOL Datenschnitt vom 26.09.2024

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigefügt.