

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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: Mirvetuximab Soravtansin

Datum der Veröffentlichung: 17. März 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Fragestellung	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	9
2.3 Endpunkte	20
2.3.1 Mortalität	21
2.3.2 Morbidität	21
2.3.3 Lebensqualität	26
2.3.4 Sicherheit	26
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	28
2.4 Statistische Methoden	30
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	34
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	36
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	36
3.2 Mortalität	45
3.3 Morbidität	48
3.4 Lebensqualität	48
3.5 Sicherheit	49
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	78
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Mirvetuximab Soravtansin	78
4.2 Design und Methodik der Studie	79
4.2.1 Studie MIRASOL	80
4.2.2 Studie FORWARD 1	80
4.3 Mortalität	82
4.4 Morbidität	83
4.5 Lebensqualität	83
4.6 Sicherheit	83
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	87
Referenzen	90
Anhang	93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien MIRASOL und FORWARD 1	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie MIRASOL.....	18
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Studien MIRASOL und FORWARD 1	18
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien MIRASOL und FORWARD 1	20
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MIRASOL und FORWARD 1.....	29
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studien MIRASOL und FORWARD 1	34
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien MIRASOL und FORWARD 1.....	35
Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studien MIRASOL (Datenschnitt (DC) 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung	37
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024) und FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung (m(ITT)-Population)	39
Tabelle 11: Folgetherapien; Studie MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m(ITT)-Population)	44
Tabelle 12: Zeit bis zum Tod; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)ITT-Population.....	46
Tabelle 13: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE Zeit bis zum Ereignis; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheits-Population	50
Tabelle 14: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und bei mind. 10 Personen; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheitspopulation.....	51
Tabelle 15: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheitspopulation	68
Tabelle 16: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheitspopulation.....	73
Tabelle 17: UE von besonderem Interesse; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheitspopulation.....	76
Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 (Teilpopulation).....	88
Tabelle 19: Items der Skalen des EORTC QLQ-OV28 in der 1. validierten Version und der Studienverwendung (Studie MIRASOL).....	93
Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR); Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)ITT-Population..	94

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – Studie MIRASOL (ITT-Population).....	47
Abbildung 2:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)	47
Abbildung 3:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1	48
Abbildung 4:	Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – Studie MIRASOL (ITT-Population).....	96
Abbildung 5:	Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population).....	96
Abbildung 6:	Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1	97
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE – Studie MIRASOL (Sicherheitspopulation)	98
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE – Studie MIRASOL (Sicherheitspopulation)	98
Abbildung 9:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE – Studie MIRASOL (Sicherheitspopulation)	99
Abbildung 10:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Studie MIRASOL (Sicherheitspopulation)	99
Abbildung 11:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE – Studie FORWARD 1 (mSicherheitspopulation).....	100
Abbildung 12:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE – Studie FORWARD 1 (mSicherheitspopulation)	100
Abbildung 13:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE – Studie FORWARD 1 (mSicherheitspopulation).....	101
Abbildung 14:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Studie FORWARD 1 (mSicherheitspopulation)	101
Abbildung 15:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE – meta-analytische Poolung (Safety-Population)	102
Abbildung 16:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE – meta-analytische Poolung (Safety-Population)	102
Abbildung 17:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE – meta-analytische Poolung (Safety-Population)	103
Abbildung 18:	Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – meta-analytische Poolung (Safety-Population)	103
Abbildung 19:	Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“, Kaplan-Meier-Plot, Studie MIRASOL mit DC 26.09.2024.....	104

Abkürzungsverzeichnis

AIBW	Adjusted ideal body weight
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartat-Aminotransferase
BICR	Blinded Independent Central Review (verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium)
BRCA	Breast Cancer Gene
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CA-125	Cancer-Antigen 125
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	Complete Response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DC	Datenschnitt
DOR	Duration of response
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EOC	Epithelial ovarian cancer (epitheliales Ovarialkarzinom)
EORTC QLQ-C30	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire
EORTC QLQ-OV28	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer Module
EOt	End of Treatment
EPAR	European Public Assessment Report
EPO	Erythropoetin
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FOSI	8-Item-FACT-Ovarialsymptomindex-Fragebogen
FR α	Folatzeptor-alpha
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCIg	Gynecologic Cancer Intergroup
GI	Gastrointestinale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IC-Chemo	Investigator's choice of chemotherapy (Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe)
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IV	Intravenös
k. A.	Keine Angabe

KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan Meier
Log	Logarithmus
mAB	Monoklonale Antikörper
MCAR	Missing completely at random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MIRV	Mirvetuximab Soravtansin
mITT	Modified Intention to Treat
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht bewertbar
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
Pac	Paclitaxel
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen
PD	Progressive Erkrankung
PFS	Progressionsfreies Überleben
PFS2	Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PLD	Pegyliertes liposomales Doxorubicin
PR	Partial Response
PRO	Patient Reported Outcome
PS2+	Positive Staining 2+
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
RT	Strahlentherapie
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment emergent adverse events (behandlungsbedingte UE)
Topo	Topotecan
TTR	Time to Response
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentralnervensystem
5-HT3	5 Hydroxytryptamin-3-Rezeptor

Hintergrund

Mirvetuximab Soravtansin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mirvetuximab Soravtansin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Mirvetuximab Soravtansin in seiner Sitzung am 11. März 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 10. Dezember 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 17. März 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Mirvetuximab Soravtansin (ELAHERE®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [7]:

Erwachsene Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FR α)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben.

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 6 mg/kg angepasstes Idealkörpergewicht einmal alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion bis zur Progression der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
IMGN853-0416 (MIRASOL) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
IMGN853-0403 (FORWARD 1) ²⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

Zur Nutzenbewertung für Mirvetuximab Soravtansin herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Mirvetuximab Soravtansin [2,3,4,5]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [9]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie IMGN853-0416 MIRASOL [6,14,15,16,17,18] und IMGN853-0403 FORWARD 1 [6,11,12,13]
- Fachinformation zu Mirvetuximab Soravtansin [7]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Mirvetuximab Soravtansin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie IMGN853-0416 (MIRASOL) und der supportiven Studie IMGN853-0403 (FORWARD 1). Für die Nutzenbewertung wird aus der Studie FORWARD 1 die *post-hoc* für das Dossier definierte Studienpopulation (MITT, mSicherheitspopulation) herangezogen, die ausschließlich Personen mit FR α -high-Status des Tumors, definiert als Nachweis von ≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie (IHC), umfasst, um einen Zuschnitt der Studienpopulation auf das zugelassene Anwendungsgebiet zu erreichen. Die Studien und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Charakteristikum	Beschreibung der Studie MIRASOL	Beschreibung der Studie FORWARD 1
Design und Studienablauf	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie • MIRV vs. IC-Chemo • Patientinnen mit platinresistentem, <ul style="list-style-type: none"> ○ fortgeschrittenem high-grade EOC, ○ primärem Peritoneal- oder ○ Tubenkarzinom, deren Tumoren ein hohes Folatrezeptor-alpha-Niveau aufweisen <p>Vorbehandlung mit 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Randomisierung erfolgte stratifiziert im Verhältnis 1:1 nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 vs. 3) ○ IC-Chemo Paclitaxel (Pac) vs. pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD) vs. Topotecan (Topo) <p>Studienablauf</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screeningphase: bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation 2. Behandlungsphase: bis Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizitäten, Widerruf der Einwilligung, Tod oder Ende der Studie 3. Follow-up: Visite nach 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation 4. Ansprechen-/Überlebens-Follow-up: Alle 3 Monate bis zum Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Ende der Studie 	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> • randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie • MIRV vs. IC-Chemo • Patientinnen mit platinresistentem, <ul style="list-style-type: none"> ○ fortgeschrittenem EOC, ○ primärem Peritoneal- oder ○ Tubenkarzinom, deren Tumoren FRα-positiv sind (mittlere oder hohe Expression). <p>Vorbehandlung mit 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Randomisierung erfolgte stratifiziert im Verhältnis 2:1 nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 oder 2 vs. 3) ○ FRα-Niveau¹⁾ ($\geq 75\%$ Tumorfärbung bei $\geq 2+$ Intensität [hoch] vs. $\geq 50\%$ bis $< 75\%$ Tumorfärbung bei $> 2+$ Intensität [mittel]) ○ IC-Chemo (Pac, PLD oder Topo) <p>Studienablauf</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screeningphase: bis zu 28 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation 2. Behandlungsphase: bis Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizitäten, Widerruf der Einwilligung, Tod oder Ende der Studie 3. Follow-up: Visite nach 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation 4. Ansprechen-Follow-up: Personen, die die Studie aus anderen Gründen als Krankheitsprogression abgebrochen haben, nahmen alle 12 Wochen (± 3 Wochen) an Tumoruntersuchungen teil, bis ein Progress auftrat oder eine neue Antikrebstherapie gestartet wurde. 5. Überlebens-Follow-up: Alle 3 Monate (± 2 Wochen) für ein Jahr nach der letzten erhaltenen Dosis

Charakteristikum	Beschreibung der Studie MIRASOL	Beschreibung der Studie FORWARD 1
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen ≥ 18 Jahre • Bestätigte Diagnose eines: <ul style="list-style-type: none"> ○ high-grade serösen EOC ○ primären Peritoneal- oder ○ Tubenkarzinoms • Platinresistente Erkrankung <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen, die nur in der 1. Linie eine platinbasierte Therapie erhielten, mussten mindestens 4 Zyklen Platin, ein Ansprechen (CR oder PR) aufweisen und eine Krankheitsprogression zwischen 3 und 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis aufweisen. ○ Personen, die 2 oder 3 Linien einer Platintherapie erhalten hatten, mussten am oder innerhalb von 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis progressiv sein. Hinweis: Patientinnen, die während der Erstbehandlung platinrefraktär waren, wurden ausgeschlossen (siehe Ausschlusskriterien) • Radiologische Progression während oder nach der letzten Therapielinie • Archivierter Tumorgewebe-Block oder -Objektträger zur Bestätigung der FRα-Positivität mittels Immunhistochemie vorhanden oder Bereitschaft für neue Biopsie. • Der Tumor musste positiv hinsichtlich der FRα-Expression gewesen sein, die anhand des Ventana FOLR1 (FOLR12.1) CDx-Assays definiert wurde. • Mindestens eine Läsion, 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 ärztlichen Prüfpersonal radiologisch gemessen) 	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen ≥ 18 Jahre • pathologisch dokumentierter, definitiv diagnostizierter Tumor einer der folgenden Arten: <ul style="list-style-type: none"> ○ fortgeschrittenes EOC ○ primäres Peritoneal- oder ○ Tubenkarzinom • Platinresistentes Ovarialkarzinom (PROC)²⁾, definiert als Progression innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss von mindestens 4 Zyklen einer platinhaltigen Therapie. <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung der FRα-Positivität (≥ 50 % mit einer $\geq 2+$ Intensitätsfärbung) durch den Ventana-IHC-Test in einer archivierten oder frischen Biopsie-Tumorprobe. <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine Läsion, die anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren RECIST v1.1 der Definition einer messbaren Erkrankung entspricht.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie MIRASOL	Beschreibung der Studie FORWARD 1
	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 1 und höchstens 3 vorangegangene systemische Antitumor-Therapielinien und Eignung für eine Single-Agent-Therapie als nächste Therapielinie • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 oder 1 • Zeit seit der vorherigen Therapie: 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. • Die Patientinnen mussten sich von allen vorangegangenen therapiebedingten Toxizitäten stabilisiert oder erholt haben (Grad 1 oder Baselinewert). • Größere Operationen mussten mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis abgeschlossen sein und die Patientinnen mussten sich von den Nebenwirkungen der Operation erholt oder stabilisiert haben. • Adäquate hämatologische, Leber- und Nierenfunktionen, definiert anhand: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC ○ Thrombozytenzahl ○ Hämoglobin ○ Serumcreatinin ○ AST und ALT ○ Serumbilirubin ○ Serumalbumin <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 1 und höchstens 3 vorangegangene systemische Antitumor-Therapielinien und Eignung für eine Single-Agent-Therapie als nächste Therapielinie • Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 oder 1 • Zeit seit der vorherigen Therapie: Systemische antineoplastische Therapie: 5 Halbwertszeiten oder 4 Wochen, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist. Fokale Bestrahlung: mindestens 2 Wochen vor erster Dosis des Studienmedikaments. • Die Patientinnen mussten sich von allen therapiebedingten Toxizitäten stabilisiert oder erholt haben (Grad 1 oder Baseline). • Größere Operationen mussten 4 Wochen vor Tag 1 abgeschlossen worden sein. Die Patientinnen mussten sich vor der Studienbehandlung von den Nebenwirkungen erholt oder stabilisiert haben. • Adäquate hämatologische, Leber- und Nierenfunktionen, definiert anhand: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC ○ Thrombozytenzahl ○ Hämoglobin ○ Serumcreatinin oder 24-Stunden-Kreatinin-Clearance ○ AST und ALT ○ Serumbilirubin ○ Serumalbumin <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit klarzelliger, muzinöser Histologie, gemischter Histologie mit muzinöser Komponente, Sarkom, sarkomatöser Komponente oder low-grade Ovarialkarzinom.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie MIRASOL	Beschreibung der Studie FORWARD 1
	<ul style="list-style-type: none"> • Primär platin-refraktäre Erkrankung, definiert als Nichtansprechen oder Progression innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Dosis der platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie. • Vorangegangene Widefield-Strahlentherapie, die mindestens 20 % des Knochenmarks betraf • > Grad 1 periphere Neuropathie • Aktive oder chronische Hornhauterkrankungen, Hornhauttransplantationen in der Vorgeschichte oder 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. • Schwere Begleiterkrankung oder klinisch relevante aktive Infektion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktive Hepatitis B- oder C-Infektion (unabhängig von der Durchführung einer antiviralen Therapie) ○ HIV-Infektion ○ Aktive Zytomegalievirus-Infektion ○ Jede andere gleichzeitige Infektionskrankheit, die intravenöse (IV) Antibiotika innerhalb von 2 Wochen vor Beginn des Studienmedikaments erforderte. Hinweis: Ein Test beim Screening war für die oben genannten Infektionen nicht erforderlich, es sei denn, dies war klinisch indiziert. • Multiple Sklerose oder eine andere demyelinisierende Erkrankung und/oder Lambert-Eaton-Syndrom (paraneoplastisches Syndrom) in der Vorgeschichte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primär platin-refraktäre Erkrankung, definiert als Patientinnen, die während oder innerhalb von 4 Wochen nach Abschluss der ersten platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten waren. • Vorangegangene Widefield-Strahlentherapie, die mindestens 20 % des Knochenmarks betraf • Unkontrollierte Blutgerinnungsstörungen oder unzureichende Gerinnungsparameter • Periphere Neuropathie > Grad 1 • 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. • Schwere Begleiterkrankung oder klinisch relevante aktive Infektion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aktive Hepatitis B- oder C-Infektion (unabhängig von der Durchführung einer antiviralen Therapie) ○ HIV-Infektion ○ Varizella-Zoster-Virus (Gürtelrose) ○ Aktive Zytomegalievirus-Infektion ○ Jede andere gleichzeitige Infektionskrankheit, die IV-Antibiotika innerhalb von 2 Wochen erforderte. • Vorgeschichte einer Multiplen Sklerose oder anderer demyelinisierender Erkrankungen und/oder Eaton-Lambert-Syndrom (paraneoplastisches Syndrom).

Charakteristikum	Beschreibung der Studie MIRASOL	Beschreibung der Studie FORWARD 1
	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Herzerkrankung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt ≤ 6 Monate vor der ersten Dosis ○ Instabile Angina pectoris ○ Unkontrollierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association > Klasse II) ○ Unkontrollierte Hypertonie ≥ Grad 3 (nach CTCAE) ○ Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen • Nur Patientinnen, die dem PLD-Stratum zugeordnet wurden: <ul style="list-style-type: none"> ○ linksventrikuläre Ejektionsfraktion unterhalb der institutionellen Grenze des Normalwerts • Hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung. • Leberzirrhose in der Vorgeschichte (Child-Pugh-Stadium B oder C). • Frühere klinische Diagnose einer nichtinfektiösen interstitiellen Lungenerkrankung, einschließlich nichtinfektiöser Pneumonitis. • Erforderliche Einnahme von folathaltigen Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. bei Folatmangel). • Unbehandelte oder symptomatische Zentralnervensystem (ZNS)-Metastasen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Herzerkrankungen, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt ≤ 6 Monate ○ Instabile Angina pectoris ○ Unkontrollierte Herzinsuffizienz (New York Heart Association > Klasse II) ○ Unkontrollierte Hypertonie ≥ Grad 3 (nach CTCAE) ○ Erhalten Patientinnen, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden, das Chemotherapeutikum PLD, wird mittels Echokardiographie oder Multigated Acquisition gemessen, ob der Wert unter der institutionellen Grenze des Normalwerts liegt ○ vorangegangene hypertensive Krise oder hypertensive Enzephalopathie ○ Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen ○ Klinisch signifikante Gefäßerkrankung (z. B. Aortenaneurysma oder Präparationsaneurysma) ○ Schwere Aortenstenose ○ Klinisch signifikante periphere Gefäßerkrankung ○ Herztoxizität ≥ Grad 3 nach vorheriger Chemotherapie ○ Korrigiertes QT-Intervall (QTc) > 470 ms mittels Elektrokardiogramms (EKG) während des Screenings • Vorgeschichte von neurologischen Erkrankungen oder gleichzeitigen neurologischen Erkrankungen, die die Bewertung der durch die Behandlung hervorgerufenen Neuropathie verfälschen würde. • Vorangegangener hämorrhagischer oder ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate. • Vorgeschichte von zirrhotischer Lebererkrankung. • Frühere klinische Diagnose einer nicht-infektiösen interstitiellen Lungenerkrankung, einschließlich nichtinfektiöser Pneumonitis.

Charakteristikum	Beschreibung der Studie MIRASOL	Beschreibung der Studie FORWARD 1
	<ul style="list-style-type: none"> Andere maligne Erkrankungen innerhalb von 3 Jahren vor der Randomisierung. 	<ul style="list-style-type: none"> Erforderliche Einnahme von folathaltigen Nahrungsergänzungsmitteln (z. B. Folatmangel). Unbehandelte Erkrankung des ZNS oder symptomatische ZNS-Metastasen. Vorgeschichte anderer klinisch aktiver Malignome innerhalb von 3 Jahren nach der Aufnahme.
Intervention und Zahl der Patientinnen	Gescreent gesamt: N = 2.307 ³⁾ Randomisiert/Eingeschlossen: N = 453 Intervention: N = 227 Kontrolle: N = 226	Gescreent gesamt: N = 990 ⁴⁾ Randomisiert/Eingeschlossen: N = 366 Intervention: N = 248 Kontrolle: N = 118 Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pU eine Biomarker-Teilpopulation ¹⁾ Intervention: N = 82 Kontrolle: N = 34
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 136 Studienzentren mit Einschlüssen (USA, Australien, Belgien, Bulgarien, China, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Kanada, Südkorea, Niederlande, Polen, Portugal, Russland, Serbien, Spanien, Taiwan, Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> Erste Patientin, erste Visite: 03. Februar 2020 Letzte Patientin randomisiert: 03. August 2022 letzte Patientin, letzte Visite: 22. August 2024 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> Futilitätsanalyse bei mind. 110 PFS-Ereignissen am 31.01.2022 (geplant) 1. Datenschnitt bei 330 PFS-Ereignissen am 06.03.2023 (geplant) 2. Datenschnitt: 27.10.2023 (durch EMA veranlasst) 	<p>Studienzentren 101 Studienzentren mit Einschlüssen (USA (39), Kanada (8), Belgien (1), Tschechien (1), Frankreich (9), Irland (3), Italien (9), Serbien (1), Spanien (14), Ukraine (2), Vereinigtes Königreich (11), Russland (3))</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> Erste Patientin, erste Visite: 02. März 2016⁵⁾ Erste Patientin in Phase III eingeschlossen: 24. Januar 2017 letzte Patientin, letzte Visite: k. A. Studienende: März 2020 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> Futilitätsanalyse für PFS bei 80 Ereignissen am 15.03.2018 (geplant) 1. und finaler Datenschnitt nach 236 PFS-Ereignissen am 19. Februar 2019 (geplant)

Charakteristikum	Beschreibung der Studie MIRASOL	Beschreibung der Studie FORWARD 1
	<ul style="list-style-type: none"> • Finale OS-Analyse bei 300 Todesereignissen (26.09.2024) (geplant) <p>Die Ergebnisse des erst kürzlich durchgeführten finalen Datenschnittes sind Gegenstand der Nutzenbewertung (26.09.2024).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Studienende ein Jahr nach dem 1. Datenschnitt am 18. März 2020 (geplant) <p>Dieser finale Datenschnitt vom 18. März 2020 ist Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung und war zulassungsrelevant.</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt PFS als Zeit zwischen Randomisierung und PD oder Tod (bewertet durch Prüfarzt/Prüfärztin)</p> <p>Sekundäre Endpunkte <u>Key-sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (Objective Response Rate; ORR) • Gesamtüberleben (Overall Survival; OS) • Primäre PRO-Bewertung, definiert als die Anzahl der Patientinnen, die in Woche 8 oder Woche 9 eine absolute Verbesserung von mindestens 15 Punkten auf der Abdominal/Gastrointestinal (GI)-Skala des EORTC QLQ-OV28 haben. <p><u>Zusätzliche sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit • Dauer des Ansprechens (DOR) • CA-125-Ansprechrates gemäß den Kriterien der Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) von CA-125 • Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie (Second Progression-Free Survival; PFS2) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30/OV-28, EQ-5D-5L und PGIS 	<p>Primärer Endpunkt PFS als Zeit zwischen Randomisierung und PD oder Tod (bewertet durch das verblindete unabhängige Bewertungsgremium (Blinded Independent Central Review; BICR))</p> <p>Sekundäre Endpunkte <u>Key-sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR per RECIST-1.1-Kriterien (basierend auf BICR-Bewertungen) • OS • Primäre PRO-Bewertung, definiert als die Anzahl der Patientinnen, die in Woche 8 oder Woche 9 eine absolute Verbesserung von mindestens 15 Punkten (15 %) auf der Abdominal-/GI-Skala des EORTC QLQ-OV28 (Items 31–36) haben. <p><u>Zusätzliche sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit • Zeit bis zur Verbesserung (PFS (Prüfarztbewertet) und DOR (Zeit von CR/PR bis PD)) • CA-125-Ansprechrates gemäß den CA-125-GCIg-Kriterien • PRO: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, EuroQol EQ-5D-5L und 8-Item-FACT-Ovarialsymptomindex-Fragebogen (FOSI) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS2 (bewertet durch Prüfarzt/Prüfärztin)

- ¹⁾ Bei der relevanten Biomarker-Population handelt es sich um eine post-hoc durchgeführte Reklassifikation (FR α -Expressionsniveau gemäß der PS2+Scoring-Methode). Hierbei handelt es sich um die Population, bei denen > 75 % der lebenden Tumorzellen eine Intensität von 2+ oder 3+ aufweisen. Laut Angaben des pU erfolgte das Rescoring unter Verwendung digitaler Tumorbilder, die innerhalb der Studie FORWARD 1 vor der Randomisierung erstellt wurden, auf Basis der PS2+-Bewertungsmethode durch eine/n unabhängige/n Pathologen/in, der/die für die Behandlungszuweisung verblindet war. Es erfolgte eine Publikation der Daten auf einer internationalen Konferenz.
- ²⁾ Umfasst laut Angaben im Dossier platinresistentes epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkrebs und primäres Peritonealkarzinom.
- ³⁾ 71 % der Screenfailures waren Nichterfüllen der Ein-/Ausschlussgründe.
- ⁴⁾ 624 Screenfailures. Angaben zu den Gründen konnten nicht identifiziert werden.
- ⁵⁾ In die Phase-II Studie FORWARD 1 (Untersuchung der beiden Dosierungsschemata von MIRV (3-wöchentlich [Q3W] und 4-wöchentlich [Q4W])).

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; CA-125: Cancer-Antigen 125; CR: complete response; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; DOR: Duration of response; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EOC: epitheliales Ovarialkarzinom; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-OV28: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer Module; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FR α : Folatrezeptor-alpha; FOSI: 8-Item-FACT-Ovarialsymptomindex-Fragebogen; IHC: Immunhistochemie; GI: Gastrointestinale; GCIG: Gynecologic Cancer Intergroup; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IV: intravenös; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; Pac: Paclitaxel; PD: progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie; PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin; Topo: Topotecan; PR: partial response; ORR: Objective Response Rate; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; OS: Overall Survival; PGIS: Patient Global Impression of Severity; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ZNS: Zentralnervensystem

Protokolländerungen

Für die Studie MIRASOL wurde eine Änderung des Originalprotokolls vom 10.10.2019 seit dem Einschluss der ersten Patientin am 03.02.2020 vorgenommen.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie MIRASOL

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2 vom 04.12.2020, (k. A. über die Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen)	<ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung der Definition hinsichtlich einer platinum-resistenten Erkrankung in den Ein- und Ausschlusskriterien. Definition der Wertung einer Progression in Abhängigkeit der Linie der Vortherapie. • Aufnahme des PGIS als patientenberichtetes Instrument. • Anpassung der Erhebungszeiträume von PRO in kürzere Abstände. In einer früheren Version war die Erhebung alle 8 bzw. 9 Wochen vorgesehen. In der Version 2 ist die Erhebung zu Beginn jedes Behandlungszyklus (alle 3 bis 4 Wochen) bis Woche 24 vorgesehen, danach alle 12 Wochen bis zu Krankheitsprogress oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie.

Abkürzungen: k. A.: keine Angaben; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient Reportet Outcome

Studie FORWARD 1

Die Studie FORWARD 1 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 (Phase I Dose-Escalation Study) wurde FORWARD 1 zu einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie umgestaltet. In die Phase III wurde die erste Patientin am 24.01.2017 eingeschlossen. Es wurden keine Protokolländerungen mit Relevanz für die Nutzenbewertung nach der substantiellen Änderung des Studienprotokolls zu einer Phase-III-Studie identifiziert.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in den Studien MIRASOL und FORWARD 1

MIRV	IC-Chemo ¹⁾
<p>MIRASOL und FORWARD 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 mg/kg angepasst an das adjusted ideal body weight (AIBW) • IV verabreicht einmal alle 3 Wochen <p>Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis die Patientinnen eine PD per RECIST v1.1 (erhoben durch Prüffärztin/Prüfarzt bei MIRASOL und durch BICR bei FORWARD 1), eine inakzeptable Toxizität erfahren haben oder ihr Einverständnis zurückgezogen haben, je nachdem, was zuerst eintrat, oder bis der Sponsor die Studie beendet hat.</p> <p>Prämedikation ²⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 325 bis 650 mg Paracetamol, 10 mg Dexamethason und 25 bis 50 mg Diphenhydramin (Anpassung durch das ärztliche Prüfpersonal möglich). • Antiemetisches Medikament (z. B. 5-HT3-Serotoninrezeptor-Antagonisten wie Palonosetron, Granisetron oder Ondansetron) 	<p>MIRASOL und FORWARD 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dosis der Chemotherapeutika wurde anhand der Körperoberfläche (BSA) berechnet. <p>Pac:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg/m² an den Tagen <u>1, 8, 15 und 22</u> eines <u>4-wöchigen Zyklus</u>; ODER <p>PLD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg/m² am <u>Tag 1</u> eines <u>4-wöchigen Zyklus</u>; ODER <p>Topo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 mg/m² an den <u>Tagen 1, 8 und 15</u> eines <u>4-wöchigen Zyklus</u>. Alternativ konnte Topotecan mit 1,25 mg/m² an den Tagen 1–5 eines 3-wöchigen Zyklus verabreicht werden. <p>Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis die Patientinnen eine PD per RECIST v1.1 (erhoben durch Prüfarzt/Prüffärztin bei MIRASOL und durch BICR bei FORWARD 1), eine unannehmbare Toxizität erfahren haben oder ihr Einverständnis</p>

MIRV	IC-Chemo¹⁾
<p>oder geeignete Alternativen) nach Ermessen des behandelnden ärztlichen Personals.</p> <p><i>Prophylaktische Anwendung von Kortikosteroid-Augentropfen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • verpflichtend • 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) <p><i>Benetzende Augentropfen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • tägliche Verwendung von konservierungsmittelfreien, benetzenden Augentropfen empfohlen 	<p>zurückgezogen haben, je nachdem, was zuerst eintrat, oder bis der Sponsor die Studie beendet hat.</p> <p>Prämedikation (MIRASOL und FORWARD 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prämedikation nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals oder gemäß institutioneller Richtlinien.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation (MIRASOL und FORWARD 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle nicht in der Studie enthaltenen Antikrebsmittel, einschließlich, aber nicht beschränkt auf antineoplastische Mittel, Biologika (nicht in FORWARD 1 genannt: monoklonale Antikörper (mAb) und Hormontherapie oder palliative Strahlentherapie (RT)) • Folat-haltige Nahrungsergänzungsmittel sollten während der Studie nicht eingenommen werden. • Antineoplastische Therapie: Jede nicht studienbezogene antineoplastische Therapie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf zytotoxische, immuntherapeutische und VEGF-gerichtete Therapie, ist während der Einnahme des Studienmedikaments verboten. <p><i>Abweichungen in FORWARD 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine palliative Strahlentherapie während der Studienbehandlung sollte vor der Durchführung mit dem Sponsor besprochen werden. Wenn Prüfarzt/Prüfärztin und Sponsor darin übereinstimmen, dass dies im besten Interesse der Patientin ist, kann eine palliative Strahlentherapie durchgeführt werden; die Patientin wird jedoch in der PFS-Analyse ab dem Zeitpunkt der Strahlentherapie zensiert. <p>Erlaubte Begleitmedikation (MIRASOL und FORWARD 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiemetische und antidiarrhoische Medikamente • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren: Patientinnen, die vor Studienbeginn rekombinantes EPO oder Darbepoetin-α erhalten, können weiterhin die Vorbehandlungsdosen weiternehmen • Antikoagulanzen • Medikamente zur Behandlung von Nebenwirkungen oder Krebsymptomen (z. B. gepackte rote Blutkörperchen und Schmerzmittel) sind erlaubt. Der prophylaktische Einsatz von Steroiden und/oder Antihistaminika wird in Betracht gezogen, wenn dies zur Linderung leichter bis mittelschwerer Infusionsreaktionen erforderlich ist. Darüber hinaus ist die Weitergabe von Medikamenten (nicht oben bereits genannt), welche zur Behandlung von Grunderkrankungen bei Studieneintritt verabreicht werden, einschließlich Antiemetika und Antidiarrhoika, erlaubt. 	

¹⁾ Die Dosierungen stimmen nicht mit den in der jeweiligen FI angegebenen Dosen überein. Laut Angaben des pU entsprechen sie jedoch der klinischen Praxis.

²⁾ FI-Konform

Abkürzungen: 5-HT3: 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor; AIBW: adjusted ideal body weight; BICR: verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; BSA: Körperoberfläche; EPO: Erythropoetin;; FI: Fachinformation; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; mAb: monoklonale Antikörper; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; Pac: Paclitaxel; PD: Progressive Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RT: Strahlentherapie; Topo: Topotecan; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	
		MIRASOL	FORWARD 1	MIRASOL	FORWARD 1
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja	Nein ²⁾	Nein ²⁾
Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie		Ergänzend	Ergänzend	Nein	Nein
Tumoransprechen (nach RECIST 1.1) ORR TTR		Ergänzend	Ergänzend	Nein	Nein
EQ-5D-VAS		Ja	Ja	Nein ³⁾	Nein ³⁾
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelitems)		Ja	Ergänzend	Nein ³⁾	Nein ⁴⁾
EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen)		Ja	Ergänzend	Nein ³⁾	Nein ⁴⁾
PGIS ⁵⁾		Ergänzend	-	Nein ⁶⁾	-
FOSI ⁷⁾		-	Ergänzend	-	Nein ⁴⁾
EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus)	Lebensqualität	Ja	Ergänzend	Nein ³⁾	Nein ⁴⁾
EORTC QLQ-OV28 (Funktionskalen)		Ja	Ergänzend	Nein ³⁾	Nein ⁴⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt in beiden Studien.

²⁾ Der Endpunkt wird als nicht patientenrelevant eingeschätzt und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse des PFS werden ergänzend im Anhang dargestellt.

³⁾ Die Rücklaufquoten belaufen sich schon zur ersten gemeinsamen Erhebung nach Baseline zu Woche 12 < 70 % (siehe Kapitel 2.4). Aus diesem Grund erfolgt keine Ergebnisdarstellung.

⁴⁾ Die Rücklaufquoten belaufen sich schon zur ersten, nicht aber gemeinsamen Erhebung nach Baseline zu Woche 8/9 auf < 70 % (siehe Kapitel 2.4). Aus diesem Grund erfolgt keine Ergebnisdarstellung.

⁵⁾ Lediglich in der Studie MIRASOL erhoben.

⁶⁾ Die Einführung des Instrumentes erfolgte mit dem Protokollamendment 2 (siehe Abschnitt 2.2. Protokolländerungen). Der Anteil fehlender Werte beträgt schon zu Baseline < 70 %. Weitere Ausführungen siehe Kapitel 2.3.2 PGIS.

⁷⁾ Lediglich in der Studie FORWARD 1 erhoben.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-OV28: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer Module; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FOSI: 8-Item-FACT-Ovarialsymptomindex-Fragebogen; PFS: Progressionsfreies Überleben; PFS2: Progressionsfreies Überleben nach Folgetherapie; ORR: Objective Response Rate; PGIS: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TTR: Time to Response; VAS: visuelle Analogskala

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, ob eine neue Antikrebstherapie begonnen wurde oder nicht. Überlebens-Follow-up fanden nach dem Behandlungsende alle 3 Monate (\pm 1 Monat) statt, bis der Tod eintritt, die Patientin „Lost-to Follow-up“ war oder ihre Zustimmung zur OS-Follow-up widerrief oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat. Diese Erhebungen konnten telefonisch durchgeführt werden. Bei Bedarf konnten in regelmäßigen Abständen zusätzliche Überlebensnachuntersuchungen per Telefon durchgeführt werden.

Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Analyse noch am Leben oder Lost to follow-up waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie noch lebten, zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der vorliegenden Operationalisierung in der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant bewertet. „Progressionsfreies Überleben“ wird als primärer Endpunkt der Studien MIRASOL und FORWARD 1 im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der radiologisch festgestellten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat.

In der Studie MIRASOL wurde dabei die prüfärztlich bewertete Progressive Erkrankung (PD) als primärer Endpunkt betrachtet. In der Studie FORWARD 1 war hingegen die Bewertung durch den verblindeten unabhängigen Prüfungsausschuss (BICR) der primäre Endpunkt. In

beiden Studien wurde jedoch sowohl die Bewertung durch den Prüfarzt / die Prüferin als auch die Bewertung mittels BICR erhoben.

Für das Dossier wertet der pU das Fortschreiten der Erkrankung basierend auf einer radiologischen Bewertung vom Prüfarzt/Prüferin („PFS gemäß Prüfarzt/Prüferin“) aus. Als ergänzende Analyse wurde das PFS von einem BICR evaluiert („PFS gemäß BICR“). Eine rein klinische Progression (unklare Operationalisierung) wird hingegen nicht als Progression gewertet.

Es wird eine radiologische Tumoruntersuchung mittels CT oder MRT von Brust, Unterleib und Becken durchgeführt. Bei Patientinnen, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression (PD) abbrechen, wurden die Tumoruntersuchungen bis zum Nachweis einer PD oder bis zum Beginn einer neuen Antikrebstherapie fortgeführt, je nachdem, was zuerst eintrat. Die gleiche Methode der Röntgenbeurteilung, die beim Screening verwendet wurde, musste auch bei allen folgenden Röntgenuntersuchungen verwendet werden.

Das Fortschreiten der Erkrankung wurde sowohl in der Studie MIRASOL als auch in der Studie FORWARD 1 anhand von RECIST 1.1 beurteilt [8].

Eine Zensurierung erfolgte zu folgenden Zeitpunkten:

- Neue Antikrebstherapie vor einer Krankheitsprogression oder Tod: **Datum der letzten radiologischen Beurteilung vor Beginn der neuen Krebstherapie**
- Keine Bewertung zu Baseline oder nach Baseline und nicht innerhalb von 105 Tagen nach der Randomisierung verstorben: **Datum der Randomisierung**
- Kein Tod oder keine Krankheitsprogression: **Datum der letzten radiologischen Bewertung**
- Krankheitsprogression oder Tod nach ≥ 2 verpassten radiologischen Bewertungen: **Datum der letzten angemessenen radiologischen Beurteilung, die keine PD zeigt**

In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 wurde zusätzlich das „progressionsfreie Überleben nach Folgetherapie“ (PFS2) operationalisiert, definiert als die Zeit von Randomisierung bis zur zweiten Krankheitsprogression oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Das Fortschreiten der Erkrankung für das PFS2 wurde basierend auf einer radiologischen oder klinischen Bewertung durch den Prüfarzt / die Prüferin festgestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es ist unklar, wie eine klinische Progression für das PFS2 definiert und gewertet wurde und wie sich diese von der radiologischen Progression unterscheidet. Es wird angenommen, dass es sich dabei um die Messung und den Nachweis des Tumormarkers CA-125 handelt. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das vom BICR bewertete PFS bevorzugt.

Patientenrelevanz

PFS bzw. PFS2 ist ein kombinierter Endpunkt aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“, wobei die Komponente „Tod“ im patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet ist. Die Feststellung der PD erfolgte nach den Responsekriterien RECIST 1.1 anhand bildgebender und laborparametrischer Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin spürbaren Symptomatik. Die Komponente „Krankheitsprogression“ wird daher als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und das PFS bzw. PFS2 als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Tumoransprechen

Die Endpunkte zum Tumoransprechen werden in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Folgende Operationalisierungen wurden für beide Studien für das Tumoransprechen vorgelegt:

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 [8] nach Baseline wurden als Non-Responder behandelt. Erhoben wurde die Gesamtansprechrates zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer objektiv dokumentierten Krankheitsprogression, dem Start einer neuen Krebstherapie oder dem Ausscheiden aus der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Zeit bis zum Tumoransprechen (TTR) ist definiert als die Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten beobachteten CR oder PR gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt / die Prüfarztin oder BICR (bei FORWARD 1 primäre Analyse) nach den RECIST-v1.1-Kriterien. TTR ist nur für Patientinnen definiert, die eine best overall response von CR oder PR haben.

Für Patientinnen mit CR oder PR wurde der Tumor mindestens 4 Wochen (28 Tage), nachdem die Kriterien des Ansprechens zuerst erfüllt wurden, erneut beurteilt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Endpunkte basieren auf radiologischen und laborparametrischen Befunden ohne Symptombefugnis. Sie werden daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

EQ-5D-5L VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund geringer Rücklaufzeiten (siehe Kapitel 2.4) nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 der European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) erhoben. Im Dossier wurde die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-5L VAS) dargestellt. Die EQ-5D-5L VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der Patientinnen ihren Gesundheitszustand einschätzen. Ein Wert von „0“ entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von „100“ dem denkbar besten Gesundheitszustand. In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 sollten die Fragebögen der patientenberichteten Endpunkte (PRO) während des Studienbesuchs vor jeglichen Prozeduren zu Beginn der Visite von den Patientinnen selbst ausgefüllt werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-5L-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund geringer Rücklaufzeiten (siehe Kapitel 2.4) nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität wurde in beiden Studien der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erhoben. Der „Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire“ (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei an Krebs erkrankten Personen. Der Fragebogen gliedert sich in:

- 5 Funktionsskalen
 - Körperliche Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - Emotionale Funktion (4 Items)
 - Kognitive Funktion (2 Items)
 - Soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ (2 Items)

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet, der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und die anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand /Lebensqualität“ bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik. In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 sollten die Fragebögen der patientenberichteten Endpunkte (PRO) während des Studienbesuchs vor jeglichen Prozeduren zu Beginn der Visite ausgefüllt werden. Der pU ordnet für die vorliegende Nutzenbewertung die Funktionsskalen sowie die globale Skala der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zu und die Symptomskalen der Endpunktkategorie „Morbidity“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Unklar ist, welche Version des Fragebogens zum Einsatz kam. Die in der Referenz von Aaronson et al. 1993 [1] eingesetzte Version ist die Version 1.0.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von Symptomen bei an Krebs erkrankten Personen.

EORTC QLQ-OV28 (Symptomskalen)

Der Endpunkt „EORTC QLQ-OV28“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund geringer Rücklaufzeiten (siehe Kapitel 2.4) nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der EORTC QLQ-OV28 ist ein krankheitsspezifisches, patientenberichtetes Modul des QLQ-C30, welches für Patientinnen mit lokalem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom entwickelt wurde, die eine chirurgische Behandlung mit oder ohne Chemotherapie erhalten [10]. Der EORTC QLQ-OV28 ist ein Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 und umfasst 28 Items.

Der eingesetzte Fragebogen und ein Scoring Guide konnten identifiziert werden [10]. Der pU zieht in seinem Dossier die validierte Version des Fragebogens heran, wertet die Skalen zwar präspezifiziert, jedoch abweichend von dem allgemeinen Scoring Manual der EORTC von 2001 [10] aus, das auf der Webseite der EORTC verfügbar ist. Im Anhang sind die Unterschiede tabellarisch gelistet.

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 4 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 Symptomskalen auf ein ungünstigeres Patientenergebnis hinweist. Weitere Abweichungen ergeben sich bezüglich der Interpretationsrichtung der Funktionsskalen (revers skaliert).

Der primäre PRO-Endpunkt der Studien MIRASOL und FORWARD 1 war Anzahl der Patientinnen, die mindestens eine 15-prozentige (≥ 15 Punkte) absolute Verbesserung auf der QLQ-OV28-Subskala für abdominale/gastrointestinale Symptome (Punkte 31–36) bei der Bewertung in Woche 8/9 hatten. In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 sollten die Fragebögen der patientenberichteten Endpunkte (PRO) während des Studienbesuchs vor jeglichen Prozeduren zu Beginn der Visite ausgefüllt werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht gänzlich nachvollziehbar. Angaben zu den vorgenommenen Abweichungen der ursprünglich validierten Skalierung und Zuordnung finden sich in den Studienunterlagen, können jedoch nicht in Gänze nachvollzogen werden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „EORTC QLQ-OV28“ wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Beim EORTC QLQ-OV28 handelt es sich um ein validiertes Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 [10] zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und von Symptomen bei an lokalem oder fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erkrankten Personen, welches bereits in einem Vorverfahren akzeptiert wurde [19]. Einschränkungen in der Validität ergeben sich

aufgrund von Unklarheiten in der Itemzuordnung und Scoring. Es ist unklar, ob es durch eine abweichende Zuordnung der Items zu den Skalen zu einem relevanten Verlust an Informationen kommen kann, weshalb die Validität des Instruments in der vorliegenden Operationalisierung als unklar angesehen wird.

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Der Endpunkt PGIS, erhoben in der Studie MIRASOL, wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquoten bereits zu Baseline und den weiteren Studienvisiten in beiden Behandlungsarmen bei < 70 % lagen. Die Einführung des PGIS in der Studie MIRASOL erfolgte mit dem Protokollamendment 2 (siehe Abschnitt 2.2. Protokolländerungen). Personen, die unter den vorherigen Versionen des Studienprotokolls in die Studie eingeschlossen wurden, konnten diesen Fragebogen zu Baseline nicht ausfüllen. Es könnte daher davon ausgegangen werden, dass die Werte dieser Personen rein zufällig fehlen (missing completely at random [MCAR]). Es ist jedoch nicht bekannt, wie viele Studienteilnehmende ab Protokollamendment 2 in die Studie MIRASOL eingeschlossen wurden und wie hoch die Rücklaufquote bezogen auf diese Population ist. Zudem ist unklar, inwieweit die ab Protokollversion 2 eingeschlossenen Studienteilnehmenden repräsentativ für die gesamte Studienpopulation sind, da keine Baselinecharakteristika der ab Protokollversion 2 eingeschlossenen Patientengruppe dargelegt wurden.

8-Item-FACT-Ovarialsymptomindex-Fragebogen

Der Endpunkt 8-Item-FACT-Ovarialsymptomindex-Fragebogen (FOSI), erhoben in der Studie FORWARD 1, wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquoten bereits zur ersten Erhebung nach Baseline und den weiteren Studienvisiten in beiden Behandlungsarmen bei < 70 % lagen.

2.3.3 Lebensqualität

Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30

Die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 können aufgrund geringer Rücklaufquoten (siehe Kapitel 2.4) in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Beschreibung der Operationalisierung sowie Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel 2.3.2.

Lebensqualität mittels EORTC QLQ-OV28

Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-OV28 können aufgrund geringer Rücklaufquoten (siehe Kapitel 2.4) in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Beschreibung der Operationalisierung sowie Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel 2.3.2.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 war laut Studienprotokoll ein Unerwünschtes Ereignis (UE) 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. Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression stehen, wurden nicht als UE gewertet. Die Erhebung begann mit Unterschrift der Einverständniserklärung und endete 30 Tage nach letztmaliger Einnahme der Studienmedikation oder dem Start einer neuen Antikrebsbehandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. UE konnten durch Beobachtung oder Untersuchung der Patientin, Fragestellung oder Beschwerde sowie abnormale Laborwerte identifiziert werden. Die Erhebung von behandlungsbedingten Unerwünschten Ereignissen (Treatment emergent adverse events (TEAE)) begann mit der Einnahme der ersten Studiendosis und endete 30 Tage nach letztmaliger Einnahme der Studienmedikation oder dem Start einer neuen Antikrebsbehandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.

Der Schweregrad der UE wurde in der Studie MIRASOL mittels CTCAE-Kriterien Version 5.0 vom 27.11.2017 und in der Studie FORWARD 1 mittels CTCAE-Kriterien Version 4.03 erhoben. Im Studienbericht wurden die UE der Studie MIRASOL anhand der MedDRA-Version 24.0 und in der Studie FORWARD 1 anhand der MedDRA-Version 21.0 kodiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse definiert, die:

- zum Tode führen,
- unmittelbar lebensbedrohend waren,
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen,
- eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machen,
- eine andauernde oder bedeutende Behinderung oder substanzielle Störung der Fähigkeit, Alltagstätigkeiten auszuführen, verursachen,
- anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurden, d.h. die Patientin gefährdeten oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Vermeidung eines der oben genannten Vorfälle erforderlich machten.
- Nur FORWARD 1: Pneumonitis ist ein UESI; jedes Symptom oder Anzeichen, das möglicherweise auf eine Pneumonitis hindeutet, sollte umgehend als schwerwiegendes UE gemeldet werden.

Die Erhebung der SUE endete 30 Tage nach der letzten Studienvisite. SUE mussten innerhalb von 24 Stunden berichtet werden.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

MIRASOL:

Laut Angaben im Dossier wurden dem UESI „Pneumonitis“ folgende PT untergeordnet:

- „Interstitielle Lungenerkrankung“
- „Organisierende Pneumonie“
- „Pneumonitis“
- „Lungenfibrose“
- „Respiratorische Insuffizienz“

Präspezifiziert in den Studienunterlagen finden sich keine eindeutigen PT.

Laut Studienunterlagen werden außerdem folgende Gruppierungen von TEAE im Rahmen der gezielten Analyse der Sicherheit erstellt. Diese werden in der Nutzenbewertung unter UESI geführt:

- Augenbezogene TEAE
- Periphere Neuropathie-TEAE

Laut Angaben im Dossier entspricht das UESI „Augenerkrankungen“ der SOC „Augenerkrankungen“. Das UESI „Periphere Neuropathie“ enthält folgende PT: „Hypoästhesie“, „Periphere Neuropathie“, „Neurotoxizität“, „Parästhesie“, „Periphere

motorische Neuropathie“, „Periphere sensomotorische Neuropathie“, „Periphere sensorische Neuropathie“ und „Polyneuropathie“.

FORWARD 1:

Für die Studie FORWARD 1 wird die Pneumonitis als UESI präspezifiziert. Sie enthält den Neubeginn von Folgendem:

- „Lungenkonsolidierung“
- „Lungeninfiltrat“
- „Retikuläres Infiltrat“
- „Knotiges Infiltrat“
- „Retikulonoduläres Infiltrat“
- „Milchglasartiges Lungeninfiltrat“
- „Verstärkte interstitielle Markierungen“
- „Interstitielles Infiltrat“
- „Wabenförmiges Erscheinungsbild“

„Augenerkrankung“ und „Periphere Neuropathie“ waren im SAP neben der Pneumonitis als „fokussierte Sicherheitsanalysen“ aufgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass alle im Dossier unter den UESI der Studie MIRASOL genannten PT für „Augenerkrankung“ und „Periphere Neuropathie“ auch in der Studie FORWARD 1 enthalten sind.

Im Dossier des pU wurden keine Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE (UE, schwere UE und SUE) berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. UE, die mit einer Progression der Tumor-erkrankung in Verbindung standen, sollten nicht als ein UE gewertet werden. Da keine Auflistung typischer Progressionssymptome vorliegt, ist unklar, ob die Bewertung in den verschiedenen Zentren ähnlich erfolgte. Außerdem ist unklar, wie mit anderen erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgegangen wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass diese mit in die Erfassung der UE eingingen. Die Erfassung des UESI „Pneumonitis“ scheint nicht für beide Studien (MIRASOL und FORWARD 1) übereinstimmend zu erfolgen.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern als Teil der UE ist unklar. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Der pU legt jedoch keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Aufgrund der unterschiedlichen Zykluslängen und gewählten Erhebungszeitpunkte der verschiedenen patientenberichteten Endpunkte (PRO) je nach Studienmedikation ergeben sich Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten für die PRO zwischen den Studienarmen, innerhalb des Kontrollarms und zwischen den Studien MIRASOL und FORWARD 1.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie MIRASOL und FORWARD 1

Studiensite (Woche)	Screening	Zyklus 1 ¹⁾	Zyklus 2+ ¹⁾	EOT (± 7 Tage)	30 (± 14) Tage FU	Response /OS FU 3 (± 1) Monate
Endpunkt						
Gesamtüberleben		kontinuierlich				x ²⁾
PFS ³⁾	x ⁴⁾	Alle 6 (± 1) Wochen für die ersten 36 Wochen, dann alle 12 (± 3) Wochen		x	x	
PRO-Erhebungen (EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, -OV28) ⁵⁾	x	<u>MIRASOL⁶⁾</u> : Tag 1 jedes Zyklus bis Woche 24, dann alle 12 Wochen bis zur Dokumentation einer PD oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie <u>FORWARD 1</u> : EQ-5D-5L: jeweils Tag 1 eines Zyklus EORTC QLQ-C30 und -OV28: alle 8/9 Wochen ⁷⁾ bis zur Dokumentation einer PD		x		x
Unerwünschte Ereignisse	x	kontinuierlich				x ⁸⁾

¹⁾ Für die Studienmedikation MIRV oder Topo (einmal in 3 Wochen) entspricht ein Zyklus 3 Wochen. Die Verabreichung der Medikation erfolgte an Tag 1 für MIRV und für Topo an den Tagen 1–5. Für PLD und Pac sowie Topo (wöchentlich) entspricht ein Zyklus 4 Wochen. Für PLD erfolgt die Verabreichung der Medikation nur an Tag 1. Für Pac sowie Topo (wöchentlich) erfolgt die Verabreichung der Medikation an Tag 1, 8, 15 und 22.

²⁾ Überlebens-Follow-up fand alle 3 Monate (± 1 Monat) statt, bis die Patientin verstarb, „Lost-to Follow-up“ war oder ihre Zustimmung widerrief oder bis zum Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat. Diese Erhebungen konnten telefonisch durchgeführt werden. Zusätzlich sollte bei diesen Visiten der Beginn einer neuen Antikrebstherapie erhoben werden. Bei Bedarf konnten in regelmäßigen Abständen zusätzliche Follow-up durchgeführt werden.

³⁾ Radiografische Tumorevaluation: Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Innerhalb von 28 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1.

⁵⁾ PRO-Erhebung sollte zu Beginn der Visite erfolgen.

⁶⁾ Mit Protokollamendment 2 wurden die Erhebungszeiträume von PRO in kürzere Abstände geändert. In einer früheren Version war die Erhebung alle 8 bzw. 9 Wochen vorgesehen.

⁷⁾ Für MIRV und Topo mit 3-wöchigem Zyklus alle 9 Wochen und für Kontrolle (Pac, PLD, Topo) mit 4-wöchigem Zyklus alle 8 Wochen.

⁸⁾ Im Interventionsarm wurden alle okularen unerwünschten Ereignisse bis zur Auflösung, Stabilisierung oder Rückkehr zum Ausgangswert beobachtet. Dies galt nicht für den Vergleichsarm.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core Questionnaire; EORTC QLQ-OV28: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality of Life Questionnaire – Ovarian Cancer Module; EOT: End of Treatment; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FU: Follow up; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; OS: Overall Survival; Pac: Paclitaxel; PD: Progressive Erkrankung; PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patient Reportet Outcome; Topo: Topotecan

2.4 Statistische Methoden

Für die Studie MIRASOL liegen 3 SAP-Versionen vor. Relevante Änderungen der letzten SAP-Version 3 vom 14.02.2023 gegenüber der Version 2 vom 23.03.2020 lagen vor dem finalen Datenschnitt für die Studie MIRASOL vom 26.09.2024.

Für die Studie MIRASOL liegt zudem ein Clinical Outcome Assessment Statistical Analysis Plan V1.0 vom 07.02.2023 für die PRO-Instrumente der Studie vor.

Für die Studie FORWARD 1 liegen 4 SAP-Versionen vor. Relevante Änderungen der letzten SAP-Version 4 vom 16.07.2018 gegenüber der Interimsversion 3 vom 21.03.2018 lagen vor dem finalen Datenschnitt der Studie FORWARD 1 vom 18.03.2020.

Für die Studie FORWARD 1 findet sich kein separater SAP der PRO-Instrumente.

Analysepopulationen

MIRASOL

- ITT-Population: definiert als alle Patientinnen, die in die Studie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob die Patientinnen die Studienbehandlung (MIRV oder IC-Chemo) erhalten haben oder nicht.
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis MIRV oder IC-Chemo erhalten haben.

FORWARD 1

Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation von Personen, die nach einer Reklassifikation mittels P2S+-Färbung FR α -high sind ($\geq 75\%$ mit $\geq 2+$ Farbtintensität), dargestellt. Diese wird im Dossier als „relevante Biomarker-Population“ und hier im Folgenden als modifizierte ITT und Sicherheitspopulation (mITT/mSicherheits-Population) bezeichnet.

- mITT-Population: definiert als alle Patientinnen der Teilpopulation, die in die Studie randomisiert wurden, unabhängig davon, ob die Patientinnen die Studienbehandlung (MIRV oder IC-Chemo) erhalten haben oder nicht.
- mSicherheitspopulation: Alle randomisierten Patientinnen der Teilpopulation, die mindestens eine Dosis MIRV oder IC-Chemo erhalten haben.

Datenschnitte

MIRASOL

Geplant und durchgeführt wurden 2 Interimsanalysen (Futilitätsanalyse bei mind. 110 PFS-Ereignissen durchgeführt am 31.01.2022) und eine Interimsanalyse für das OS zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, wenn 330 PFS-Ereignisse aufgetreten waren (06.03.2023/ 1. Datenschnitt). Ein 2. Datenschnitt vom 27.10.2023 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch die EMA angefordert. Die finale Analyse war bei 300 Todesereignissen geplant. Diese wurde am 26.09.2024 durchgeführt (finaler Datenschnitt). Die Ergebnisse des erst kürzlich durchgeführten finalen Datenschnittes sind Gegenstand der Nutzenbewertung (26.09.2024).

FORWARD 1

Geplant und durchgeführt wurde eine Futilitätsanalyse für das PFS bei 80 Ereignissen (15.03.2018). Der 1. präspezifizierte Datenschnitt nach 236 PFS-Ereignissen wurde am 19. Februar 2019 durchgeführt und im Rahmen der Zulassung eingereicht. Das Studienende war

ein Jahr nach dem 1. Datenschnitt geplant. Dieser 2. und finale Datenschnitt vom 18. März 2020 ist Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung und war zulassungsrelevant.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Relevante a priori definierte Subgruppenanalysen waren:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- 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)

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Ergebnisse der Sicherheit waren deskriptiv geplant. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeit werden auch für die Sicherheit Time-to-event-Analysen berichtet.

PRO (EQ-5D-5L VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28)

In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 erfolgte die Verabreichung der Studienmedikation je nach Therapieregime in einem 3-wöchigen (MIRV, Topo) bzw. einem 4-wöchigen Zyklus (Pac, PLD, Topo). Für die Studie MIRASOL erfolgt die Erhebung bis Woche 24 immer zu Beginn jedes Zyklus und somit zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des Studienverlaufs. Ab Woche 24 erfolgt die Erhebung synchron alle 12 Wochen. Für die Studie FORWARD 1 erfolgt die Erhebung für den EQ-5D-5L VAS analog. Für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 hingegen erfolgt eine Erhebung bei einem 3-wöchigen Therapiezyklus alle 9 Wochen und bei einem 4-wöchigen Therapiezyklus alle 8 Wochen.

Der pU wendet für die Studie MIRASOL ein präspezifiziertes „Windowing“ an [14], welches für das Dossier auch für die Studie FORWARD 1 und die Meta-Analyse übernommen wurde. Durch das „Windowing“ werden Zeitpunkte zusammengefasst, z. B. Woche 3 und 4 und Woche 8 und 9. Insgesamt resultiert das Vorgehen bei der Erhebung in systematischen Unterschieden hinsichtlich der Häufigkeit der Erhebung. Dies wird im „Windowing“ dadurch ausgeglichen, dass einzelne Erhebungszeitpunkte des 3-wöchigen Therapieregimes nicht berücksichtigt werden. Innerhalb der gebildeten Zeitfenster erfolgt die Erhebung in einem Therapieregime systematisch früher bzw. später, was mit Verzerrungen einhergehen kann und daher als inadäquat eingeschätzt wird. Zum ersten gemeinsamen Erhebungszeitpunkt zu Woche 12 der Studie MIRASOL (für alle PRO-Instrumente) und für den EQ-5D-5L VAS der Studie FORWARD 1 liegen die Rückläufe bei < 70 % bezogen auf die ITT-Population. Für die Studie FORWARD 1 sind bei den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und -OV28 gemeinsame Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen durch eine Erhebung alle 8 Wochen bei 4-wöchigem Zyklus und alle 9 Wochen bei 3-wöchigem Zyklus nicht gegeben, weshalb der pU die Ergebnisse für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und -OV28 der Studie FORWARD 1 und die meta-analytische Zusammenfassung lediglich ergänzend berichtet. Die Rückläufe liegen bereits ab Woche 8/9 und somit der ersten, nicht aber gemeinsamen Erhebung nach Baseline für beide Instrumente bei < 70 %.

Für die Studie MIRASOL wurden kürzere Erhebungszeitpunkte für die PRO-Instrumente erst mit Protokollamendment 2 eingeführt (siehe Abschnitt 2.2. Protokolländerungen). Personen, die unter den vorherigen Versionen des Studienprotokolls in die Studie eingeschlossen wurden, wurden seltener erhoben. Es könnte daher davon ausgegangen werden, dass die Werte dieser Personen rein zufällig fehlen (missing completely at random [MCAR]). Es ist jedoch nicht bekannt, wie viele Studienteilnehmende ab Protokoll-Version 2 in die Studie MIRASOL eingeschlossen wurden und wie hoch die Rücklaufquote bezogen auf diese Population ist. Zudem ist unklar, inwieweit die ab Protokollversion 2 eingeschlossenen Studienteilnehmenden repräsentativ für die gesamte Studienpopulation sind, da keine Baselinecharakteristika der ab Protokollversion 2 eingeschlossenen Patientinnengruppe dargelegt wurden.

Meta-analytische Auswertungen der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Post hoc erfolgten meta-analytische Auswertungen der Studien MIRASOL und FORWARD 1. Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, welche generell auf eine unzureichende Vergleichbarkeit der Studie MIRASOL zur Studie FORWARD 1 schließen lassen und somit eine meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien per se ausschließen würden.

Leichte Unterschiede ergeben sich bei der Definition einer platinresistenten Erkrankung.

Unterschiede ergeben sich bei Personen mit nur einer Vortherapie. In der Studie MIRASOL mussten laut Definition Personen einen Progress zwischen 3 oder 6 Monaten nach dem Datum der letzten Platindosis aufweisen und bei der Studie FORWARD 1 konnte ein Progress bereits vor Monat 3 erfolgen. Refraktäre Patientinnen waren in beiden Studien ausgeschlossen, wobei für die Studie MIRASOL ein Nichtansprechen oder ein Progress innerhalb von 3 Monaten auf die platinbasierte Erstbehandlung und für die Studie FORWARD 1 innerhalb von 4 Wochen als solche gewertet wurden. Damit könnten in der Studie FORWARD 1 Patientinnen eingeschlossen worden sein, die nach der Definition in der Studie MIRASOL refraktär wären. Ob dies der Fall war, lässt sich den Studienunterlagen nicht entnehmen.

Bezüglich der Diagnosen sollten in der Studie MIRASOL „seröse high-grade“ EOC eingeschlossen werden sowie primäre Peritoneal- und Eileitertumore. In der Studie FORWARD 1 waren die Einschlussdiagnosen „fortgeschrittenes“ EOC sowie primäre Peritoneal- und Eileitertumore. Aus dem EPAR geht hervor, dass es sich bei einem epithelialen Ovarial-, primären Peritoneal- und Eileitertumor nicht um verschiedene Entitäten, sondern um ein Spektrum von Diagnosen, die ihren Ursprung im Müllerschen Gewebe haben, handelt. Die genaue Klassifikation von „fortgeschrittenem“ EOC in der Studie FORWARD 1 ist unklar. Aus den Baselinecharakteristika der vollumfänglichen Studienpopulation der Studie FORWARD 1 geht hervor, dass > 97 % der Studienteilnehmenden eine high-grade seröse Histologie aufweisen. Es wird daher nicht von größeren Unterschieden zwischen den Studien ausgegangen und in beiden Studien sowohl von einem fortgeschrittenen als auch einem high-grade serösen Histologietyp ausgegangen.

Ein nennenswerter Unterschied zwischen den Studien besteht ggf. bezüglich der Vortherapien. Hierbei fällt auf, dass die Personen der Studie MIRASOL stärker vortherapiert waren als die der Studie FORWARD 1 (3 Therapielinien MIRASOL: 46 % und 48 % und FORWARD 1: 35 % und 41 %). Ein Vergleich der Anzahl an Personen mit 1 oder 2 Vortherapien kann nicht vorgenommen werden, da hierzu keine separaten Häufigkeiten für die Studie FORWARD 1 vorliegen. Der Trend spiegelt sich jedoch auch in der vorherigen Exposition mit den Wirkstoffen Bevacizumab, PARP-Inhibitoren und Doxorubicin/PLD wider. Der Anteil der exponierten Personen mit diesen Wirkstoffen ist ca. 10–40 % höher in der Studie MIRASOL als in der Studie FORWARD 1 (siehe Tabelle 10).

Dennoch wird die Zusammenfassung der beiden Studien in Form einer Meta-Analyse als sachgerecht eingeschätzt.

Für die Auswertung der einstufigen Meta-Analyse wurde die statistische Methodik der Studie MIRASOL verwendet. Stratifizierungsvariablen wurden wie in der FORWARD-1-Studie verwendet, Gründe dafür sind nicht beschrieben („Anzahl vorheriger Therapien (1 oder 2 vs. 3)“ und „Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt“). Ergänzt wurden diese durch die Variable Ursprungsstudie (MIRASOL/FORWARD 1).

Der pU gibt an, eine Meta-Analyse auf Basis von individuellen Patientendaten (IPD) durchgeführt zu haben. Um die Heterogenität zwischen den Studien beurteilen zu können, wird in die entsprechenden Modelle der Interaktionsterm *Behandlung*Studie* eingefügt und der p-Wert dieser Interaktion berichtet. Der pU gibt an, eine Meta-Analyse mit festen Effekten verwendet zu haben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben

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 stratifizierten Log-Rank-Test und das KI des Medians basiert auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley). Die Schätzungen der Monatsraten des Gesamtüberlebens basieren auf einem KM-Schätzer. Als Stratifizierungsvariable wird: „Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt und Ursprungsstudie“ genannt.

Es werden in der Literatur [21] unterschiedliche Cox-Modelle für IPD-Meta-Analysen auch im festen Modell beschrieben. Da eine detaillierte Beschreibung des Modells fehlt, ist nicht eindeutig, welches Modell gewählt wurde, daher kann eine grundsätzlich ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der eher homogenen Effekte zwischen den beiden Studien (MIRASOL und FORWARD 1) wird aber davon ausgegangen, dass sich kein zu großer Unterschied zwischen den Modellen ergeben würde.

Für den Endpunkt Sicherheit

Die Auswertung erfolgt aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen mittels Ereigniszeitanalyse.

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 vs. IC-Chemo) mittels p-Wert wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. 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).

Bei nicht berechenbaren Hazard Ratios (keine Ereignisse in einem Arm) wurden RR mit einem Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Modell berechnet. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten ist eine Effektschätzung anhand des RR jedoch nicht sachgerecht, sodass auf die Darstellung verzichtet wird. Auch berücksichtigt der angewendete statistische Test (CMH) die unterschiedliche Beobachtungszeit nicht und ein anderer Test (z. B. Log-Rank-Test) erscheint hier geeigneter.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung Patientin	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
MIRASOL	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein	Ja ²⁾	Hoch
FORWARD 1	Ja	Ja	Nein ¹⁾	Nein ¹⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾	Hoch

¹⁾ „offenes Studiendesign“

²⁾ Im Vergleichsarm haben weniger Personen die Studienmedikation bis zu einem Progress erhalten als im Interventionsarm (MIRV: 76 % vs. IC-Chemo: 67 %). Dies könnte möglicherweise auf die fehlende Verblindung der Studie zurückzuführen sein, da Patientinnen des Vergleichsarms die Medikation häufiger aus anderen Gründen abgebrochen haben („Entscheidung Ärztin/Arzt“, „Entzug der Einverständniserklärung zur Behandlung und Follow-up“) als die des Interventionsarms (MIRV: 6 % vs. IC-Chemo: 16 %). Dies führt zusammen mit einem größeren Anteil nichtbehandelter Personen im Vergleichsarm (MIRV: 4 % vs. IC-Chemo: 8 %) zu einem größeren Anteil an Personen, die Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention und Nachbeobachtung hatten.

³⁾ Angaben zu Begleitmedikationen der Teilpopulation konnten nicht identifiziert werden, weshalb ein verzerrender Einfluss nicht ausgeschlossen werden kann.

⁴⁾ Protokollverletzungen werden für die Biomarker-relevante Teilpopulation nicht berichtet. Ein verzerrender Einfluss kann nicht ausgeschlossen werden.

⁵⁾ Im Vergleichsarm haben weniger Personen die Studienmedikation bis zu einem Progress erhalten als im Interventionsarm (MIRV: 77 % vs. IC-Chemo: 71 %). Dies könnte möglicherweise auf die fehlende Verblindung der Studie zurückzuführen sein, da Patientinnen des Vergleichsarms die Medikation häufiger aus anderen Gründen abgebrochen haben („Entscheidung Ärztin/Arzt“, „Entzug der Einverständniserklärung zur Behandlung und Follow-up“) als die des Interventionsarms (MIRV: 4 % vs. IC-Chemo: 15 %). Dies führt zusammen mit einem größeren Anteil nichtbehandelter Personen im Vergleichsarm (MIRV: 4 % vs. IC-Chemo: 6 %) zu einem größeren Anteil an Personen, die Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention und Nachbeobachtung hatten.

⁶⁾ Der FR α -Status war ein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung, wurde jedoch zum Zeitpunkt der Randomisierung anders bestimmt als zur Ableitung der Teilpopulation. Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der Teilpopulation kann nicht ausgeschlossen werden. Es liegen jedoch keine größeren Unterschiede in den gemessenen Baselinecharakteristika vor. Ausnahmen mit > 10 % Unterschied zeigen sich bei einer kürzeren „Zeit seit Erstdiagnose“ im Interventionsarm. Es liegen unvollständige Angaben z. B. zur medizinischen Vorgeschichte vor. Der Anteil an Personen, der aus der ITT in die Teilpopulation eingeschlossen wurde, war in beiden Armen annähernd gleich (MIRV: 33 %; IC-Chemo: 29 %).

Abkürzungen: FR α : Folatrezeptor-alpha; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Studie MIRASOL als auch für die Studie FORWARD 1 als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
MIRASOL					
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch ³⁾
Progressionsfreies Überleben (BICR)	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Nein	Ja ⁴⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
FORWARD 1					
Gesamtüberleben	Nein	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Progressionsfreies Überleben (BICR)	Nein	Ja ⁵⁾	Nein	Nein	Hoch ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Nein	Ja ^{4,5)}	Nein	Nein	Hoch ³⁾

¹⁾ Mortalität ist ein objektiv messbarer Endpunkt, es ergibt sich durch das offene Studiendesign kein erhöhtes Verzerrungspotential.

²⁾ Gemäß KM-Kurve erscheint der Anteil an frühen Zensierungen hoch.

³⁾ Das hohe Verzerrungspotential ergibt sich auch aus dem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene.

⁴⁾ (m)Sicherheitspopulation

⁵⁾ Für die Nutzenbewertung stellt der pU lediglich die Ergebnisse einer Teilpopulation dar (mITT). Dies sind N = 82 (33 % der ITT-Population) im Interventionsarm und N = 34 (29 % der ITT-Population) im Vergleichsarm.

Abkürzungen: BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; ITT: Intention to Treat; KM: Kaplan Meier; mITT: modified ITT; pU: pharmazeutischer Unternehmer

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In die Studie FORWARD 1 wurden ursprünglich in den Interventionsarm N = 248 Personen und in den Kontrollarm N = 118 Personen randomisiert. Aufgrund der Eingrenzung des Anwendungsgebietes auf Personen, deren Tumorproben FR α -high sind, basiert die Nutzenbewertung nicht auf der gesamten Studie FORWARD 1, sondern lediglich auf einer Teilpopulation (mITT) der Studie. Der Anteil an Personen, die aus der ITT in die mITT eingeschlossen wurden, war in beiden Armen annähernd gleich (MIRV: 33 %; IC-Chemo: 29 %).

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studien MIRASOL (Datenschnitt (DC) 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung

Studie Allgemeine Angaben	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309 ¹⁾	IC-Chemo N = 260 ¹⁾
(m)ITT-Population ²⁾ , n (%)	227 (100)	226 (100)	82 (100)	34 (100)	309 (100)	260 (100)
(m)Sicherheitspopulation ²⁾ , n (%)	218 (96)	207 (92)	79 (96)	32 (94)	297 (96)	239 (92)
Randomisiert, aber nicht behandelt, n (%)	9 (4) ³⁾	19 (8) ³⁾	3 (4) ⁴⁾	2 (6) ⁴⁾	12 (4)	21 (8)
Auswahl der Therapie nach ärztlicher Maßgabe, n (%)						
Paclitaxel	-	92 (40,7)	-	13 (38,2)	-	105 (40,4)
PLD	-	81 (35,8)	-	15 (44,1)	-	96 (36,9)
Topotecan	-	53 (23,5)	-	6 (17,7)	-	59 (22,7)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	227 (100)	226 (100)	79 (96) ⁵⁾	34 (100) ⁵⁾	306 (99)	260 (100)
Aufgrund von:						
UE	25 (11)	27 (12)	9 (11)	3 (9)	34 (11,0)	30 (11,5)
Krankheitsprogression	172 (76)	151 (67)	63 (77)	24 (71)	235 (76,1)	175 (67,3)
Entscheidung Ärztin/Arzt	6 (3)	10 (4)	2 (2)	4 (12)	8 (2,6)	14 (5,4)
Entzug der Einverständniserklärung zur Behandlung und zum Follow-up	3 (1)	15 (7)	-	-	3 (1)	15 (7)
Tod	3 (1)	1 (< 1)	2 (2)	1 (3)	5 (1,6)	2 (0,8)
Protokollverletzung	1 (< 1)	1 (< 1)	-	-	1 (< 1)	1 (< 1)
Entzug der Einverständniserklärung zur Behandlung	5 (2)	11 (5)	2 (2)	1 (3)	7 (2,3)	12 (4,6)
Andere	5 (2)	10 (4)	1 (1)	1 (3)	6 (1,9)	11 (4,2)
Studie beendet durch Sponsor	3 (1)	0	-	-	3 (1)	0
Abbruch der Studie, n (%)	227 (100)	226 (100)	79 (96)	34 (100)	228 (74)	214 (82)
Aufgrund von:						
UE	-	-	-	-	-	-
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (< 1)	1 (< 1)	23 (28)	6 (18)	24 (7,8)	7 (2,7)
Lost to Follow-up	5 (2)	2 (< 1)	1 (1)	1 (3)	6 (1,9)	3 (1,2)
Krankheitsprogression	-	-	-	-	-	-
Tod	161 (71)	177 (78)	51 (62)	25 (74)	212 (68,6)	202 (77,7)

Studie Allgemeine Angaben	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309 ¹⁾	IC-Chemo N = 260 ¹⁾
Protokollverletzung	-	-	-	-	-	-
Entzug der Einverständniserklärung	10 (4)	24 (11)	2 (2)	1 (3)	12 (3,9)	25 (9,6)
Andere	6 (3)	4 (2)	2 (2)	1 (3)	8 (2,6)	5 (1,9)
Dauer der Exposition in Monaten	n = 218	n = 207				
MW (SD)	7,0 (6,10)	4,1 (3,46)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Median (min; max)	5,0 (0,69; 36,4)	2,96 (0,46; 27,6)				
Anzahl der Behandlungszyklen, Median (min; max)	7 (1; 51)	3 (1; 30)	8,0 (1,0; 42,0)	3,5 (1,0; 16,0)	k. A. ⁶⁾	k. A. ⁶⁾
Dosisanpassungen, n (%)	133 (61)	122 (59)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Unterbrechung	116 (53,2)	101 (48,8)				
Erhöhung						
Reduktion ⁷⁾	76 (34,9)	51 (24,6)				
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95%-KI] ⁸⁾	31,1 [28,4; 33,9]	29,7 [28,6; 35,3]	24,0 [22,0; 25,3]	24,5 [18,3; n. a.]	28,2 [26,7; 30,2]	29,6 [27,1; 33,4]

¹⁾ Angaben stammen aus eigener Berechnung.

²⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

³⁾ Gründe: Erfüllung der Ausschlusskriterien zu Zyklus 1 / Tag 1, Nebenwirkungen der Vorbehandlung, Protokollabweichung, Entscheidung des ärztlichen Prüfungspersonals oder Abbruch von Behandlung und Follow-up.

⁴⁾ Gründe sind nicht berichtet.

⁵⁾ Zum Zeitpunkt des Datenschnittes waren noch 4 % (3 Personen) im Interventionsarm in Behandlung.

⁶⁾ Für die meta-analytische Poolung finden sich nur Angaben für den Datenschnitt vom 27.10.2023 im Median (min; max) im Interventionsarm mit 7 (1,0; 49,0) und im Vergleichsarm mit 3,0 (1,0; 23,0). Es wird davon ausgegangen, dass sich hier nur geringfügige Änderungen zum neueren Datenschnitt ergeben.

⁷⁾ Bei dem Großteil handelt es sich um Dosisreduktionen aufgrund von UE.

⁸⁾ Angaben fehlen. Es werden daher die Beobachtungszeiten für den Endpunkt Gesamtmortalität angegeben (KM-Schätzer mit invertiertem Ereignis- und Zensierungsstatus).

Abkürzungen: DC: Datenschnitt; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; KM: Kaplan Meier; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention to Treat; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024) und FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung (m(ITT)-Population)

Studie Charakterisierung der Studienpopulation	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse ¹⁾	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309	IC-Chemo N = 260
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	63,3 (9,85) 64 (32; 88)	62,3 (9,30) 62 (29; 87)	63,13 (9,42) 65 (42; 84)	60,35 (12,31) 62 (31; 81)	63,25 (9,72) 64 (32; 88)	62,01 (9,74) 62 (29; 87)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i> 18 bis 64 ≥ 65	120 (53) 107 (47)	134 (59) 92 (41)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Geschlecht, n (%)</i> Weiblich und im gebärfähigen Alter	227 (100) 3 (1)	226 (100) 8 (4)	82 (100) 0	34 (100) 0	309 (100) ²⁾ 3 (< 1)	260 (100) ²⁾ 8 (3,1)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> Kaukasisch Afro-Amerikanisch Ureinwohnerin Amerikas/Alaskas Asiatisch Andere Nicht berichtet	156 (69) 8 (4) 0 28 (12) 3 (1) 32 (14)	145 (64) 5 (2) 0 25 (11) 2 (< 1) 49 (22)	81 (99) 0 0 0 1 (1) 0	31 (91) 1 (3) 0 2 (6) 0 0	237 (77) 8 (3) 0 28 (9) 4 (1) 32 (10)	176 (68) 6 (2) 0 27 (10) 2 (1) 49 (19)
<i>Region, n (%)</i> Europa Nahe Osten Nordamerika Lateinamerika Asien/Pazifik	127 (56) 1 (< 1) 74 (33) - 25 (11)	123 (54) 8 (4) 69 (31) - 26 (12)	50 (61) - 32 (39) - 0	26 (76) - 8 (24) - 0	177 (57) 1 (< 1) 106 (34) - 25 (8)	149 (57) 8 (3) 77 (30) - 26 (10)
<i>Gewicht (kg)</i> MW (SD) Median (min; max)	n = 218 68,5 (15,3) 65 (39; 122,7)	n = 198 69,2 (15,7) 66,6 (39,1; 130,4)	n = 79 71,1 (17,1) 67 (40,5; 125)	n = 32 67,83 (13,33) 63,75 (49,2; 111)	n = 292 69,2 (15,9) 65,3 (39; 125)	n = 230 69,1 (15,4) 66 (39,1; 130,4)

Studie Charakterisierung der Studienpopulation	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse ¹⁾	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309	IC-Chemo N = 260
<i>Primärtumorstelle, n (%)</i>						
Epithelial ovarial	182 (80)	182 (81)	68 (84)	31 (91)	250 (81)	213 (82)
Eileiter	27 (12)	23 (10)	6 (7)	1 (3)	33 (11)	24 (9)
Primär peritoneal	16 (7)	20 (9)	7 (9)	2 (6)	23 (7)	22 (8)
Andere	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (1)	0 (0)	3 (1)	1 (0)
<i>FIGO-Stadium, n (%)</i>						
I	4 (2)	1 (0)	0	0	4 (1)	1 (0)
II	5 (2)	8 (4)	2 (2)	0	7 (2)	8 (3)
III	137 (60)	147 (65)	52 (63)	25 (74)	189 (61)	172 (66)
IV	76 (33)	65 (29)	27 (33)	9 (26)	103 (33)	74 (29)
Fehlend	5 (2)	5 (2)	1 (1)	0	6 (2)	5 (2)
<i>BRCA-Mutation, n (%)</i>						
Positiv	29 (13)	36 (16)	11 (13)	3 (9)	40 (13)	39 (15)
BRCA1	24 (11)	29 (13)	8 (10)	3 (9)	32 (10)	32 (12)
BRCA2	9 (4)	7 (3)	3 (4)	0	12 (4)	7 (3)
Negativ/unbekannt	198 (87)	190 (84)	71 (87)	31 (91)	269 (87)	221 (85)
<i>Zeit seit der Erstdiagnose bis zur Randomisierung (Monate)</i>						
n (%)	208 (92)	208 (92)	73 (89)	33 (97)	281 (91)	241 (93)
Mittelwert (SD)	33,4 (20,1)	34,9 (22,3)	27,3 (18,4)	34,0 (25,5)	31,8 (19,9)	34,8 (22,7)
Median (min; max)	28,5 (9,1; 164,2)	29,2 (8,7; 131,5)	23,9 (8,2; 128,1)	30,6 (7,2; 119,3)	27,2 (8,2; 164,2)	29,2 (7,2; 131,5)
<i>Vorherige Therapielinien, n (%)³⁾</i>						
1	29 (13)	34 (15)	k. A.	k. A.	n. b.	n. b.
2	90 (40)	88 (39)	k. A.	k. A.	n. b.	n. b.
1–2	119 (53)	122 (54)	53 (65) ⁴⁾	20 (59) ⁴⁾	137 (44)	118 (45)
3	108 (48)	104 (46)	29 (35)	14 (41)	137 (44)	118 (45)

Studie Charakterisierung der Studienpopulation	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse ¹⁾	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309	IC-Chemo N = 260
<i>Vorherige Exposition gegenüber, n (%)</i>						
Bevacizumab	138 (61)	143 (63)	41 (50)	18 (53)	179 (58)	161 (62)
PARP-Inhibitoren	124 (55)	127 (56)	13 (16)	4 (12)	137 (44)	131 (50)
Taxanen	227 (100)	224 (99)	77 (94)	34 (100)	304 (98)	258 (99)
Doxorubicin/PLD	130 (57)	133 (59)	35 (43)	12 (35)	165 (53)	145 (56)
Topotecan	1 (< 1)	2 (< 1)	0	0	1 (0)	2 (1)
<i>Platinfreies Intervall, n (%)</i>						
≤ 3 Monate	88 (39)	99 (44)	32 (39)	15 (44)	120 (39)	114 (44)
> 3 bis ≤ 6 Monate	138 (61)	124 (55)	46 (56)	17 (50)	184 (60)	141 (54)
> 6 Monate	1 (< 1)	3 (1)	4 (5)	2 (6)	5 (2)	5 (2)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>						
0	130 (57)	120 (53)	47 (57)	21 (62)	177 (57)	141 (54)
1	97 (43)	101 (45)	34 (41)	13 (38)	131 (42)	114 (44)
2	0	3 (1)	0	0	0 (0)	3 (1)
Fehlend	0	2 (< 1)	1 (1)	0	1 (0)	2 (1)
<i>FRα PS2+ Score (%)</i>			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MW (SD)	85,6 (8,97)	86,2 (8,54)				
Median (min; max)	85 (70; 100)	85 (75; 100)				
<i>Medical history (bei ≥ 20 % und für > Grad 3 bei ≥ 5 %), n (%)</i>			k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SOC						
PT						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	116 (51)	120 (53)				
> Grad 3	5 (2)	11 (5)				
Augenerkrankungen	107 (47)	116 (51)				
Katarakt	71 (31)	78 (35)				

Studie Charakterisierung der Studienpopulation	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse ¹⁾	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309	IC-Chemo N = 260
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	82 (36)	81 (36)				
Chirurgische und medizinische Eingriffe	81 (36)	86 (38)				
Erkrankungen des Nervensystems	80 (35)	76 (34)				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	26 (29)	71 (31)				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	51 (22)	35 (15)				
Endokrine Erkrankungen	30 (13)	45 (20)				
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (11)	48 (21)				

¹⁾ Die Angaben entstammen der meta-analytischen Poolung mit einem Datenschnitt der Studie MIRASOL vom 27.10.2023. Die Angaben werden für den finalen Datenschnitt als unverändert angenommen.

²⁾ Eigene Berechnung.

³⁾ Stratifizierungsvariable

⁴⁾ In der Studie FORWARD 1 wurden die vorherigen Therapielinien zusammengefasst erhoben für 1 und 2 vorherige Therapien sowie separat für 3 vorherige Therapielinien

Abkürzungen: BRCA: Breast Cancer Gene; DC: Datenschnitt; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique; FR α : Folatrezeptor-alpha; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerasen; PLD: pegyliertes liposomales Doxorubicin; PS2+: Positive Staining 2+; SD: Standardabweichung; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

Protokollverletzungen

Für die Studie MIRASOL wurden keine zusammenfassenden Häufigkeiten zu Protokollverletzungen vorgelegt. Der EPAR (Datenschnitt 06. März 2023 / für OS 27. Oktober 2023) schreibt dazu folgendes: „Protokollverletzungen waren häufig (79 % in MIRV, 77 % in IC-Chemo) und große Protokollverletzungen häufiger im Interventionsarm (58 % gegenüber 48 %). Fehler bei der IP-Dosierung/Verabreichung und bei der Prämedikation waren im Interventionsarm häufiger (21 % gegenüber 8 % bzw. 18 % gegenüber < 1 %). Große Protokollverletzungen betrafen „Labor oder Bewertung nicht durchgeführt“ (MIRV: 36 %, IC-Chemo: 28 %). Die häufigste Kategorie war dabei die fehlende Bewertung der Augensymptome/Augenuntersuchung. Da die Augentoxizität gut charakterisiert, geringgradig und im Allgemeinen reversibel ist, wurde dieses Problem nicht weiterverfolgt. Auch Protokollverletzungen bezüglich der Einverständniserklärung waren im Interventionsarm häufiger als im Vergleichsarm (11 % gegenüber 5 %).“ Es ergeben sich keine verzerrenden Aspekte aus den beschriebenen Protokollverletzungen des EPAR. Der verzerrende Einfluss der Protokollverletzungen des aktuellen Datenschnittes ist unklar.

Weder für die Teilpopulation der Studie FORWARD 1 noch für die meta-analytische Poolung konnten Angaben zu Protokollverletzungen identifiziert werden, weshalb ein verzerrender Einfluss für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt nicht ausgeschlossen werden kann.

Begleitmedikation

In der Studie MIRASOL erhielten nahezu alle Personen (218 (96 %)) im Interventionsarm und 199 (88 %) im Vergleichsarm eine Begleitmedikation. Anhand der in der Studie MIRASOL dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich Unterschiede >40 % hinsichtlich der eingesetzten Prämedikation im Interventionsarm [7]. Dies betrifft: „andere Analgetika und Antipyretika“, „systemische Kortikosteroide“, „Antihistaminika“ und „Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit“. Da diese Substanzen ein Teil des Therapiekonzeptes sind, wird eine verzerrende Auswirkung für die Bewertung des Zusatznutzens nicht angenommen.

Weder für die Teilpopulation der Studie FORWARD 1 noch für die meta-analytische Poolung konnten Angaben zur Begleitmedikation identifiziert werden. Ein verzerrender Einfluss kann nicht ausgeschlossen werden.

Folgetherapien

Tabelle 11: Folgetherapien; Studie MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m(ITT)-Population)

Studie Allgemeine Angaben	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309	IC-Chemo N = 260
Erhalt einer Antikrebs-Folgetherapie, n (%)	152 (67,0)	147 (65,0)	44 (53,7)	17 (50,0)	196 (63,4)	164 (63,1)
Anzahl an Folgetherapien, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
1						
2						
≥ 3						
Art der Folgetherapien (≥ 10 % oder mehr als 10 Personen), n (%) ¹⁾						
Taxane	80 (35,2)	59 (26,1)	12 (14,6)	4 (11,8)	92 (29,8)	63 (24,2)
Topo	20 (8,8)	24 (10,6)			20 (6,5)	24 (9,2)
Platinverbindungen	42 (18,5)	42 (18,6)	8 (9,8)	3 (8,8)	50 (16,2)	45 (17,3)
Anthrazykline	57 (25,1)	21 (9,3)	12 (14,6)	3 (8,8)	69 (22,3)	24 (9,2)
Chemotherapie (andere)	50 (22,0)	56 (24,8)	1 (1,2)	2 (5,9)	51 (16,5)	58 (22,3)
Gemcitabin	54 (23,8)	58 (25,7)	9 (11,0)	3 (8,8)	63 (20,4)	61 (23,5)
Bevacizumab	42 (18,5)	35(15,5)	-	-	42 (13,6)	35 (13,5)
VEGF-gerichtete Therapien ²⁾	-	-	11 (13,4)	2 (5,9)	11 (3,6)	2 (0,8)
Andere (einschließlich Studienpräparate)	22 (9,7)	24 (10,6)	4 (4,9)	6 (17,6)	26 (8,4)	30 (11,5)

¹⁾ Patientinnen können Kombinationen aus den genannten Therapien erhalten haben. Mehrfachantworten waren möglich.

²⁾ Einschließlich Bevacizumab

Abkürzungen: DC: Datenschnitt; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; Topo: Topotecan; mITT: modified Intention to Treat; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

3.2 Mortalität

Subgruppenanalysen mit dazugehörigen Interaktionsthermen wurden nicht für den in der Nutzenbewertung dargestellten finalen Datenschnitt der Studie MIRASOL und die meta-analytische Auswertung berichtet. Für die Studie FORWARD 1 zeigten sich keine signifikanten Interaktionsterme in den analysierten Subgruppen.

Tabelle 12: Zeit bis zum Tod; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)ITT-Population

Studie Gesamtüberleben	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309	IC-Chemo N = 260
Tod, n (%)	162 (71)	177 (78)	51 (62)	25 (74)	213 (69)	202 (78)
Zensierungen, n (%)						
Lebend	65 (29)	49 (22)	29 (35)	8 (24)	94 (30)	57 (22)
Lost-to Follow-up	-	-	2 (2)	1 (3)	2 (1)	1 (0,4)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95%-KI] ¹⁾	31,1 [28,4; 33,9]	29,7 [28,6; 35,3]	24,0 [22,0; 25,3]	24,5 [18,3; n. a.]	28,2 [26,7; 30,2]	29,6 [27,1; 33,4]
Mediane Überlebenszeit, Monate [95%-KI] ²⁾	16,9 [14,36; 19,8]	13,3 [11,4; 15,42]	16,43 [12,42; 20,50]	11,40 [6,11; 18,10]	16,5 [14,7; 19,1]	13,3 [11,4; 15,1]
HR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ p-Wert Interaktionstest Behandlung*Studie für Meta-Analyse	0,67 [0,54; 0,84] 0,0004		0,66 [0,40; 1,08] 0,10		0,67 [0,55; 0,82] 0,0001 k. A. ⁴⁾	
Überlebenswahrscheinlichkeit, KM- Schätzer, % [95%-KI]						
zu 6 Monaten	83,8 [78,1; 88,1]	78,2 [71,8; 83,1]	81,0 [70,5; 88,1]	69,7 [51,0; 82,4]	83,0 [78,2; 86,9]	77,0 [71,1; 81,9]
zu 12 Monaten	64,8 [58,0; 70,8]	56,0 [48,8; 62,6]	61,9 [50,3; 71,6]	48,5 [30,8; 64,1]	64,0 [58,2; 69,2]	55,0 [48,4; 61,1]
zu 21 Monaten	39,1 [32,5; 45,7]	25,6 [19,7; 31,9]	38,2 [27,4; 48,9]	28,4 [14,0; 44,8]	38,8 [33,2; 44,5]	25,8 [20,2; 31,7]

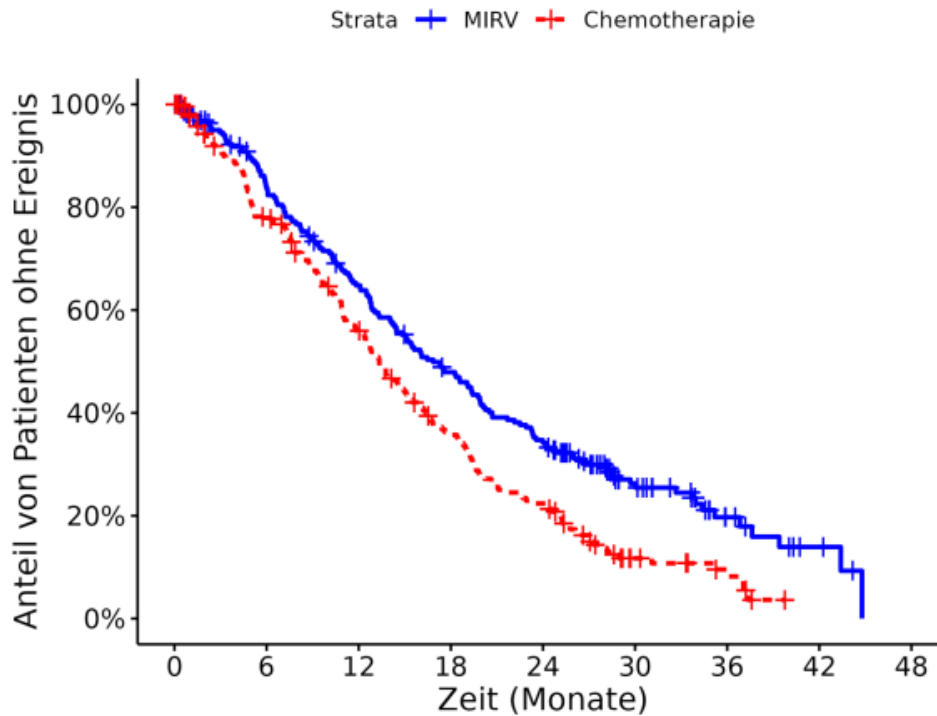
¹⁾ KM-Schätzer mit invertiertem Ereignis- und Zensierungsstatus (Reverse Kaplan-Meier-Methode).

²⁾ KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

³⁾ HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie für die Meta-Analyse Ursprungsstudie) als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test.

⁴⁾ Der Interaktionstest Behandlung*Studie wurde nicht für die Meta-Analyse mit Daten des finalen Datenschnittes der Studie MIRASOL berichtet. Der p-Wert aus den Daten der Studie MIRASOL mit einem Datenschnitt vom 27.10.2023 beträgt: p = 0,92.

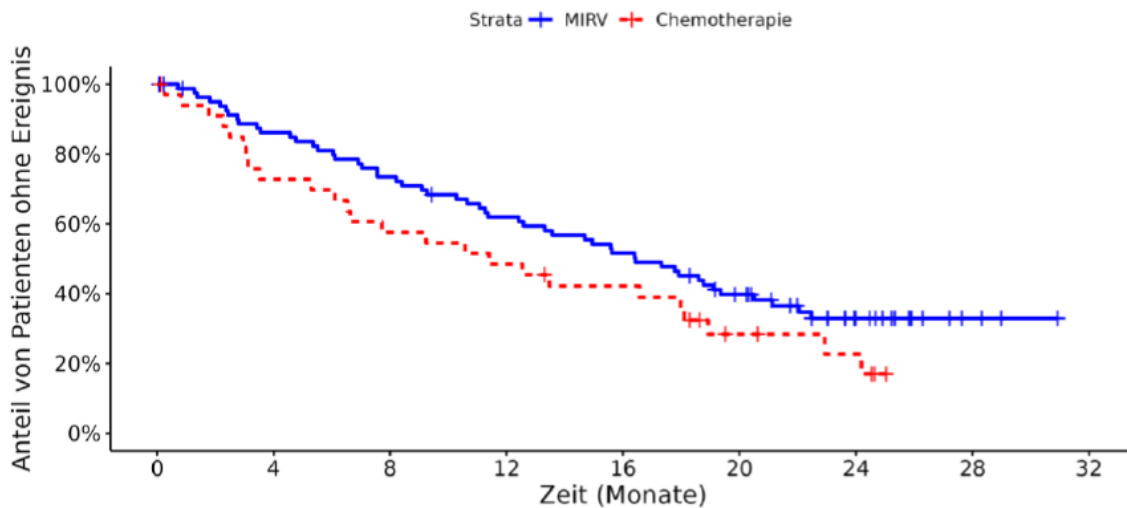
Abkürzungen: DC: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; mITT: modified Intention to Treat; n. a.: nicht anwendbar



Patienten unter Risiko

MIRV	227	178	135	98	70	33	12	4	0
Chemotherapie	226	159	110	67	42	13	7	0	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – Studie MIRASOL (ITT-Population)



Patienten unter Risiko

MIRV	82	68	58	48	40	28	13	3	0
Chemotherapie	34	24	19	16	13	6	4	0	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

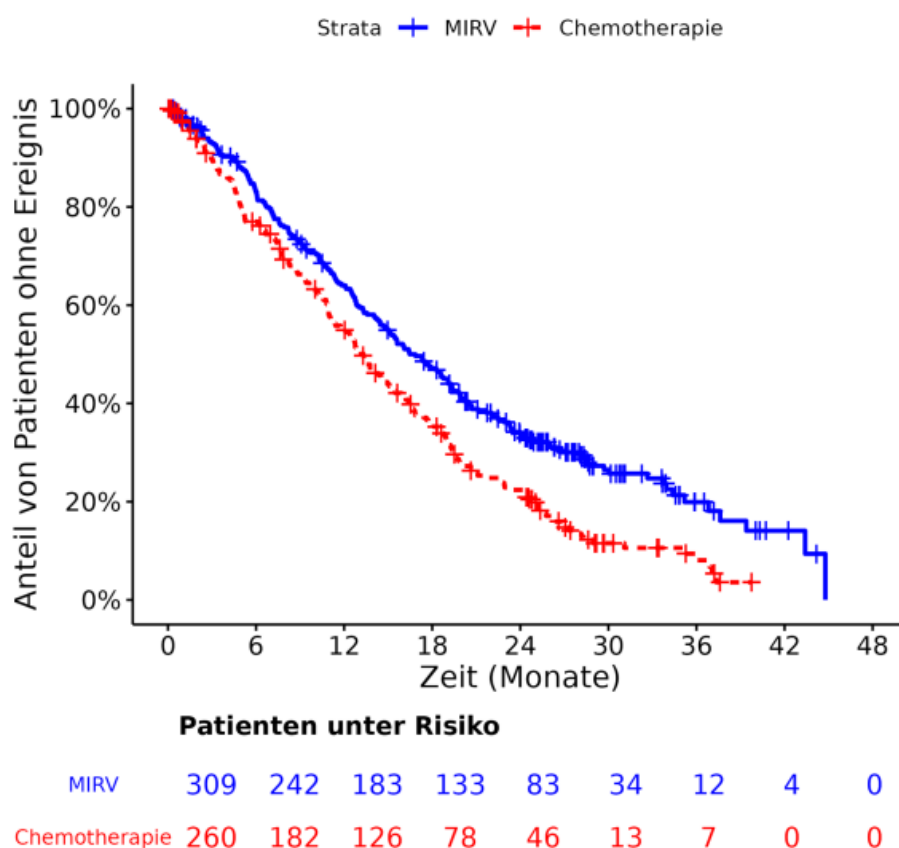


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Tod – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1

3.3 Morbidität

EQ-5D VAS/EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-OV28

Die Endpunkte „EQ-5D VAS“, „EORTC QLQ-C30“ und „EORTC QLQ-OV28“ werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Rücklaufquoten bereits zur ersten gemeinsamen Erhebung nach Baseline (Woche 12) und zu den weiteren Studienvisiten in beiden Behandlungsarmen bei < 70 % lagen (siehe Abschnitt 2.4).

Für die Studie FORWARD 1 bei den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und -OV28 sind gemeinsame Erhebungszeitpunkte zwischen den Studienarmen durch eine Erhebung alle 8 Wochen bei 4-wöchigem Zyklus und alle 9 Wochen bei 3-wöchigem Zyklus nicht gegeben, weshalb der pU die Ergebnisse für die Instrumente EORTC QLQ-C30 und -OV28 der Studie FORWARD 1 und die meta-analytische Zusammenfassung lediglich ergänzend berichtet. Die Rückläufe liegen bereits ab Woche 8/9 und somit der ersten, nicht aber gemeinsamen Erhebung nach Baseline für beide Instrumente bei < 70 %.

3.4 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30/EORTC QLQ-OV28

Siehe entsprechende Ausführungen unter Kapitel 3.3 Morbidität.

3.5 Sicherheit

Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer für Sicherheitsendpunkte vor. Da jedoch die Behandlungsdauer unterschiedlich war und eine Beobachtung der Sicherheitsendpunkte bis 30 Tage nach Ende der Behandlung erfolgte, ist von einer relevant unterschiedlichen Beobachtungsdauer für Sicherheitsendpunkte auszugehen.

Für die Studie MIRASOL bestehen deutliche Unterschiede in der Behandlungsdauer (Monate im Median (min; max) für MIRV: 5,0 (0,69; 36,4) und für IC-Chemo: 2,96 (0,46; 27,6). Für die Studie FORWARD 1 finden sich keine Angaben zur Dauer der Exposition. Aus der Anzahl der Behandlungszyklen (Median (min; max) für MIRV: 7 (1; 51)) und für IC-Chemo: 3 (1; 30) lässt sich jedoch folgern, dass auch hier deutliche Unterschiede bestehen. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern wurden daher Hazard Ratio für die Inzidenz der UE berechnet.

Eine Progression der Tumorerkrankung (sowie eine Verschlechterung der Symptome und Zunahme der Krankheitssymptome aufgrund der Progression) sollte nicht als ein UE gewertet werden. Auswertungen, bei denen andere erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung nicht berücksichtigt wurden, liegen nicht vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Tabelle 13: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE Zeit bis zum Ereignis; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheits-Population

Zusammenfassung der UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ²⁾ p-Wert Interaktions test ³⁾
UE (ergänzend dargestellt)	0,50 [0,29; 0,86] 211 (97)	1,00 [0,86; 1,14] 194 (94)	-	0,43 [0,29; 0,57] 79 (100)	0,50 [0,29; 1,00] 32 (100)	-	0,43 [0,29; 0,57] 290 (98)	0,86 [0,57; 1,14] 226 (95)	-
UE CTCAE-Grad ≥ 3	31,6 [21,1; 47,7] 97 (44)	14,1 [9,71; 17,7] 113 (55)	0,54 [0,41; 0,72] < 0,0001	31,86 [19,00; n. a.] 37 (47)	9,00 [3,14; 10,43] 20 (62)	0,44 [0,25; 0,79] 0,008	31,57 [22,0; 44,7] 134 (45)	12,0 [9,14; 16,0] 133 (56)	0,51 [0,40; 0,66] < 0,0001 k. A. ³⁾
SUE	n. a. [59,9; n. a.] 55 (25)	33,7 [28,6; n. a.] 69 (33)	0,55 [0,38; 0,80] 0,0012	97,29 [97,29; n. a.] 22 (28)	30,71 [7,57; n. a.] 13 (41)	0,44 [0,21; 0,92] 0,033	n. a. [97,3; n. a.] 77 (26)	33,71 [28,6; 45,7] 82 (34)	0,51 [0,37; 0,71] 0,0001 k. A. ³⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	n. a. [73,86; n. a.] 25 (11)	79,14 [55,29; n. a.] 31 (15)	0,44 [0,25; 0,78] 0,0042	n. a. [61,14; n. a.] 13 (16)	18,71 [8,71; n. a.] 15 (47)	0,27 [0,12; 0,59] 0,001	n. a. 38 (13)	79,1 [55,3; n. a.] 46 (19)	0,38 [0,24; 0,60] < 0,0001 k. A. ³⁾

¹⁾ KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

²⁾ HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie für die Meta-Analyse Ursprungsstudie) als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test.

³⁾ Der Interaktionstest Behandlung*Studie wurde für die Meta-Analyse mit dem Datenschnitt vom 26.09.2024 für die Studie MIRASOL nicht berichtet. Der p-Wert für die Auswertung mit einem Datenschnitt der Studie MIRASOL vom 27.10.2023 beträgt für schwere UE: p = 0,57, SUE: p = 0,62 und UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte: p = 0,35.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DC: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads, die bei $\geq 10\%$ der Personen in mindestens einem Studienarm und bei mindestens 10 Patientinnen UND mindestens 1 % der Patientinnen auftraten, sind in Tabelle 14 dargestellt.

Für die PT „COVID-19“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“ liegen trotz Ereignissen bei > 10 Personen und mindestens 1 % keine Effektschätzer der meta-analytischen Zusammenfassung vor. Ein p-Wert des Interaktionstests auf Heterogenität zwischen den Studien für die UE auf SOC- und PT-Ebene sowie für schwere und schwerwiegende UE wurde nicht berichtet.

Tabelle 14: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und bei mind. 10 Personen; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheitspopulation

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert Interaktions-test³⁾</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45,6 [34,3; n. a.] 68 (31)	35,4 [22,4; n. a.] 57 (28)	0,79 [0,55; 1,14] 0,22	17,7 [13,0; 44,1] 40 (51)	n. a. [7,86; n. a.] 11 (34)	1,53 [0,72; 3,26] 0,25	37,3 [28,9; n. a.] 108 (36)	35,4 [22,4; n. a.] 68 (28)	0,90 [0,66; 1,24] 0,52 k. A.
COVID-19	n. a. 15 (7)	n. a. 11 (5)	0,72 [0,32; 1,63] 0,43	-	-	-	k. A. ⁴⁾	k. A. ⁴⁾	k. A. ⁴⁾
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	-	-	n. a. 10 (3)	n. a. 3 (1)	1,07 [0,26; 4,32] 0,93 k. A.
Harnwegsinfektion	n. a. [116,4; n. a.]	56,4 [56,4; n. a.]	0,57 [0,28; 1,16]	n. a. 13 (16)	n. a. 1 (3)	4,43 [0,57; 34,2]	n. a. [116,4; n. a.]	n. a. [56,4; n. a.]	0,80 [0,44; 1,48]

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
	17 (8)	17 (8)	0,12			0,08	30 (10)	18 (8)	0,49 k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. a. [93,1; n. a.] 49 (22)	8,29 [6,29; 16,1] 105 (51)	0,25 [0,17; 0,36] < 0,0001	61,1 [24,1; n. a.] 26 (33)	16,1 [3,14; n. a.] 14 (44)	0,47 [0,24; 0,92] 0,034	n. a. [61,1; n. a.] 75 (25)	9,00 [6,57; 16,1] 119 (50)	0,28 [0,21; 0,39] < 0,0001 k. A.
Anämie	n. a. 21 (10)	46,9 [16,1; n. a.] 71 (34)	0,18 [0,11; 0,29] < 0,0001	n. a. 13 (16)	n. a. [13,0; n. a.] 7 (22)	0,61 [0,24; 1,54] 0,31	n. a. 34 (11)	46,9 [18,9; n. a.] 78 (33)	0,24 [0,16; 0,36] < 0,0001 k. A.
Leukopenie	n. a. 3 (1)	n. a. [44,1; n. a.] 11 (5)	0,20 [0,05; 0,71] 0,0055	n. a. 4 (5)	n. a. 4 (12)	0,31 [0,08; 1,26] 0,11	n. a. 7 (2)	n. a. 15 (6)	0,23 [0,09; 0,59] 0,0013 k. A.
Neutropenie	n. a. [93,1; n. a.] 25 (11)	n. a. [31,1; n. a.] 60 (29)	0,27 [0,17; 0,44] < 0,0001	n. a. [64,1; n. a.] 8 (10)	24,1 [3,14; n. a.] 11 (34)	0,13 [0,05; 0,38] 0,0001	n. a. 33 (11)	n. a. [24,1; n. a.] 71 (30)	0,23 [0,15; 0,36] < 0,0001 k. A.
Thrombozytopenie	n. a. 18 (8)	n. a. 34 (16)	0,32 [0,18; 0,58] 0,0001	n. a. [61,1; n. a.] 11 (14)	n. a. 2 (6)	1,73 [0,37; 8,00] 0,46	n. a. 29 (10)	n. a. 36 (15)	0,43 [0,26; 0,73] 0,0013 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73,1 [48,3; n. a.] 75 (34)	26,1 [15,1; 40,9] 76 (37)	0,73 [0,53; 1,02] 0,06	21,7 [6,71; n. a.] 38 (48)	34,3 [7,86; n. a.] 13 (41)	1,33 [0,70; 2,53] 0,38	73,1 [33,1; n. a.] 113 (38)	26,1 [15,3; 40,9] 89 (37)	0,83 [0,62; 1,11] 0,20 k. A.
Hypokaliämie	n. a. 14 (6)	n. a. [43,3; n. a.] 15 (7)	0,59 [0,28; 1,25] 0,16	-	-	-	n. a. 19 (6)	n. a. 16 (7)	0,68 [0,34; 1,36] 0,28 k. A.
Appetit vermindert	n. a. 39 (18)	n. a. [44,4; n. a.] 28 (14)	1,14 [0,70; 1,87] 0,60	n. a. 20 (25)	n. a. [34,3; n. a.] 7 (22)	1,24 [0,51; 2,97] 0,63	n. a. 59 (20)	n. a. [44,4; n. a.] 35 (15)	1,16 [0,76; 1,78] 0,50 k. A.
Hypomagnesiämie	n. a. 10 (5)	n. a. 18 (9)	0,36 [0,15; 0,83] 0,01	n. a. 10 (13)	n. a. [20,1; n. a.] 4 (12)	0,98 [0,30; 3,16] 0,97	n. a. 20 (7)	n. a. 22 (9)	0,51 [0,27; 0,96] 0,04 k. A.
Dehydratation	-	-	-	-	-	-	n. a. 13 (4)	n. a. 1 (0,4)	6,86 [0,89; 53,2] 0,02 k. A.
Hyperglykämie	-	-	-	-	-	-	n. a. 11 (4)	n. a. [48,3; n. a.] 8 (3)	0,61 [0,23; 1,57] 0,31 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert Interaktions-test³⁾</i>
Hypalbuminämie	-	-	-	-	-	-	n. a. 15 (5)	n. a. 9 (4)	0,91 [0,38; 2,17] 0,83 k. A.
Psychiatrische Erkrankungen	n. a. 26 (12)	n. a. 13 (6)	1,53 [0,78; 3,03] 0,21	n. a. 16 (20)	8,86 [2,29; n. a.] 15 (47)	0,33 [0,16; 0,68] 0,0034	n. a. 42 (14)	65,7 [65,7; n. a.] 28 (12)	0,78 [0,48; 1,29] 0,34 k. A.
Angst	-	-	-	n. a. 5 (6)	65,7 [n. a.] 8 (25)	0,21 [0,07; 0,64] 0,0056	n. a. 10 (3)	n. a. [65,7; n. a.] 10 (4)	0,43 [0,17; 1,06] 0,07 k. A.
Schlaflosigkeit	n. a. 12 (6)	n. a. 6 (3)	1,59 [0,59; 4,31] 0,35	n. a. 9 (11)	n. a. [14,4; n. a.] 8 (25)	0,39 [0,14; 1,07] 0,07	n. a. 21 (7)	n. a. 14 (6)	0,81 [0,40; 1,65] 0,57 k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	9,14 [7,0; 17,1] 117 (54)	28,4 [12,1; n. a.] 70 (34)	1,50 [1,11; 2,03] 0,0072	4,14 [3,14; 5,57] 55 (70)	14,6 [6,43; n. a.] 15 (47)	1,91 [1,05; 3,48] 0,03	7,14 [6,14; 10,1] 172 (58)	24,3 [14,1; n. a.] 85 (36)	1,56 [1,20; 2,04] 0,001 k. A.
Schwindelgefühl	-	-	-	n. a. 8 (10)	n. a. 1 (3)	2,36 [0,28; 19,8] 0,38	n. a. 17 (6)	n. a. 9 (4)	0,99 [0,42; 2,34] 0,99 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert Interaktions-test³⁾</i>
Parästhesie	n. a. 11 (5)	n. a. 1 (0,5)	8,38 [1,08; 65,3] 0,01	-	-	-	n. a. 16 (5)	n. a. 2 (1)	4,76 [1,08; 21,1] 0,01 k. A.
Dysgeusie	n. a. 12 (6)	n. a. 10 (5)	0,98 [0,41; 2,31] 0,96	n. a. 8 (10)	n. a. 1 (3)	2,97 [0,37; 23,8] 0,24	n. a. 20 (7)	n. a. 11 (5)	1,17 [0,55; 2,51] 0,68 k. A.
Kopfschmerzen	n. a. 31 (14)	n. a. 20 (10)	1,21 [0,68; 2,15] 0,52	62,1 [24,7; n. a.] 28 (35)	34,1 [29,1; n. a.] 6 (19)	2,15 [0,82; 5,61] 0,09	n. a. [68,3; n. a.] 59 (20)	n. a. 26 (11)	1,41 [0,87; 2,28] 0,16 k. A.
Periphere Neuropathie ⁵⁾	n. a. 48 (22)	n. a. 30 (14)	1,32 [0,84; 2,10] 0,23	n. a. [36,0; n. a.] 20 (25)	n. a. 3 (9)	2,32 [0,68; 7,85] 0,14	n. a. 68 (23)	n. a. 33 (14)	1,39 [0,91; 2,13] 0,12 k. A.
Periphere sensorische Neuropathie ⁵⁾	n. a. 21 (10)	n. a. 12 (6)	1,31 [0,64; 2,68] 0,45	n. a. 10 (13)	n. a. [18,1; n. a.] 5 (16)	0,57 [0,19; 1,72] 0,33	n. a. 31 (10)	n. a. 17 (7)	1,06 [0,58; 1,96] 0,84 k. A.
Augenerkrankungen⁵⁾	9,29 [8,14; 13,3] 125 (57)	n. a. 18 (9)	7,48 [4,54; 12,34] < 0,0001	8,14 [5,14; 15,9] 51 (65)	n. a. [23,571; n. a.] 6 (19)	4,51 [1,91; 10,6] < 0,0001	9,14 [8,14; 12,0] 176 (59)	n. a. 24 (10)	6,73 [4,37; 10,4] < 0,0001 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Katarakt	98,43 [52,9; n. a.] 37 (17)	n. a. 1 (0,5)	18,1 [2,46; 133,9] < 0,0001	50,0 [39,1; n. a.] 14 (18)	n. a. [33,1; n. a.] 1 (3)	2,99 [0,37; 24,4] 0,24	85,14 [52,14; n. a.] 51 (17)	n. a. 2 (1)	10,54 [2,5; 44,0] < 0,0001 k. A.
Trockenes Auge	98,4 [37,1; n. a.] 64 (29)	n. a. 5 (2)	11,1 [4,42; 27,6] < 0,0001	30,1 [24,1; n. a.] 28 (35)	n. a. [23,6; n. a.] 1 (3)	10,5 [1,42; 77,4] 0,001	68,6 [30,4; n. a.] 92 (31)	n. a. 6 (3)	11,0 [4,80; 25,4] < 0,0001 k. A.
Augenschmerzen	n. a. 21 (10)	n. a. 1 (0,5)	15,5 [2,07; 116,0] 0,0001	111,1 n. a. 11 (14)	n. a. 0 (0)	n. a.	n. a. [111,1; n. a.] 32 (11)	n. a. 1 (0,4)	19,7 [2,7; 145,4] < 0,0001 k. A.
Keratitis	n. a. 11 (5)	n. a. 0 (0)	n. a. n. a.	-	-	-	n. a. 13 (4)	n. a. 0	n. a.
Keratopathie	58,1 [37,0; n. a.] 72 (33)	n. a. 0 (0)	n. a. n. a.	39,1 [28,4; n. a.] 22 (28)	n. a. [27,0; n. a.] 1 (3)	7,16 [0,96; 53,7] 0,01	51,0 [34,43; n. a.] 94 (32)	n. a. 1 (0,4)	67,0 [9,32; 482,0] < 0,0001 k. A.
Photophobie	n. a. [71,3; n. a.] 42 (19)	n. a. 1 (0,5)	29,5 [4,05; 215,3] < 0,0001	102,0 [56,6; n. a.] 14 (18)	n. a. [23,6; n. a.] 1 (3)	4,04 [0,52; 31,7] 0,11	102,0 [75,3; n. a.] 56 (19)	n. a. 2 (1)	17,0 [4,12; 70,2] < 0,0001 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Sehen verschwommen	31,1 [15,1; 39,3] 94 (43)	n. a. 5 (2)	16,8 [6,80; 41,4] < 0,0001	19,0 [11,1; 30,1] 36 (46)	n. a. n. a. 1 (3)	17,2 [2,34; 125,6] < 0,0001	23,9 [15,3; 32,3] 130 (44)	n. a. 6 (3)	17,0 [7,47; 38,7] < 0,0001 k. A.
Sehschärfe vermindert	n. a. 29 (13)	n. a. 0 (0)	n. a. n. a.	39,9 [31,9; n. a.] 20 (25)	n. a. n. a. 1 (3)	4,79 [0,64; 36,2] 0,054	n. a. [62,1; n. a.] 49 (16)	n. a. 1 (0)	24,7 [3,39; 180,7] < 0,0001 k. A.
Mouches volantes	n. a. 12 (6)	n. a. 2 (1)	2,90 [0,63; 13,4] 0,13	-	-	-	n. a. 15 (5)	n. a. 2 (1)	3,48 [0,77; 15,7] 0,06 k. A.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	-	-	-	-	n. a. 12 (4)	n. a. 9 (4)	0,76 [0,31; 1,90] 0,56 k. A.
Herzerkrankungen	n. a. 8 (4)	n. a. 13 (6)	0,47 [0,19; 1,15] 0,09	-	-	-	n. a. 13 (4)	n. a. 15 (6)	0,55 [0,26; 1,18] 0,13 k. A.
Gefäßerkrankungen	n. a. [74,1; n. a.] 27 (12)	n. a. 22 (11)	0,94 [0,52; 1,67] 0,82	n. a. 17 (22)	n. a. [23,3; n. a.] 2 (6)	3,13 [0,72; 13,6] 0,08	n. a. [79,3; n. a.] 44 (15)	n. a. 24 (10)	1,15 [0,69; 1,92] 0,59 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert Interaktions-test³⁾</i>
Hypertonie	n. a. 12 (6)	n. a. 8 (4)	1,11 [0,44; 2,77] 0,83	-	-	-	n. a. 16 (5)	n. a. 10 (4)	0,99 [0,44; 2,26] 0,99 k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	40,1 [34,3; n. a.] 68 (31)	37,1 [27,3; n. a.] 60 (29)	0,72 [0,50; 1,03] 0,07	36,6 [19,0; n. a.] 33 (42)	20,1 [9,00; n. a.] 11 (34)	1,06 [0,52; 2,19] 0,87	40,1 [34,3; 52,7] 101 (34)	37,1 [26,7; n. a.] 71 (30)	0,75 [0,55; 1,03] 0,08 k. A.
Husten	130,1 [62,3; n. a.] 23 (11)	n. a. 14 (7)	0,66 [0,31; 1,38] 0,27	n. a. [41,6; n. a.] 17 (22)	n. a. [18,7; n. a.] 6 (19)	0,87 [0,31; 2,46] 0,80	130,1 [n. a.; n. a.] 40 (13)	n. a. 20 (8)	0,77 [0,42; 1,38] 0,38 k. A.
Dyspnoe	n. a. 17 (8)	n. a. 27 (13)	0,32 [0,16; 0,65] 0,001	n. a. 10 (13)	n. a. [18,7; n. a.] 5 (16)	0,58 [0,18; 1,81] 0,36	n. a. 27 (9)	n. a. 32 (13)	0,38 [0,21; 0,67] 0,001 k. A.
Epistaxis	n. a. 4 (2)	n. a. 19 (9)	0,16 [0,05; 0,48] 0,0001	-	-	-	n. a. 6 (2)	n. a. 22 (9)	0,16 [0,07; 0,42] < 0,0001 k. A.
Pneumonitis ⁵⁾	n. a. 17 (8)	n. a. 1 (0,5)	8,69 [1,13; 66,8] 0,005	84,1 [71,6; n. a.] 10 (13)	n. a. 2 (6)	1,07 [0,23; 5,09] 0,93	n. a. [84,1; n. a.] 27 (9)	n. a. 3 (1)	3,30 [0,97; 11,3] 0,03 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3,14 [1,29; 5,14] 156 (72)	4,14 [2,57; 5,57] 139 (67)	1,02 [0,81; 1,29] 0,87	0,57 [0,43; 1,14] 72 (91)	1,14 [0,29; 4,14] 27 (84)	1,00 [0,63; 1,58] 0,99	1,29 [0,86; 3,00] 228 (77)	3,86 [2,29; 4,57] 166 (69)	1,01 [0,82; 1,25] 0,91 k. A.
Bauch aufgetrieben	n. a. 14 (6)	n. a. 11 (5)	0,92 [0,41; 2,07] 0,83	n. a. 5 (6)	n. a. [24,7; n. a.] 5 (16)	0,40 [0,12; 1,43] 0,17	n. a. 19 (6)	n. a. 16 (7)	0,69 [0,35; 1,37] 0,29 k. A.
Abdominalschmerz	127,9 [127,9; n. a.] 68 (31)	n. a. [43,6; n. a.] 32 (15)	1,80 [1,18; 2,76] 0,005	n. a. [24,1; n. a.] 28 (35)	n. a. [26,3; n. a.] 7 (22)	1,28 [0,55; 2,95] 0,56	127,9 [127,9; n. a.] 96 (32)	n. a. [43,6; n. a.] 39 (16)	1,70 [1,16; 2,49] 0,005 k. A.
Schmerzen Oberbauch	n. a. 12 (6)	n. a. 12 (6)	0,69 [0,31; 1,56] 0,38	-	-	-	n. a. 19 (6)	n. a. 15 (6)	0,69 [0,34; 1,38] 0,30 k. A.
Aszites	n. a. 9 (4)	n. a. 11 (5)	0,56 [0,22; 1,42] 0,22	-	-	-	n. a. 13 (4)	n. a. 13 (5)	0,58 [0,26; 1,30] 0,18 k. A.
Obstipation	n. a. 59 (27)	n. a. 40 (19)	1,23 [0,82; 1,84] 0,32	55,0 [50,4; n. a.] 23 (29)	n. a. [6,57; n. a.] 10 (31)	0,70 [0,32; 1,50] 0,3652	n. a. 82 (28)	n. a. 50 (21)	1,12 [0,78; 1,62] 0,53 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Diarrhö	n. a. 63 (29)	n. a. 37 (18)	1,57 [1,05; 2,37] 0,03	20,7 [3,43; 61,6] 43 (54)	n. a. [18,9; n. a.] 7 (22)	2,41 [1,07; 5,41] 0,0196	n. a. [61,6; n. a.] 106 (36)	n. a. 44 (18)	1,73 [1,21; 2,48] 0,002 k. A.
Dyspepsie	-	-	-	85,0 [74,6; n. a.] 11 (14)	n. a. 1 (3)	4,12 [0,48; 35,2] 0,13	n. a. [85,0; n. a.] 20 (7)	n. a. 5 (2)	2,29 [0,83; 6,38] 0,09 k. A.
Gastroösophageale Refluxerkrankung	n. a. 12 (6)	n. a. 6 (3)	1,49 [0,55; 4,01] 0,42	n. a. 8 (10)	n. a. 2 (6)	1,01 [0,20; 5,01] 0,99	n. a. 20 (7)	n. a. 8 (3)	1,37 [0,59; 3,20] 0,46 k. A.
Übelkeit	n. a. 58 (27)	n. a. 60 (29)	0,83 [0,58; 1,20] 0,33	4,14 [1,57; n. a.] 45 (57)	8,43 [1,71; n. a.] 16 (50)	1,11 [0,62; 2,00] 0,72	n. a. 103 (35)	n. a. 76 (32)	0,90 [0,67; 1,23] 0,52 k. A.
Dickdarmobstruktion	-	-	-	k. A. ⁶⁾	k. A. ⁶⁾	k. A. ⁶⁾	n. a. 14 (5)	n. a. 8 (3)	0,86 [0,34; 2,13] 0,74 k. A.
Dünndarmobstruktion	n. a. 4 (2)	n. a. 10 (5)	0,25 [0,08; 0,81] 0,01	-	-	-	n. a. 4 (1)	n. a. 12 (5)	0,19 [0,06; 0,59] 0,002 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Erbrechen	n. a. 39 (18)	n. a. [40,9; n. a.] 37 (18)	0,79 [0,50; 1,25] 0,31	n. a. [55,0; n. a.] 26 (33)	n. a. [48,9; n. a.] 5 (16)	1,98 [0,75; 5,24] 0,14	n. a. 65 (22)	n. a. [48,9; n. a.] 42 (18)	0,94 [0,63; 1,40] 0,75 k. A.
Stomatitis	n. a. 8 (4)	n. a. [51,6; n. a.] 23 (11)	0,18 [0,08; 0,44] < 0,0001	n. a. 4 (5)	n. a. [11,4; n. a.] 9 (28)	0,15 [0,04; 0,48] 0,0009	n. a. 12 (4)	n. a. [51,6; n. a.] 32 (13)	0,18 [0,09; 0,35] < 0,0001 k. A.
Leber- und Gallenerkrankungen	n. a. 14 (6)	n. a. 4 (2)	2,11 [0,67; 6,60] 0,18	-	-	-	n. a. 19 (6)	n. a. 4 (2)	2,64 [0,87; 7,98] 0,06 k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	134,1 [88,14; n. a.] 37 (17)	18,3 [13,4; 27,1] 76 (37)	0,29 [0,19; 0,44] < 0,0001	n. a. [30,9; n. a.] 16 (20)	10,3 [6,29; 17,0] 18 (56)	0,15 [0,07; 0,33] < 0,0001	134,1 [n. a.; n. a.] 53 (18)	16,4 [12,3; 24,1] 94 (39)	0,24 [0,17; 0,35] < 0,0001 k. A.
Alopezie	n. a. 3 (1)	n. a. 29 (14)	0,07 [0,02; 0,23] < 0,0001	n. a. 4 (5)	n. a. [32,1; n. a.] 4 (12)	0,52 [0,12; 2,36] 0,41	n. a. 7 (2)	n. a. 33 (14)	0,13 [0,06; 0,30] < 0,0001 k. A.
Trockene Haut	n. a. 2 (1)	n. a. 16 (8)	0,09 [0,02; 0,41] 0,0001	-	-	-	n. a. 2 (1)	n. a. 18 (8)	0,07 [0,02; 0,32] < 0,0001 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Nagelerkrankungen	n. a. 2 (1)	n. a. 11 (5)	0,13 [0,03; 0,60] 0,002	-	-	-	n. a. 2 (1)	n. a. 12 (5)	0,11 [0,02; 0,49] < 0,001 k. A.
Palmarplantares Erythrodysästhesie- Syndrom	n. a. 1 (0,5)	n. a. 11 (5)	0,05 [0,01; 0,42] 0,0001	n. a. 1 (1)	28,1 [21,1; n. a.] 6 (19)	0,04 [0,00; 0,33] 0,0002	n. a. 2 (1)	n. a. 17 (7)	0,04 [0,01; 0,20] < 0,0001 k. A.
Pruritus	-	-	-	-	-	-	n. a. 12 (4)	n. a. 8 (3)	0,81 [0,31; 2,10] 0,66 k. A.
Ausschlag	n. a. 7 (3)	n. a. 10 (5)	0,51 [0,19; 1,37] 0,18	-	-	-	n. a. 11 (4)	n. a. 13 (5)	0,45 [0,20; 1,04] 0,06 k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	55,4 [32,0; n. a.] 76 (35)	n. a. [30,1; n. a.] 51 (25)	1,15 [0,80; 1,65] 0,45	17,4 [10,3; 33,0] 40 (51)	44,6 [5,14; n. a.] 13 (41)	0,94 [0,49; 1,80] 0,86	42,1 [24,7; 81,6] 116 (39)	44,6 [30,1; n. a.] 64 (27)	1,11 [0,81; 1,52] 0,53 k. A.
Arthralgie	n. a. 34 (16)	n. a. 11 (5)	2,18 [1,09; 4,38] 0,02	n. a. [74,3; n. a.] 11 (14)	n. a. 2 (6)	4,11 [0,52; 32,3] 0,11	n. a. 45 (15)	n. a. 13 (5)	2,38 [1,24; 4,56] 0,006 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert Interaktions-test³⁾</i>
Rückenschmerzen	n. a. 21 (10)	n. a. 17 (8)	0,85 [0,44; 1,62] 0,62	99,1 [78,6; n. a.] 10 (13)	n. a. 3 (9)	0,84 [0,21; 3,27] 0,80	n. a. [99,1; n. a.] 31 (10)	n. a. 20 (8)	0,87 [0,49; 1,57] 0,66 k. A.
Muskelspasmen	-	-	-	-	-	-	n. a. 13 (4)	n. a. 12 (5)	0,61 [0,27; 1,40] 0,25 k. A.
Myalgie	n. a. 21 (10)	n. a. 7 (3)	1,97 [0,82; 4,71] 0,11	n. a. 8 (10)	n. a. [44,6; n. a.] 2 (6)	1,41 [0,30; 6,70] 0,65	n. a. 29 (10)	n. a. 9 (4)	1,88 [0,88; 4,04] 0,09 k. A.
Schmerz in einer Extremität	n. a. 13 (6)	69,9 [69,9; n. a.] 11 (5)	0,85 [0,38; 1,91] 0,69	n. a. 8 (10)	n. a. 2 (6)	1,15 [0,24; 5,59] 0,86	n. a. 21 (7)	n. a. [69,86; n. a.] 13 (5)	0,92 [0,45; 1,88] 0,82 k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. a. 20 (9)	n. a. 13 (6)	1,18 [0,58; 2,41] 0,65	n. a. 10 (13)	n. a. 0 (0)	n. a.	n. a. 30 (10)	n. a. 13 (5)	1,42 [0,72; 2,78] 0,30 k. A.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	n. a. 11 (5)	119,6 [n. a.] 16 (8)	0,46 [0,21; 1,03] 0,06	-	-	-	n. a. 16 (5)	119,6 [n. a.; n. a.] 19 (8)	0,43 [0,21; 0,88] 0,02 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert Interaktions-test³⁾</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12,9 [7,43; 21,1] 123 (56)	8,14 [6,00; 11,71] 116 (56)	0,88 [0,68; 1,14] 0,32	3,29 [1,43; 9,43] 55 (70)	5,14 [2,86; 8,43] 23 (72)	1,01 [0,62; 1,67] 0,95	9,71 [5,00; 14,9] 178 (60)	8,14 [5,14; 9,86] 139 (58)	0,89 [0,71; 1,12] 0,31 k. A.
Asthenie	n. a. 42 (19)	n. a. [48,6; n. a.] 36 (17)	0,94 [0,60; 1,48] 0,79	n. a. [71,1; n. a.] 18 (23)	n. a. [13,0; n. a.] 7 (22)	0,93 [0,38; 2,27] 0,88	n. a. 60 (20)	n. a. [48,6; n. a.] 43 (18)	0,93 [0,62; 1,39] 0,72 k. A.
Ermüdung	n. a. 66 (30)	n. a. [39,3; n. a.] 52 (25)	1,03 [0,71; 1,50] 0,86	n. a. [15,1; n. a.] 29 (37)	74,7 [8,29; n. a.] 12 (38)	0,89 [0,45; 1,76] 0,74	n. a. 95 (32)	74,7 [39,3; n. a.] 64 (27)	1,00 [0,72; 1,39] 1,00 k. A.
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	-	-	-	-	-	-	n. a. 10 (3)	n. a. [49,4; n. a.] 5 (2)	1,10 [0,36; 3,37] 0,86 k. A.
Ödem peripher	n. a. 11 (5)	n. a. 18 (9)	0,31 [0,14; 0,73] 0,0045	-	-	-	n. a. 14 (5)	n. a. 20 (8)	0,29 [0,13; 0,65] 0,002 k. A.
Fieber	n. a. 14 (6)	n. a. 13 (6)	0,87 [0,41; 1,88] 0,73	n. a. [102,7; n. a.] 13 (16)	n. a. [45,7; n. a.] 2 (6)	2,10 [0,46; 9,57] 0,30	n. a. 27 (9)	n. a. 15 (6)	1,02 [0,53; 1,96] 0,95 k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Untersuchungen	85,3 [44,0; n. a.] 65 (30)	55,3 [55,3; n. a.] 48 (23)	0,94 [0,64; 1,39] 0,76	43,1 [18,0; n. a.] 31 (39)	n. a. 4 (12)	2,47 [0,86; 7,14] 0,06	60,7 [43,143; n. a.] 96 (32)	n. a. [55,286; n. a.] 52 (22)	1,07 [0,75; 1,52] 0,71 k. A.
Alaninamino- transferase erhöht	n. a. 20 (9)	n. a. [49,0; n. a.] 9 (4)	1,60 [0,72; 3,55] 0,24	n. a. 13 (16)	n. a. 1 (3)	5,18 [0,67; 40,0] 0,05	n. a. 33 (11)	n. a. [49,0; n. a.] 10 (4)	1,98 [0,96; 4,06] 0,051 k. A.
Aspartatamino- transferase erhöht	n. a. 25 (11)	n. a. 9 (4)	2,08 [0,96; 4,49] 0,05	n. a. 14 (18)	n. a. 1 (3)	5,34 [0,70; 40,9] 0,04	n. a. 39 (13)	n. a. 10 (4)	2,41 [1,19; 4,88] 0,008 k. A.
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	n. a. 10 (5)	n. a. [49,0; n. a.] 4 (2)	1,41 [0,43; 4,68] 0,56	-	-	-	n. a. 17 (6)	n. a. [49,0; n. a.] 4 (2)	2,17 [0,71; 6,63] 0,15 k. A.
Gewicht erniedrigt	n. a. 21 (10)	n. a. 7 (3)	2,13 [0,89; 5,12] 0,08	-	-	-	n. a. [95,6; n. a.] 26 (9)	n. a. 9 (4)	1,65 [0,75; 3,61] 0,20 k. A.
Leukozytenzahl erniedrigt	n. a. 6 (3)	n. a. 17 (8)	0,22 [0,08; 0,61] 0,001	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Studie UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]²⁾ p-Wert Interaktions-test³⁾</i>
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	-	-	-	-	-	-	n. a. 10 (3)	n. a. 3 (1)	1,92 [0,51; 7,24] 0,31 k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. a. [86,7; n. a.] 28 (13)	60,0 [60,0; n. a.] 20 (10)	0,99 [0,54; 1,80] 0,96	81,1 [75,9; n. a.] 16 (20)	n. a. 3 (9)	1,24 [0,34; 4,48] 0,74	n. a. [81,1; n. a.] 44 (15)	n. a. [60,0; n. a.] 23 (10)	1,03 [0,60; 1,75] 0,92 k. A.
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	-	-	-	-	-	-	n. a. 12 (4)	n. a. 9 (4)	0,98 [0,41; 2,36] 0,96 k. A.

¹⁾ KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

²⁾ HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie für die Meta-Analyse Ursprungsstudie) als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test.

³⁾ Der p-Wert des Interaktionstests Behandlung*Studie wurde auf SOC- und PT-Ebene nicht berichtet. Heterogene Effekte zeigen sich bei der SOC „Psychiatrische Erkrankung“.

⁴⁾ Aus den Inzidenzen der Studie MIRASOL geht hervor, dass sich mehr als 10 Personen in den Auswertungen befinden müssten. Es ist nicht ersichtlich, weshalb an dieser Stelle keine meta-analytische Auswertung erfolgte.

⁵⁾ Als UESI präspezifiziert. Hinweis: Das UESI „Pneumonitis“ scheint zwischen den Studien MIRASOL und FORWARD 1 unterschiedlich definiert worden zu sein (siehe Kapitel 2.3.4).

⁶⁾ In der Studie FORWARD 1 müssten sich Ereignisse bei > 10 % der Personen in einem Studienarm ereignet haben, weshalb die fehlende Berechnung der Ereigniszeitanalyse als fehlend gewertet wird.

Abkürzungen: DC: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; n. a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse

Schwere UE

Bei den schweren UE bei $\geq 5\%$ (siehe Tabelle 15) zeigt sich insbesondere im SOC und deren PT „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein deutlicher Vorteil für MIRV gegenüber IC-Chemo. Auch in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ mit dem PT „Ermüdung“ und in der SOC „Untersuchung“ zeigt sich ein signifikanter Vorteil für MIRV.

In der SOC „Augenerkrankungen“ wurde wegen nicht berechenbarer Hazard Ratios (keine Ereignisse in einem Arm) das RR mit einem CMH-Modell berechnet. Bei den mit CMH-Modell berechneten Endpunkten zeigt sich bei den schweren UESI „Augenerkrankungen“ ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen mit 34 (16 %) Ereignissen in der MIRV-Gruppe im Vergleich zu keinem Ereignis in der Vergleichsgruppe. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten ist eine Effektschätzung anhand des RR jedoch nicht sachgerecht, sodass auf die Darstellung verzichtet wird. Auch der statistische Test berücksichtigt die unterschiedliche Beobachtungszeit nicht und ein anderer Test (z. B. Logrank-Test) erscheint hier geeigneter. Auch wenn das CMH-Modell hier grundsätzlich als ungeeignet eingestuft wird, wird unter Einbezug der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Anhang) mit einer hohen Ereignisrate bereits zu einem frühen Zeitpunkt sowie unter Betrachtung der Anzahl bzw. Zeit bis zum ersten UESI Augenerkrankungen von einem signifikanten Unterschied zuungunsten von MIRV ausgegangen. In der PT „Leukozytenzahl erniedrigt“ traten in der Studie MIRASOL bei 10 Personen schwere Ereignisse auf, bei keiner Person hingegen im Interventionsarm. Eine meta-analytische Auswertung oder ein adäquater p-Wert wurden nicht berichtet.

Tabelle 15: Schwere UE (Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheitspopulation

Studie Schwere UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC- Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. a. 12 (6)	n. a. 13 (6)	0,65 [0,29; 1,44] 0,29	n. a. 4 (5)	n. a. 1 (3)	1,69 [0,178; 16,126] 0,6317	n. a. 16 (5)	n. a. 14 (6)	0,73 [0,35; 1,51] 0,40 k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. a. 6 (3)	n. a. 51 (25)	0,07 [0,03; 0,17] < 0,0001	n. a. 4 (5)	34,3 [6,29; n. a.] 9 (28)	0,06 [0,01; 0,28] < 0,0001	n. a. 10 (3)	n. a. [34,3; n. a.] 60 (25)	0,07 [0,03; 0,15] < 0,0001 k. A.
Anämie	n. a. 2 (1)	n. a. [48,0; n. a.] 21 (10)	0,04 [0,01; 0,30] < 0,0001	n. a. 2 (3)	n. a. [30,7; n. a.] 2 (6)	0,19 [0,02; 2,14] 0,16	n. a. 4 (1)	n. a. [48,0; n. a.] 23 (10)	0,08 [0,03; 0,29] < 0,0001 k. A.
Neutropenie	n. a. 2 (1)	n. a. 36 (17)	0,04 [0,01; 0,16] < 0,0001	n. a. 0 (0)	34,3 [n. a.; n. a.] 8 (25)	n. a.	n. a. 2 (1)	n. a. 44 (18)	0,02 [0,01; 0,09] < 0,0001 k. A.

Studie Schwere UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC- Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Leukopenie	-	-	-	n. a. 1 (1)	n. a. 3 (9)	0,12 [0,01; 1,18] 0,046	-	-	-
Thrombozytopenie	n. a. 2 (1)	n. a. 13 (6)	0,10 [0,02; 0,43] 0,0001	-	-	-	-	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. a. 9 (4)	n. a. 10 (5)	0,66 [0,26; 1,63] 0,36	n. a. 7 (9)	n. a. 2 (6)	1,26 [0,26; 6,09] 0,77	n. a. 16 (5)	n. a. 12 (5)	0,77 [0,36; 1,66] 0,51 k. A.
Appetit vermindert	-	-	-	n. a. 1 (1)	n. a. 2 (6)	0,15 [0,01; 1,65] 0,11	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	n. a. 11 (5)	n. a. 9 (4)	0,75 [0,30; 1,87] 0,54	n. a. 4 (5)	n. a. 1 (3)	0,87 [0,09; 8,49] 0,91	n. a. 15 (5)	n. a. 10 (4)	0,80 [0,35; 1,83] 0,60 k. A.
Augenerkrankungen ⁴⁾	100,7 [98,4; n. a.] 34 (16)	n. a. 0 (0)	n. a.	106,0 [44,7; n. a.] 11 (14)	n. a. 0 (0)	n. a.	106,0 [98,4; n. a.] 45 (15)	n. a. 0 (0)	n. a. k. A.

Studie Schwere UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC- Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Katarakt	131,9 [98,4; n. a.] 11 (5)	n. a. 0 (0)	n. a.	n. a. [78,6; n. a.] 6 (8)	n. a. 0 (0)	n. a.	131,9 [98,4; n. a.] 17 (6)	n. a. 0 (0)	n. a. k. A.
Keratopathie	n. a. 21 (10)	n. a. 0 (0)	n. a.	-	-	-	n. a. 23 (8)	n. a. 0 (0)	n. a. k. A.
Sehen verschwommen	n. a. 18 (8)	n. a. 0 (0)	n. a.	-	-	-	n. a. 21 (7)	n. a. 0 (0)	n. a. k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n. a. 11 (5)	n. a. 8 (4)	0,89 [0,34; 2,31] 0,81	n. a. 5 (6)	n. a. 3 (9)	0,48 [0,11; 2,07] 0,34	n. a. 16 (5)	n. a. 11 (5)	0,72 [0,32; 1,63] 0,43 k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. a. 30 (14)	n. a. [37,1; n. a.] 31 (15)	0,65 [0,39; 1,10] 0,11	n. a. 13 (16)	n. a. 5 (16)	0,79 [0,28; 2,24] 0,66	n. a. 43 (14)	n. a. [38,3; n. a.] 36 (15)	0,68 [0,43; 1,08] 0,10 k. A.
Abdominalschmerz	-	-	-	n. a. 1 (1)	n. a. 2 (6)	0,19 [0,02; 2,11] 0,16	-	-	-
Diarrhö	-	-	-	n. a. 4 (5)	n. a. 0 (0)	n. a.	-	-	-

Studie Schwere UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC- Chemo
MedDRA- Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Dickdarmobstruktion	-	-	-	n. a. 4 (5)	n. a. 1 (3)	0,99 [0,11; 8,93] 0,99	-	-	-
Dünndarmobstruktion	-	-	-	n. a. 0	n. a. 2 (6)	n. a.	n. a. 4 (1)	n. a. 10 (4)	0,21 [0,07; 0,69] 0,006 k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	n. a. 10 (5)	n. a. 22 (11)	0,33 [0,15; 0,69] 0,002	74,1 [n. a.] 4 (5)	n. a. 6 (19)	0,20 [0,06; 0,73] 0,014	n. a. 14 (5)	n. a. [74,7; n. a.] 28 (12)	0,29 [0,15; 0,56] 0,0001 k. A.
Ermüdung	n. a. 5 (2)	n. a. 11 (5)	0,31 [0,11; 0,90] 0,02	n. a. 2 (3)	74,1 [n. a.] 2 (6)	0,27 [0,04; 1,98] 0,21	n. a. 7 (2)	n. a. [74,7; n. a.] 13 (5)	0,30 [0,12; 0,78] 0,01 k. A.
Asthenie	-	-	-	n. a. 1 (1)	n. a. 2 (6)	0,15 [0,01; 1,64] 0,11	-	-	-

Studie Schwere UE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC- Chemo
MedDRA- Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
Untersuchungen	n. a. 6 (3)	n. a. 17 (8)	0,22 [0,08; 0,61] 0,001	n. a. 2 (3)	n. a. 2 (6)	0,36 [0,05; 2,58] 0,32	n. a. 8 (3)	n. a. 19 (8)	0,24 [0,10; 0,57] 0,0006 k. A.
Leukozytenzahl erniedrigt	n. a. 0 (0)	n. a. 10 (5)	n. a.	-	-	-	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

²⁾ HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie für die Meta-Analyse Ursprungsstudie) als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test

³⁾ Der p-Wert des Interaktionstest Behandlung*Studie wurde auf SOC und PT Ebene nicht berichtet.

⁴⁾ Als UESI präspezifiziert

Abkürzungen: DC: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; n. a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse

Schwerwiegende UE

Bei den schwerwiegenden UE zeigen sich in der Meta-Analyse signifikante Unterschiede zugunsten der Intervention in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit dem PT „Dünndarmobstruktion“.

Tabelle 16: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheitspopulation

Studie SUE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%- KI] ²⁾ p-Wert	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%- KI] ²⁾ p-Wert	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%- KI] ²⁾ p-Wert Interaktions test ³⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n. a. 10 (5)	n. a. 14 (7)	0,50 [0,22; 1,15] 0,10	n. a. 6 (8)	n. a. 1 (3)	2,37 [0,27; 20,5] 0,39	n. a. 16 (5)	n. a. 15 (6)	0,64 [0,31; 1,31] 0,22 k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	-	-	-	-	n. a. 2 (1)	n. a. 10 (4)	0,15 [0,03; 0,71] 0,005 k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n. a. 13 (6)	n. a. 6 (3)	1,41 [0,52; 3,84] 0,49	n. a. [97,3; n. a.] 7 (9)	n. a. 4 (12)	0,43 [0,12; 1,56] 0,22	n. a. 20 (7)	n. a. 10 (4)	0,95 [0,43; 2,12] 0,90 k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. a. 25 (11)	n. a. [37,1; n. a.] 27 (13)	0,61 [0,35; 1,08] 0,09	n. a. 7 (9)	n. a. 5 (16)	0,38 [0,12; 1,21] 0,12	n. a. 32 (11)	n. a. [38,3; n. a.] 32 (13)	0,57 [0,34; 0,95] 0,03 k. A.

Studie SUE	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC-Chemo
MedDRA- Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert Interaktions test³⁾</i>
Dünndarmobstruktion	n. a. 4 (2)	n. a. 10 (5)	0,24 [0,07; 0,76] 0,01	n. a. 0 (0)	n. a. 2 (6)	n. a.	n. a. 4 (1)	n. a. 12 (5)	0,18 [0,06; 0,56] 0,001 k. A.
Dickdarmobstruktion	-	-	-	n. a. 4 (5)	n. a. 1 (3)	1,04 [0,12; 9,34] 0,97	-	-	-

¹⁾ KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

²⁾ HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie für die Meta-Analyse Ursprungsstudie) als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test.

³⁾ Der p-Wert des Interaktionstests Behandlung*Studie wurde auf SOC- und PT-Ebene nicht berichtet.

Abkürzungen: DC: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; n. a.: nicht anwendbar; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

UE von besonderem Interesse

Für die UESI scheinen teilweise unterschiedliche Definitionen in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 vorzuliegen (siehe Kapitel 2.3.4), weshalb eine meta-analytische Poolung nicht für alle UESI möglich ist. Für das PT „Pneumonitis“ (siehe Tabelle 14) liegen signifikante Unterschiede zuungunsten von MIRV vor (HR [95%-KI]; p-Wert: 3,30 [0,97; 11,3]; 0,0297). Für das UESI „periphere Neuropathie“ scheinen mehrere PT zusammengefasst worden zu sein, weshalb von einer vergleichbaren Erfassung, wie im Dossier berichtet, ausgegangen wird. Auch hier liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für MIRV gegenüber IC-Chemo vor (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,40 [1,01; 1,94]; 0,041).

Für das UESI „Augenerkrankung“ liegen hohe Ereignisraten im Interventionsarm vor. Die Ergebnisse sind bereits in den Kapiteln UE, schwere UE in Tabelle 14 und Tabelle 15 gelistet. Schwerwiegende SUE „Augenerkrankung“ zeigten sich in der Studie MIRASOL bei 3 Personen (1 %) im Interventionsarm und bei keiner Person im Vergleichsarm. In der Studie FORWARD 1 trat kein SUE in der SOC „Augenerkrankung“ auf.

Tabelle 17: UE von besonderem Interesse; Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)Sicherheitspopulation

Studie UE von besonderem Interesse	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC- Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%- KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%- KI] ²⁾ p-Wert	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%- KI] ²⁾ p-Wert	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] ¹⁾ ; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%- KI] ²⁾ p-Wert p-Wert Interaktions- test ³⁾
„Pneumonitis“⁴⁾									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	n. a. [56,7; n. a.] 26 (12)	n. a. 1 (0,5)	12,4 [1,65; 92,9] 0,0004	84,1 [71,6; n. a.] 11 (14)	n. a. 2 (6)	1,25 [0,27; 5,83] 0,78	n. a.	n. a.	n. a.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	n. a. 4 (2)	n. a. 0 (0)	n. a.	n. a. 2 (3)	n. a. 0 (0)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
SUE	n. a. 4 (2)	n. a. 0 (0)	n. a.	n. a. 3 (4)	n. a. 2 (6)	0,48 [0,079; 2,865] 0,4170	n. a.	n. a.	n. a.
„Periphere Neuropathie“									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	n. a. [19,1; n. a.] 82 (38)	n. a. [24,3; n. a.] 47 (23)	1,45 [1,01; 2,08] 0,043	n. a. [7,0; n. a.] 36 (46)	n. a. [9,57; n. a.] 9 (28)	1,28 [0,61; 2,72] 0,50	52,1 [19,1; n. a.] 118 (40)	n. a. [24,3; n. a.] 56 (23)	1,40 [1,01; 1,94] 0,041 k. A.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	n. a. 8 (4)	n. a. 8 (4)	0,57 [0,21; 1,59] 0,29	n. a. 0	n. a. 1 (3)	n. a.	n. a. 8 (3)	n. a. 9 (4)	0,50 [0,19; 1,35] 0,17 k. A.

Studie UE von besonderem Interesse	MIRASOL			FORWARD 1			Meta-Analyse		
	MIRV N = 218	IC-Chemo N = 207	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 79	IC-Chemo N = 32	MIRV vs. IC-Chemo	MIRV N = 297	IC-Chemo N = 239	MIRV vs. IC- Chemo
MedDRA- Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%- KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]¹⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%- KI]²⁾ p-Wert p-Wert Interaktions- test³⁾</i>
<i>SUE</i>	<i>n. a. 1 (0,5)</i>	<i>n. a. 0 (0)</i>	<i>n. a.</i>	<i>n. a. 0</i>	<i>n. a. 0</i>	<i>n. a.</i>	<i>n. a. 1 (0,5)</i>	<i>n. a.</i>	<i>n. a.</i>

¹⁾ KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

²⁾ HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie für die Meta-Analyse Ursprungsstudie) als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test.

³⁾ Der Interaktionstest Behandlung*Studie wurde für die Meta-Analyse mit dem Datenschnitt vom 26.09.2024 für die Studie MIRASOL nicht berichtet. Der p-Wert für die Auswertung mit einem Datenschnitt der Studie MIRASOL vom 27.10.2023 beträgt für „Periphere Neuropathie“ UE (unabhängig vom Schweregrad) $p = 0,83$, und schweres UE: $p = n. b.$ (zu wenig Ereignisse/Personen in der Subgruppe).

⁴⁾ Für die Studie MIRASOL werden hier die PT: „Interstitielle Lungenerkrankung“, „Organisierende Pneumonie“, „Pneumonitis“, „Lungenfibrose“ und „Respiratorische Insuffizienz“ berichtet. Für die Studie FORWARD 1 sind folgende Begriffe enthalten: „Lungenkonsolidierung, Lungeninfiltrat, Retikuläres Infiltrat, Knotiges Infiltrat, Retikulonoduläres Infiltrat, Milchglasartiges Lungeninfiltrat, Verstärkte interstitielle Markierungen, Interstitielles Infiltrat, Wabenförmiges Erscheinungsbild“. Es besteht keine Deckungsgleichheit zwischen den beiden Studien, weshalb eine meta-analytische Poolung für dieses UESI nicht sachgerecht erscheint.

Abkürzungen: DC: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; n. a.: nicht anwendbar; n. b.: nicht bewertbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Mirvetuximab Soravtansin

Gemäß Zulassung wird Mirvetuximab Soravtansin (ELAHERE®) angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 6 mg/kg angepasstes Idealkörpergewicht alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion bis zur Progression der Erkrankung oder Auftreten einer inakzeptablen Toxizität [7].

Grundlage der Nutzenbewertung sind die Studien MIRASOL und FORWARD 1. Beide Studien schließen Patientinnen mit platinresistentem, fortgeschrittenem, high-grade EOC, primärem Peritoneal- oder Eileiterkrebs, deren Tumoren ein mittleres und/oder hohes FR α -Niveau aufweisen, ein. Gemäß Einschlusskriterien mussten alle eingeschlossenen Patientinnen der beiden Studien 1–3 Vortherapien erhalten haben. Unterschiede ergeben sich diesbezüglich, dass bei Personen mit nur einer Vortherapie in der Studie MIRASOL ein Progress zwischen 3 oder 6 Monaten erfolgen musste und bei der Studie FORWARD 1 auch bereits vor Monat 3 erfolgen konnte. Refraktäre Patientinnen waren in beiden Studien ausgeschlossen, wobei für die Studie MIRASOL ein Nichtansprechen oder eine Progression innerhalb von 3 Monaten auf die Erstbehandlung und für FORWARD 1 innerhalb von 4 Wochen als refraktär gewertet wurde.

In der Studie FORWARD 1 lag keine adäquate Eingrenzung der Studienteilnehmenden auf die Expressionsstärke des FR α durch die Einschlusskriterien vor. Daher wurde vom pU post hoc für die Nutzenbewertung eine Teilpopulation mit Personen mit FR α -high-Status des Tumors, definiert als Nachweis von ≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie, gebildet, um einen Zuschnitt der Studienpopulation auf das zugelassene Anwendungsgebiet zu erreichen. Diese Teilpopulation machte insgesamt ungefähr ein Drittel der Studienpopulation der FORWARD-1-Studie aus. Die Bildung der Teilpopulation kann nachvollzogen werden und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Bezeichnung „high-grade“ (Einschlusskriterium MIRASOL und Anwendungsgebiet-Bezeichnung laut Fachinformation [7]) beinhaltet laut deutscher S3-Leitlinie Personen im FIGO-Stadium III und IV [20]. In den Studien MIRASOL und FORWARD 1 wurden auch Personen eingeschlossen, die mit FIGO-Stadium I und/oder II klassifiziert wurden. Diese Personen wären demnach nicht Teil des Anwendungsgebietes. Da es sich aber um geringere Anteile (< 5 %) handelt, wird der Einfluss auf die Studienergebnisse als gering bewertet. In beiden Studien hatte der überwiegende Anteil der Teilnehmerinnen als primäre Tumorlokalisation das Ovar (> 80 %) nur 9–11 % einen Tumor des Eileiters und 7–8 % einen primär peritonealen Tumor.

Bezüglich der Diagnosen sollten in der Studie MIRASOL „seröse high-grade“ EOC eingeschlossen werden sowie primäre Peritoneal- und Eileitertumore. In der Studie FORWARD 1 waren die Einschlussdiagnosen „fortgeschrittenes“ EOC sowie primäre Peritoneal- und Eileitertumore. Aus dem EPAR geht hervor, dass es sich bei einem epithelialen Ovarial-, primären Peritoneal- und Eileitertumor nicht um verschiedene Entitäten, sondern um ein Spektrum von Diagnosen, die ihren Ursprung im Müllerschen Gewebe haben, handelt, weshalb die beiden Studien hinsichtlich der diagnostischen Einschlusskriterien als vergleichbar eingeschätzt werden. Die genaue Klassifikation von „fortgeschrittenem“ EOC in der Studie FORWARD 1 ist unklar. Aus den Baselinecharakteristika der vollumfänglichen Studienpopulation der Studie FORWARD 1 geht hervor, dass > 97 % der Studienteilnehmenden eine

high-grade seröse Histologie aufweisen. Es wird daher hier nicht von größeren Unterschieden zwischen den Studien ausgegangen und in beiden Studien sowohl von einem fortgeschrittenen als auch einem high-grade serösen Histologietyp ausgegangen.

In der Studie MIRASOL ist der Anteil an Frauen in gebärfähigem Alter gering (MIRV: 1 % und IC-Chemo: 4 %). In der Studie FORWARD 1 ist nach den Angaben in Tabelle 10 keine Person im gebärfähigen Alter, was allerdings nicht bei allen Teilnehmerinnen durch das entsprechende chronologische Alter begründet ist (mindestens eine Teilnehmerin der Studie war 31 Jahre alt). Weitere Angaben dazu finden sich nicht. Da Frauen im gebärfähigen Alter grundsätzlich auch vom Anwendungsgebiet umfasst sind, ist anzumerken, dass die Datenlage für diese Personengruppe schwach ist.

Als Komparator wurde in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe eingesetzt. Hierfür konnte eine Auswahl aus Paclitaxel, PLD oder Topotecan getroffen werden. Die Dosierungen stimmen nicht mit den Angaben, welche in der jeweiligen Fachinformation angegeben sind, überein. Laut Angaben des pU entsprechen sie jedoch der klinischen Praxis. Der pU weist auf Unterschiede zwischen der Fachinformation und den Empfehlungen aus den Leitlinien hin [5]. In der Studie MIRASOL wurde überwiegend (41 %) Pac eingesetzt, gefolgt von PLD (36 %) und Topo (24 %). In der Studie FORWARD 1 war PLD die am häufigsten eingesetzte Vergleichstherapie (44 %), gefolgt von Pac (38 %) und Topo (18 %).

Die Studien wurden größtenteils in Europa (zwischen 54 % und 76 %) und Nordamerika (zwischen 24 % und 39 %) durchgeführt. An der Studie MIRASOL waren auch deutsche Studienzentren beteiligt. Da beide Studien überwiegend in Europa und Nordamerika rekrutierten, wird eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Studien MIRASOL und FORWARD 1. Beide Studien sind offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studien. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs./oder 2 vs. 3)“, „Wahl der IC-Chemo (Pac vs. PLD vs. Topo)“. Untersucht wurde die Wirksamkeit von Mirvetuximab Soravtansin im Vergleich zur Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patientinnen mit platinresistentem, fortgeschrittenem, high-grade EOC, primärem Peritoneal- oder Eileiterkrebs, deren Tumoren ein mittleres oder hohes Folatrezeptor-alpha-Niveau aufweisen und bereits mit 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien vorbehandelt wurden. Die Behandlung mit MIRV sollte bis Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einverständniserklärung oder Studienende erfolgen. Primärer Endpunkt war in beiden Studien „Progressionsfreies Überleben“, jedoch in der Studie MIRASOL erhoben durch den Prüfarzt / die Prüfarztin und in der Studie FORWARD 1 erhoben durch ein verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium. Weitere Endpunkte waren „Gesamtüberleben“, „Tumoransprechen“, patientenberichtete Morbidität und Lebensqualität („EORTC QLQ-C30“, „EORTC QLQ-OV28“, „EQ-5D-5L“, „PGIS“ (nur in der Studie MIRASOL), „FOSI“ (nur in der Studie FORWARD 1)) sowie Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“). Grundlage dieser Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Datenschnitte vom 26.09.2024 (Studie MIRASOL) bzw. 18.03.2020 (Studie FORWARD 1).

4.2.1 Studie MIRASOL

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Frauen mit platinresistentem, fortgeschrittenem high-grade EOC, primärem Peritoneal- oder Eileiterkrebs, deren Tumoren ein hohes Folatrezeptor-alpha-Niveau aufweisen und die bereits mit 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien vorbehandelt wurden. In die Studie wurden insgesamt 453 Personen eingeschlossen und randomisiert (ITT-Population MIRV: 227 und IC-Chemo: 226). Es zeigt sich eine weitestgehend ausbalancierte Verteilung in den gemessenen und bekannten Confoundern bzw. Prognosefaktoren. Der Großteil der Patientinnen hat als primäre Tumorlokalisierung das Ovar, befindet sich im FIGO-Stadium III, ist für BRCA negativ bzw. unbekannt. Im Median beträgt die Zeit seit der Erstdiagnose zwischen 28,5 und 29,2 Monaten. Etwa 50 % der Patientinnen in beiden Armen hatten bereits 3 Vortherapielinien erhalten. Über 60 % der Patientinnen in beiden Armen wurden bereits mit Bevacizumab vorbehandelt.

Studienmedikation

Nicht alle eingeschlossenen Patientinnen erhielten die vorgesehene Studienmedikation. Im Interventionsarm wurden 4 % (9 Personen) eingeschlossen, aber nicht behandelt. Im Kontrollarm waren es 8 % (19 Personen). Die Behandlung umfasste im Interventionsarm MIRV und im Kontrollarm Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (IC-Chemo), bestehend aus Paclitaxel (41 %), PLD (36 %) oder Topotecan (24 %). Alle eingeschlossenen Personen der ITT brachen die Einnahme der Studienmedikation ab. Patientinnen des Kontrollarms haben jedoch häufiger die Studienmedikation aus anderen Gründen als Progress abgebrochen („Entscheidung Ärztin/Arzt“, „Entzug der Einverständniserklärung zur Behandlung und Follow-up“) als die des Interventionsarms (6 % vs. 16 %). Dies führt zusammen mit einem größeren Anteil nicht behandelter Personen im Kontrollarm (8 % vs. 4 %) zu einem größeren Anteil an Personen, die Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention hatten. Die mediane Dauer der Exposition in Monaten (min; max) war im Interventionsarm mit 5,0 (0,69; 36,4) länger als im Vergleichsarm mit 2,96 (0,46; 27,6). Die mediane Beobachtungszeit für das OS beträgt 31,1 Monate [28,4; 33,9] im Interventionsarm und 29,7 Monate [28,6; 35,3] im Vergleichsarm. Der Anteil an Personen mit Dosisunterbrechungen (MIRV: 53 %; IC-Chemo: 49 %), und Reduktionen (MIRV: 35 %; IC-Chemo: 25 %) war unter MIRV höher als unter IC-Chemo. Insgesamt betrafen Dosisanpassungen aber vergleichbar hohe Anteile an Personen in den Studienarmen (MIRV: 61 %; IC-Chemo: 59 %).

Validität und Aussagekraft der Studie und Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt, da es vermutlich bedingt durch das offene Studiendesign einen größeren Anteil an Personen gibt, die Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention im Kontrollarm hatten. Der Unterschied beträgt hierbei ca. 10 %.

4.2.2 Studie FORWARD 1

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Frauen mit platinresistentem, fortgeschrittenem EOC, primärem Peritoneal- oder Eileiterkrebs, deren Tumore FR α -positiv sind (mittlere und hohe Expression) und die bereits mit 1 bis 3 systemischen Behandlungslinien vorbehandelt wurden. In die Studie wurden insgesamt 366 Personen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert (ITT-Population). Um die Studienpopulation auf das Anwendungsgebiet einzugrenzen, das Personen mit hoher FR α -Expression umfasst, wurde post hoc eine MITT-

Population definiert, welche Personen mit FR α -high (≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie) berücksichtigt und welche zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Limitationen dieses Vorgehens sind im Abschnitt 4.1 beschrieben. Die mITT-Population umfasst 116 Personen (entspricht 32 % der ITT-Population), davon hatten 84–91 % einen ovariellen Tumor und nur 3–7 % einen Tumor des Eileiters und 6–9 % einen primär peritonealen Tumor. Unterschiede von 10 % oder mehr zwischen den Behandlungsarmen zu Baseline gab es bezüglich kürzerer „Zeit seit Erstdiagnose“ im Interventionsarm. Daneben zeigen sich keine größeren Unterschiede in den bekannten Baselinecharakteristika der Teilpopulation zwischen den Studienarmen. Dies ist vermutlich darin begründet, dass ein Stratifizierungsfaktor der Studie die FR α -Expression war und diese, auch wenn zunächst zum Studieneinschluss anders gemessen, doch mit der Nachbestimmung in der Stärke korrelieren sollte, weshalb sich die Imbalancen in der Teilpopulation in geringem Umfang halten. Allerdings liegen Angaben zur medizinischen Vorgeschichte nur teilweise vor und Angaben zur Begleitmedikation fehlen für diese Teilpopulation. Unsicherheiten bezüglich ungemessener Confounder und Risikofaktoren, welche ggf. in der nachträglich gebildeten Teilpopulation nicht ausbalanciert sind, können nicht ausgeschlossen werden.

Studienmedikation

Die Studienmedikation umfasste im Interventionsarm MIRV und im Kontrollarm IC-Chemo, bestehend aus Paclitaxel (38 %), PLD (44 %) oder Topotecan (18 %). Nicht alle eingeschlossenen Patientinnen erhielten die vorgesehene Studienmedikation. Ein Abbruch der Studienmedikation erfolgte bei allen Personen im Kontrollarm und bei 96 % im Interventionsarm. 3 Personen befinden sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch in Behandlung. Ein Abbruch aufgrund eines Progresses geschah im Interventionsarm zu 77 %, im Kontrollarm hingegen nur zu 71 %. Patientinnen des Vergleichsarms haben jedoch häufiger die Studienmedikation aus anderen Gründen als Progress abgebrochen als die des Interventionsarms („Entscheidung Ärztin/Arzt“, „Entzug der Einverständniserklärung zu Behandlung und Follow-up“: MIRV: 4 % vs. IC-Chemo: 15 %). Dies führt zusammen mit einem größeren Anteil an Patientinnen im Kontrollarm, welche keine Studienmedikation erhalten hatten (MIRV: 4 % vs. IC-Chemo: 6 %), zu einem größeren Anteil an Patientinnen, die Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention im Kontrollarm hatten.

Ein Abbruch der Studie wegen „Entscheidung des Arztes / der Ärztin“ wird in den Studienunterlagen mit 28 % im Interventionsarm berichtet und nur 18 % im Vergleichsarm. Ein Studienabbruch wegen „Entzug der Einverständniserklärung durch die Patientin“ betraf lediglich 2 % im Interventionsarm und 3 % im Vergleichsarm. Die mediane Dauer der Exposition in Monaten (min; max) konnte für die Teilpopulation nicht identifiziert werden. Anhand der medianen Anzahl an Behandlungszyklen (MIRV: 8 und IC-Chemo: 3,5) lässt sich jedoch ableiten, dass auch hier größere Unterschiede bestehen. Die mediane Beobachtungszeit für das OS beträgt 24,0 Monate [22,0; 25,3] im Interventionsarm und 24,5 [18,3; n. a.] im Vergleichsarm. Informationen zur Dosisanpassung konnten ebenfalls nicht für die Teilpopulation identifiziert werden.

Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie und Verzerrungspotential

Aufgrund der Eingrenzung des Anwendungsgebietes auf Personen, deren Tumorproben FR α -high sind, basiert die Nutzenbewertung nicht auf der gesamten Studie FORWARD 1, sondern lediglich auf einer Teilpopulation (mITT) der Studie. Da die Randomisierung nicht für diese Teilpopulation erfolgte, kann nicht mehr per se von einer adäquaten Gleichverteilung der Confounder ausgegangen werden. Der Anteil an Personen, die aus der ITT in die mITT

eingeschlossen wurden, war in beiden Armen annähernd gleich (MIRV: 33 %; IC-Chemo: 29 % stratifizierte Randomisierung anhand $FR\alpha$ -Niveaus). Es zeigen sich keine größeren Imbalancen in einigen möglicherweise prognostisch relevanten Faktoren (Alter, FIGO-Stadium, Anzahl vorheriger Therapielinien, Gewicht) zur ITT-Population, sodass sich insgesamt keine Hinweise auf eine relevante Strukturungleichheit der Behandlungsgruppen zeigen. Unsicherheiten bezüglich ungemessenen Confoundern bzw. prognostischen Faktoren bleiben jedoch bestehen und können nicht ganz ausgeschlossen werden. Verzerrungen ergeben sich auf Studienebene hauptsächlich wegen der hohen Unterschiede im Anteil an Personen, die protokollgemäß geplante Interventionen erhalten haben. Zusätzlich wirken sich die fehlenden Angaben zu Protokollverletzungen und Begleitmedikationen der Teilpopulation verzerrend aus. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch bewertet.

Vergleich der Studien MIRASOL und FORWARD 1

Die Zusammenfassung der beiden Studien in Form einer Meta-Analyse wird als sachgerecht eingeschätzt (weitergehende Beschreibung der Studien in nachfolgenden Kapiteln 2.1 und 2.4). Unterschiede zwischen den Studien wurden für die Definition der Platinresistenz bei Personen mit nur einer Vortherapie und die Stärke der Vortherapie ausgemacht. Grundsätzlich erscheinen die Frauen der MIRASOL-Studie, was die Anzahl und die vorherige Exposition gegenüber verschiedenen Wirkstoffklassen angeht, etwas stärker vortherapiert (siehe Kapitel 2.4 meta-analytische Auswertung).

4.3 Mortalität

Gesamtüberleben

In beiden Studien wurden Überlebens-Follow-up alle 3 Monate bis zum Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einwilligung oder Ende der Studie in der Studie FORWARD 1 für ein Jahr nach der letzten erhaltenen Dosis durchgeführt. Die mediane Beobachtungsdauer in Monaten [95%-KI] für das Gesamtüberleben liegt für die Studie MIRASOL bei MIRV: 31,1 [28,4; 33,9] und IC-Chemo: 29,7 [28,6; 35,3]). Für die Studie FORWARD 1 liegt sie bei (MIRV: 24,0 [22,0; 25,3] und IC-Chemo: 24,5 [18,3; n. a.]).

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegt in der Studie MIRASOL ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirvetuximab Soravtansin gegenüber IC-Chemotherapie vor. In der meta-analytischen Zusammenfassung verstarben im Interventionsarm 213 Personen (69 %) und im Vergleichsarm 202 (78 %). Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied im medianen Gesamtüberleben. Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] in Monaten betrug im Interventionsarm 16,5 [14,7; 19,1] und im Vergleichsarm: 13,3 [11,4; 15,1] (HR [95%-KI]: 0,67 [0,55; 0,82] $p = 0,0001$).

Gemäß KM-Kurve erscheint der Anteil an frühen Zensierungen hoch. Von den zensierten Personen waren 1 % im Interventionsarm und < 1 % im Kontrollarm „Lost to Follow-up“. Alle übrigen Patientinnen waren nach Angaben des pU zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben. In der Studie MIRASOL wird in der Analyse zum Gesamtüberleben keine Person als „Lost to Follow-up“ bezeichnet. In den Angaben zum Studienverlauf (Tabelle 9) werden jedoch mindestens 2 % der Patientinnen mit einem vorzeitigen Abbruch der Studie, der als möglicher „Lost to Follow-up“ zu interpretieren ist, verzeichnet.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (höherer Drop-Out im Vergleichsarm und folglich Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention) ergibt sich auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential.

4.4 Morbidität

Der pU reicht in der Kategorie Morbidität Ergebnisse zu folgenden Endpunkten ein: „Progressionsfreies Überleben“, „Tumoransprechen“, „EORTC QLQ-C30“, „EORTC QLQ-OV28“, „EQ-5D-5L“, „PGIS“ (nur in der Studie MIRASOL), „FOSI“ (nur in der Studie FORWARD 1).

Die Endpunkte „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“ wurden in der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Ergebnisse zum primären Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ sind ergänzend im Anhang dargestellt. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Die patientenberichteten Endpunkte werden aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 2.3.2 und 2.4).

Es besteht für einen Teil der Erhebung die Möglichkeit, dass diese Missing completely at random erfolgte, da einige Erhebungsinstrumente bzw. Erhebungszeitpunkte erst mit Protokollamendment 2 in der Studie MIRASOL eingeführt wurden. Der pU legt jedoch keine Daten vor, wieviel Personen vor Einführung des Protokollamendments 2 in die Studie eingeschlossen wurden und inwieweit die Populationen vor bzw. nach Einführung der Erhebung vergleichbar sind, sodass dieser Aspekt in der Bewertung der Rücklaufquote nicht berücksichtigt werden kann.

Es liegen somit keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität vor.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU Daten zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OV28 vor. Diese werden aufgrund geringer Rücklaufquoten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 2.3.2 und 2.4).

Es besteht für einen Teil der Erhebung die Möglichkeit, dass diese Missing completely at random erfolgte, da einige Erhebungszeitpunkte erst mit Protokollamendment 2 in der Studie MIRASOL eingeführt wurden. Der pU legt jedoch keine Daten vor, wieviel Personen vor Einführung des Protokollamendments 2 in die Studie eingeschlossen wurden und inwieweit die Populationen vor bzw. nach Einführung der Erhebung vergleichbar sind, sodass dieser Aspekt in der Bewertung der Rücklaufquote nicht berücksichtigt werden kann.

Es liegen somit keine Ergebnisse zu Endpunkten der Lebensqualität vor.

4.6 Sicherheit

Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer für Sicherheitsendpunkte vor. Da jedoch die Behandlungsdauer unterschiedlich war und eine Beobachtung der Sicherheitsendpunkte bis 30 Tage nach Ende der Behandlung erfolgte, ist von einer relevant unterschiedlichen Beobachtungsdauer für Sicherheitsendpunkte auszugehen.

Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern wurden daher Hazard Ratios berechnet. Bei nicht berechenbaren Hazard Ratios (keine Ereignisse in einem Arm) wurden RR mit einem CMH-Modell berechnet. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten ist eine Effektschätzung anhand des RR jedoch nicht sachgerecht.

In der meta-analytischen Auswertung zeigt sich bei nahezu allen Personen beider Studienarme ein unerwünschtes Ereignis (MIRV: 98 % und IC-Chemo: 95 %). Es traten sowohl schwere (HR [95%-KI]: 0,51 [0,40; 0,66]), schwerwiegende (HR [95%-KI]: 0,51 [0,37; 0,71]) als auch UE, die zum Abbruch der Studie führten (HR [95%-KI]: 0,38 [0,24; 0,60]), früher im Kontrollarm auf,

mit signifikantem Unterschied zugunsten von MIRV (Tabelle 13). In der meta-analytischen Auswertung zeigt sich für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und in allen darunter gelisteten PT (Anämie, Leukopenie, Neutropenie und Thrombozytopenie) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von MIRV gegenüber IC-Chemo. Ebenfalls ein Vorteil zeigt sich in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ und der darin enthaltenen PT „Alopezie, trockene Haut, Nagelerkrankungen und Palmarplantares Erythrodyssästhesie-Syndrom“. Einzelne Vorteile für MIRV zeigen sich in den PT: „Hypomagnesiämie“, „Epistaxis“, „Dyspnoe“, „Dünndarmobstruktion“, „Stomatitis“, „Ödem peripher“. In der SOC „Augenerkrankungen“, welche für die Studie MIRASOL auch als UESI präspezifiziert wurde, zeigt sich für die SOC und viele PT („Katarakt, trockenes Auge, Augenschmerzen, Keratopathie, Photophobie, verschwommenes Sehen und verminderte Sehschärfe“) ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von MIRV. Es liegen weitere Unterschiede zu Ungunsten von MIRV in den SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ vor. Es liegen weitere signifikante Unterschiede zu Ungunsten von MIRV in den PT: „Dehydratation“, „Parästhesie“, „Pneumonitis“ (ebenfalls als UESI definiert) sowie „Abdominalschmerz“, „Diarrhö“, „Arthralgie“, „Aspartataminotransferase erhöht“ vor.

Bei den schweren UE zeigen sich Vorteile für MIRV in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Untersuchung“. In der SOC „Augenerkrankungen“, welche auch als UESI definiert ist, wurde wegen nicht berechenbarer Hazard Ratios (keine Ereignisse in einem Arm) das RR mit einem CMH-Modell berechnet. Bei den mit CMH-Modell berechneten Endpunkten zeigt sich bei den schweren UESI „Augenerkrankungen“ ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen mit 34 (16 %) Ereignissen in der MIRV-Gruppe im Vergleich zu keinem Ereignis in der Vergleichsgruppe. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten ist eine Effektschätzung anhand des RR jedoch nicht sachgerecht, sodass auf die Darstellung verzichtet wird. Auch der statistische Test berücksichtigt die unterschiedliche Beobachtungszeit nicht und ein anderer Test (z. B. Log-Rank-Test) erscheint hier geeigneter. Auch wenn das CMH-Modell hier grundsätzlich als ungeeignet eingestuft wird, wird unter Einbezug der Kaplan-Meier-Kurve (siehe Anhang) mit einer hohen Ereignisrate bereits zu einem frühen Zeitpunkt sowie unter Betrachtung der Anzahl bzw. Zeit bis zum ersten UESI „Augenerkrankungen“ von einem signifikanten Unterschied ausgegangen.

Bezüglich der UESI ergeben sich Schwierigkeiten bei der Zusammenfassung der Daten (siehe Kapitel 2.3.4). Da unter dem UESI „Pneumonitis“ in der Studie MIRASOL alle PT der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ verstanden werden, dies jedoch nicht für die Studie FORWARD 1 gilt, scheint eine Zusammenfassung nicht sachgerecht. Es ist unklar, wie die Zusammenfassung, die durch den pU berichtet wird, erfolgte. Lediglich der PT „Pneumonitis“ kann gepoolt werden. Hier zeigen sich unabhängig vom Schweregrad signifikante Nachteile für MIRV (HR [95%-KI]: 3,30 [0,97; 11,3]). Für die Studie MIRASOL zeigt sich in dem präspezifizierten UESI „Pneumonitis“ ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von MIRV (HR [95%-KI]: 12,4 [1,65; 92,9]). Für das UESI „periphere Neuropathie“ scheinen mehrere PT zusammengefasst worden zu sein, weshalb von einer vergleichbaren Erfassung, wie im Dossier berichtet, ausgegangen wird. Auch hier liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für MIRV gegenüber IC-Chemo vor (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,40 [1,01; 1,94]).

Eine Progression der Tumorerkrankung sollte nicht als ein UE gewertet werden. Auswertungen, bei denen andere erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung nicht berücksichtigt wurden, liegen nicht vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Die EMA beschreibt das Sicherheitsprofil von MIRV als insgesamt akzeptabel, insbesondere wegen der schlechten Prognose der Zielgruppe. Zu den wichtigen Sicherheitsbedenken bei MIRV gehören Augenerkrankungen, Pneumonitis, periphere Neuropathie und gastrointestinale Störungen [9].

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (höherer Drop-Out im Vergleichsarm und folglich Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention) und die dadurch entstandene verkürzte Erhebung im Vergleichsarm ergibt sich auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Mirvetuximab Soravtansin ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben. Die Nutzenbewertung von Mirvetuximab Soravtansin basiert auf den zulassungsbegründenden Studien IMGN853-0416 (MIRASOL) und IMGN853-0403 (FORWARD 1). Es handelt sich bei den Studien MIRASOL und FORWARD 1 um randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studien, die Mirvetuximab Soravtansin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe bei Patientinnen mit platinresistentem, high-grade, fortgeschrittenem EOC, primärem Peritoneal- oder Eileiterkrebs, deren Tumoren ein mittleres und/oder hohes Folatrezeptor-alpha-Niveau aufweisen, untersuchen. Die Patientinnen mussten 1 bis 3 systemische Vorbehandlungen aufweisen. Die Studie MIRASOL wurde im Verhältnis 1:1, die Studie FORWARD 1 im Verhältnis 2:1 stratifiziert randomisiert. Für die Studie FORWARD 1 wurde lediglich eine Biomarker-relevante Teilpopulation (hohes FR α -Niveau; ca. ein Drittel der gesamten Studienpopulation) für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU wertet die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse basierend auf Basis von individuellen Patientendaten aus.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter MIRV ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 18: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 (Teilpopulation)

Darstellung der Ergebnisse	MIRV		IC-Chemo		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Mortalität						
Gesamtüberleben	<i>N¹⁾</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]²⁾; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N¹⁾</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert³⁾</i> Interaktionstest *Studie für Meta-Analyse	
MIRASOL	227	16,9 [14,36; 19,8] 162 (71)	226	13,3 [11,4; 15,42] 177 (78)	0,67 [0,54; 0,84] 0,0004	↑
FORWARD 1 (Teilpopulation)	82	16,43 [12,42; 20,50] 51 (62)	34	11,40 [6,11; 18,10] 25 (74)	0,66 [0,40; 1,08] 0,10	↔
Meta-Analyse	309	16,5 [14,7; 19,1]	260	13,3 [11,4; 15,1]	0,67 [0,55; 0,82] 0,0001 0,92	↑
Sicherheit⁴⁾						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
MIRASOL	218	31,6 [21,1; 47,7] 97 (44)	207	14,1 [9,71; 17,7] 113 (55)	0,54 [0,41; 0,72] < 0,0001	↑
FORWARD 1 (Teilpopulation)	79	31,86 [19,0; n. a.] 37 (47)	32	9,00 [3,14; 10,43] 20 (62)	0,44 [0,25; 0,79] 0,008	↑
Meta-Analyse	297	31,57 [22,0; 44,7] 134 (45)	239	12,0 [9,14; 16,0] 133 (56)	0,51 [0,40; 0,66] < 0,0001 0,58	↑

Darstellung der Ergebnisse	MIRV		IC-Chemo		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
SUE						
MIRASOL	218	n. a. [59,9; n. a.] 55 (25)	207	33,7 [28,6; n. a.] 69 (33)	0,55 [0,38; 0,80] 0,0012	↑
FORWARD 1 (Teilpopulation)	79	97,29 [97,29; n. a.] 22 (28)	32	30,71 [7,57; n. a.] 13 (41)	0,44 [0,21; 0,92] 0,033	↑
Meta-Analyse	297	n. a. [97,3; n. a.] 77 (26)	239	33,71 [28,6; 45,7] 82 (34)	0,51 [0,37; 0,71] 0,0001 0,62	↑
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte						
MIRASOL	218	n. a. [73,86; n. a.] 25 (11)	207	79,14 [55,29; n. a.] 31 (15)	0,44 [0,23; 0,78] 0,0042	↑
FORWARD 1 (Teilpopulation)	79	n. a. [61,14; n. a.] 13 (16)	32	18,71 [8,71; n. a.] 15 (47)	0,27 [0,12; 0,59] 0,001	↑
Meta-Analyse	297	n. a. 38 (13)	239	79,1 [55,3; n. a.] 46 (19)	0,38 [0,24; 0,60] < 0,0001 0,35	↑

¹⁾ Die Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

³⁾ HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt) als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test.

⁴⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; KI: Konfidenzintervall; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; n. a.: nicht anwendbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76.
2. **AbbVie Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere) Anhang 4-H zu Modul 4A; 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, medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 05.12.2024.
3. **AbbVie Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere) Anhang 4-I zu Modul 4A; 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, medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 05.12.2024.
4. **AbbVie Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere) Anhang 4-J zu Modul 4A; 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, medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 05.12.2024.
5. **AbbVie Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere) Modul 4A; 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, medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 05.12.2024.
6. **AbbVie Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung Mirvetuximab-Soravtansin (Elahere): Zusatzanalysen-Dokument [unveröffentlicht]. 05.12.2024.
7. **AbbVie Deutschland.** Elahere 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Elahere (mirvetuximab soravtansine): European public assessment report EMEA/H/C/005036/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 19.09.2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf.

10. **Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A.** The EORTC QLQ-C30 scoring manual, third edition [online]. Brüssel (BEL): European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC); 2001. [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
11. **ImmunoGen.** 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 (FORWARD 1); clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
12. **ImmunoGen.** 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 (FORWARD 1); protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2019.
13. **ImmunoGen.** 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 (FORWARD 1); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
14. **ImmunoGen.** 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 (MIRASOL); clinical outcome assessment statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2023.
15. **ImmunoGen.** 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 (MIRASOL); clinical study report [unveröffentlicht]. 2024.
16. **ImmunoGen.** 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 (MIRASOL); final clinical study report [unveröffentlicht]. 05.12.2024.
17. **ImmunoGen.** 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 (MIRASOL); protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2019.
18. **ImmunoGen.** 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 (MIRASOL); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2023.

19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung, Projekt A22-117 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2023. [Zugriff: 04.03.2025]. (IQWiG-Berichte Nr. 1510). URL: https://www.iqwig.de/download/a22-117_olaparib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 6.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032-035OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 03.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Ovarialkarzinom/Version_6/LL_Ovarialkarzinom_Langversion_6.0.pdf.
21. **Riley RD, Tierney JF, Stewart LA (Eds.)** Individual participant data meta-analysis. Hoboken: Wiley; 2021.

Anhang

EORTC QLQ-OV28

Tabelle 19: Items der Skalen des EORTC QLQ-OV28 in der 1. validierten Version und der Studienverwendung (Studie MIRASOL)

	1. Version [10]	MIRASOL
Symptomskalen		
Abdominale/gastrointestinale Symptome	6	6
Periphere Neuropathie	2	3
Hormonelle Symptome	2	2
Körperbild	2	2
Nebenwirkungen der Chemotherapie	5	8 (eigenständig statt zu einem Konstrukt zusammenzuschließen)
Funktionsskalen		
Einstellung bez. Krankheit/Behandlung	3	3 (umgedreht skaliert)
Andere Einzelitems	4	
Sexualität	4 (Scaling Performance noch nicht etabliert)	4 (umgedreht skaliert)

Progressionsfreies Überleben

Subgruppenanalysen mit dazugehörigen Interaktionsthermen wurden nicht für den in der Nutzenbewertung dargestellten finalen Datenschnitt der Studie MIRASOL und die meta-analytische Auswertung berichtet. Für die Studie FORWARD 1 zeigten sich keine signifikanten Interaktionsterme.

Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR); Studien MIRASOL (DC: 26.09.2024), FORWARD 1 (DC: 18.03.2020) und meta-analytische Poolung, (m)ITT-Population

Studie	MIRASOL		FORWARD 1		Meta-Analyse	
	MIRV N = 227	IC-Chemo N = 226	MIRV N = 82	IC-Chemo N = 34	MIRV N = 309	IC-Chemo N = 260
Progressionsfreies Überleben (BICR)						
Ereignis, n (%)	164 (72)	127 (56)	59 (72)	26 (76)	223 (72)	153 (59)
Tod	21 (9)	26 (12)	3 (4)	4 (12)	24 (8)	30 (12)
Radiologische Progression	143 (63)	101 (45)	56 (68)	22 (65)	199 (64)	123 (47)
Zensierungen, n (%)	63 (28)	99 (44)	23 (28)	8 (24)	86 (28)	107 (41)
Neue Antikrebstherapie vor Progression oder Tod	45 (20)	61 (27)			45 (15)	61 (23)
Neue Antikrebstherapie vor Progression oder Tod (einschließlich palliativer Strahlentherapie während der Studienbehandlung)	-	-	14 (17)	3 (9)	14 (5)	3 (1)
Keine Bewertung zu Baseline oder nach Baseline und die Patientin verstarb nicht innerhalb von 105 Tagen nach der Randomisierung	9 (4)	27 (12)	3 (4)	2 (6)	12 (4)	29 (11)
Kein Tod oder Krankheitsprogression	6 (3)	4 (2)	4 (5)	0	10 (3)	4 (2)
Krankheitsprogression oder Tod nach ≥ 2 verpassten radiologischen Bewertungen	3 (1)	7 (3)			3 (1)	7 (3)
Fortschreiten der Krankheit oder Tod nach dem Ausbleiben von 2 oder mehr aufeinanderfolgenden radiologischen Untersuchungen ¹⁾			2 (2)	3 (9)	2 (1)	3 (1)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95%-KI] ²⁾	15,31 [11,60; 22,41]	5,82 [4,60; 6,93]	22,21 [11,01; 26,61]	9,89 [3,61; n. a.]	16,62 [13,80; 22,41]	5,85 [5,52; 7,00]
Mediane Zeit, Monate [95%-KI] ³⁾	5,82 [4,93; 6,97]	4,34 [3,52; 4,99]	5,68 [4,04; 8,15]	3,22 [1,51; 5,49]	5,75 [5,39; 6,87]	4,30 [3,22; 4,86]
HR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ p-Wert Interaktionstest Behandlung*Studie für Meta-Analyse		0,70 [0,55; 0,89] 0,0043		0,62 [0,38; 1,02] 0,069		0,69 [0,56; 0,86] 0,0011 k. A. ⁵⁾

¹⁾ D. h. (PD- oder Todesdatum) – max (letztes radiologisches Untersuchungsdatum, Randomisierungsdatum) + 1 \geq 105)

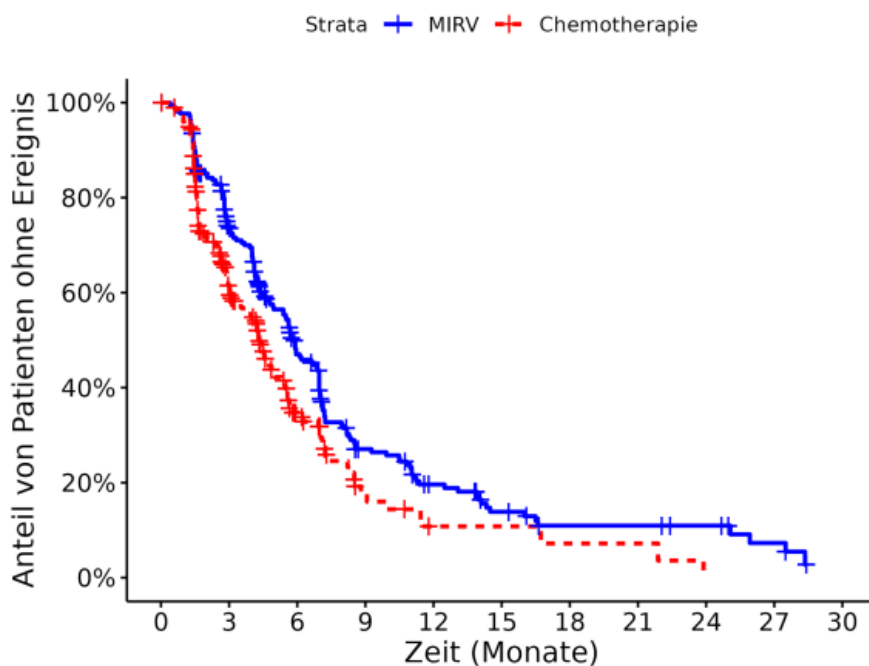
²⁾ KM-Schätzer mit invertiertem Ereignis- und Zensierungsstatus (Reverse Kaplan-Meier-Methode)

³⁾ KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).

⁴⁾ HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Stratifizierungsvariablen (Anzahl vorheriger Therapien und Chemotherapie wie zu Randomisierung festgelegt sowie für die Meta-Analyse Ursprungsstudie) als Kovariablen, p-Wert des HR basierend auf einem Log-Rank-Test.

⁵⁾ Der Interaktionstest Behandlung*Studie wurde nicht für die Meta-Analyse mit Daten des finalen Datenschnittes der Studie MIRASOL berichtet. Der p-Wert aus den Daten der Studie MIRASOL mit einem Datenschnitt vom 27.10.2023 beträgt: p = 0,57.

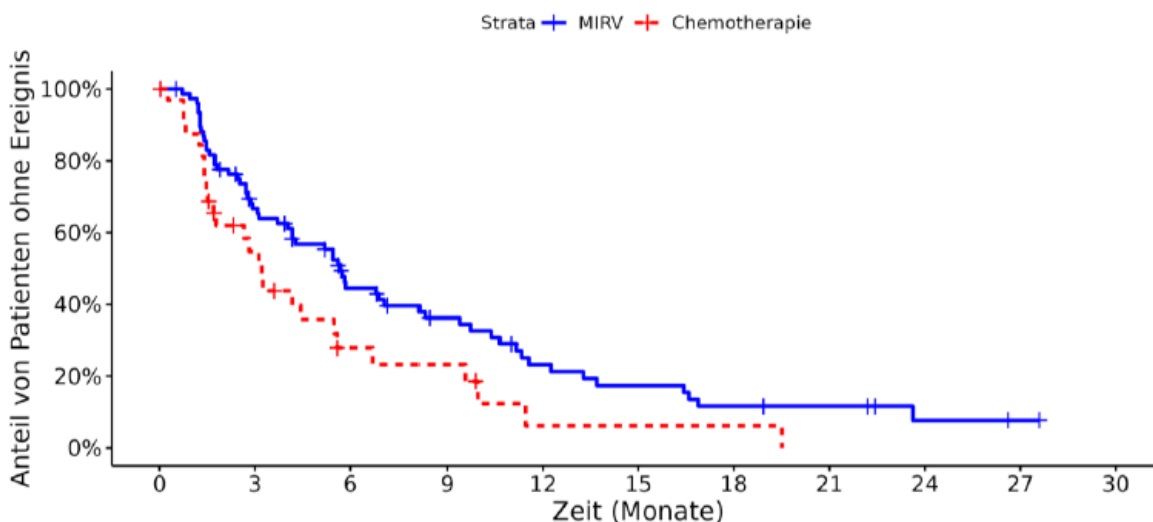
Abkürzungen: BICR: verblindetes unabhängiges Bewertungsgremium; DC: Datenschnitt; HR: Hazard Ratio; IC-Chemo: Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; MIRV: Mirvetuximab Soravtansin; (m)ITT: (modified) Intention to Treat; PD: Progressive Disease



Patienten unter Risiko

MIRV	227	146	82	41	26	16	10	10	8	4	0
Chemotherapie	226	95	36	11	3	3	2	2	0	0	0

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



Patienten unter Risiko

MIRV	82	48	28	20	12	9	6	5	2	1	0
Chemotherapie	34	15	6	5	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – Studie FORWARD 1 (relevante Biomarker-Population)

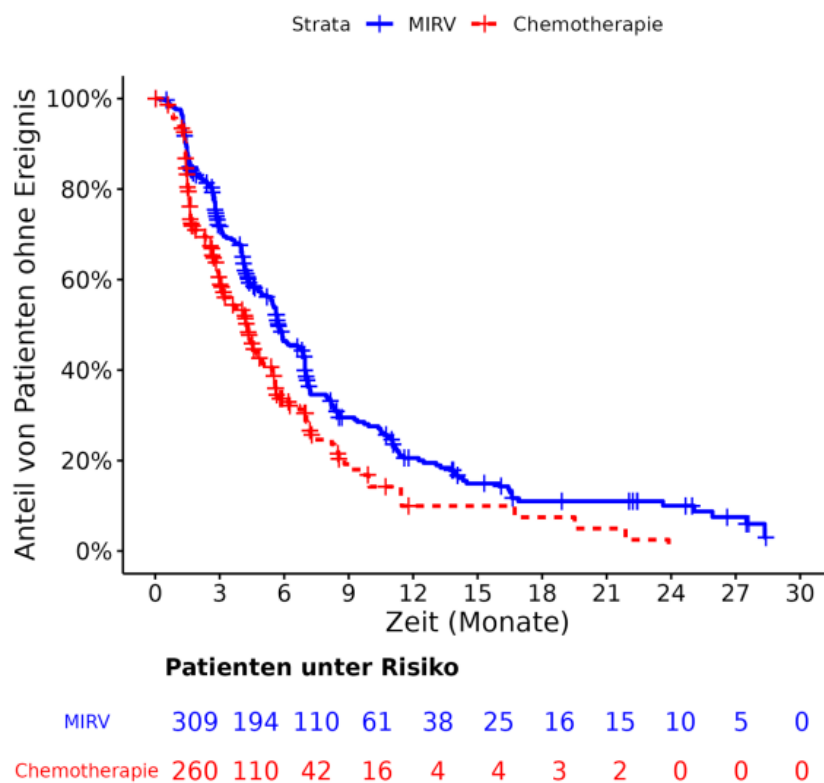
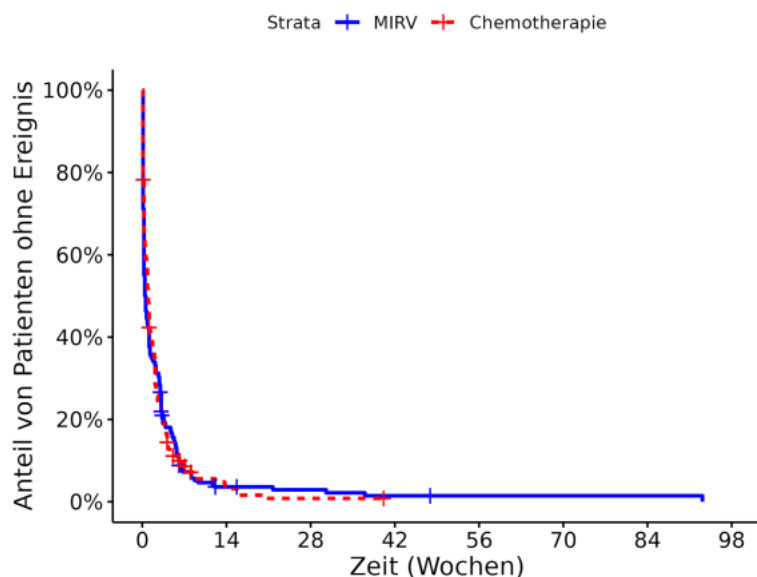


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben (gemäß BICR) – einstufige Meta-Analyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1

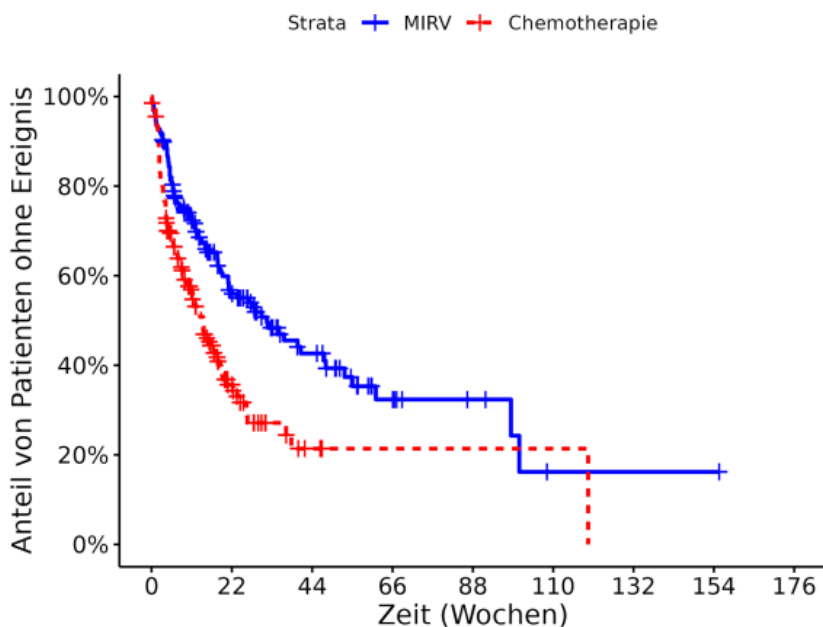
KM-Kurven zu den Gesamtraten UE (MIRASOL)



Patienten unter Risiko

MIRV	218	6	4	2	1	1	1	0
Chemotherapie	207	5	1	0	0	0	0	0

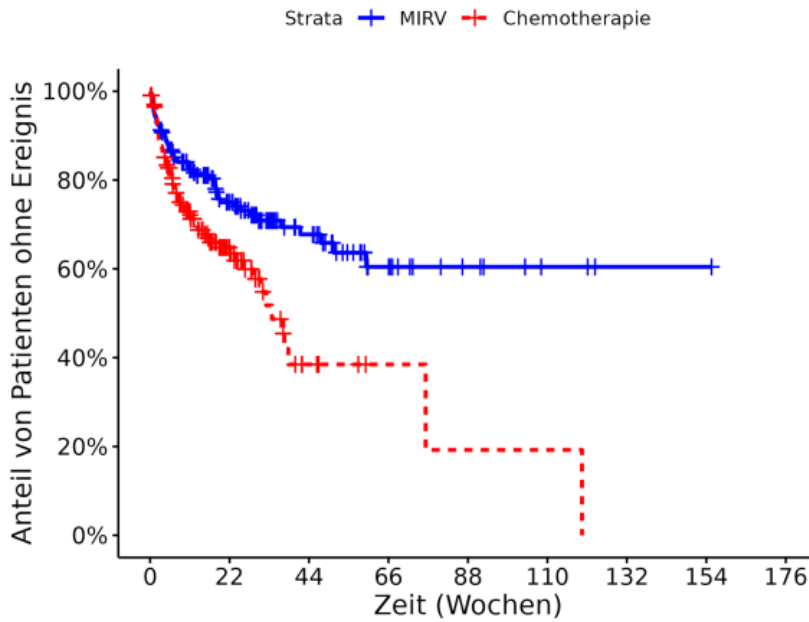
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE – Studie MIRASOL (Sicherheitspopulation)



Patienten unter Risiko

MIRV	218	68	29	11	5	1	1	1	0
Chemotherapie	207	30	4	1	1	1	0	0	0

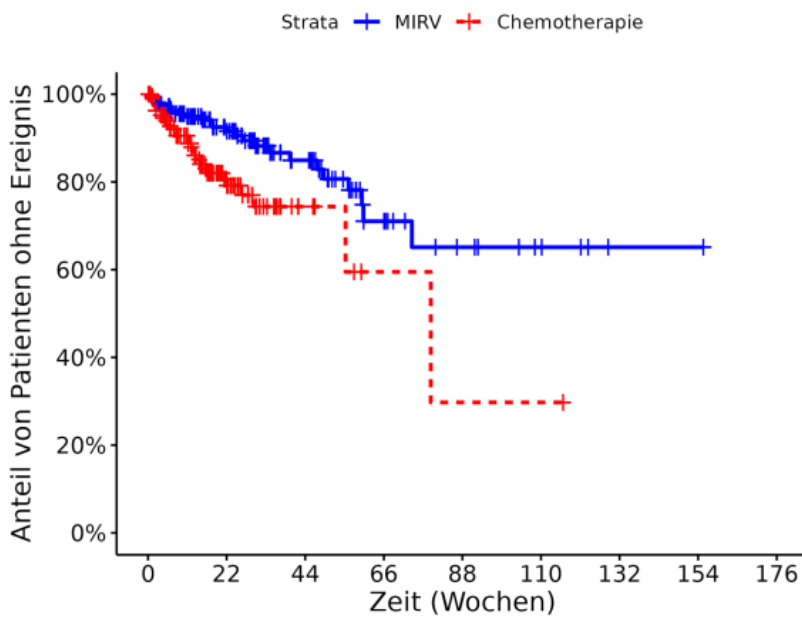
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE – Studie MIRASOL (Sicherheitspopulation)



Patienten unter Risiko

MIRV	218	89	42	16	7	3	1	1	0
Chemotherapie	207	48	7	2	1	1	0	0	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE – Studie MIRASOL (Sicherheitspopulation)



Patienten unter Risiko

MIRV	218	101	48	18	9	5	1	1	0
Chemotherapie	207	56	9	2	1	1	0	0	0

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Studie MIRASOL (Sicherheitspopulation)

KM-Kurven zu den Gesamtraten UE (FORWARD 1)

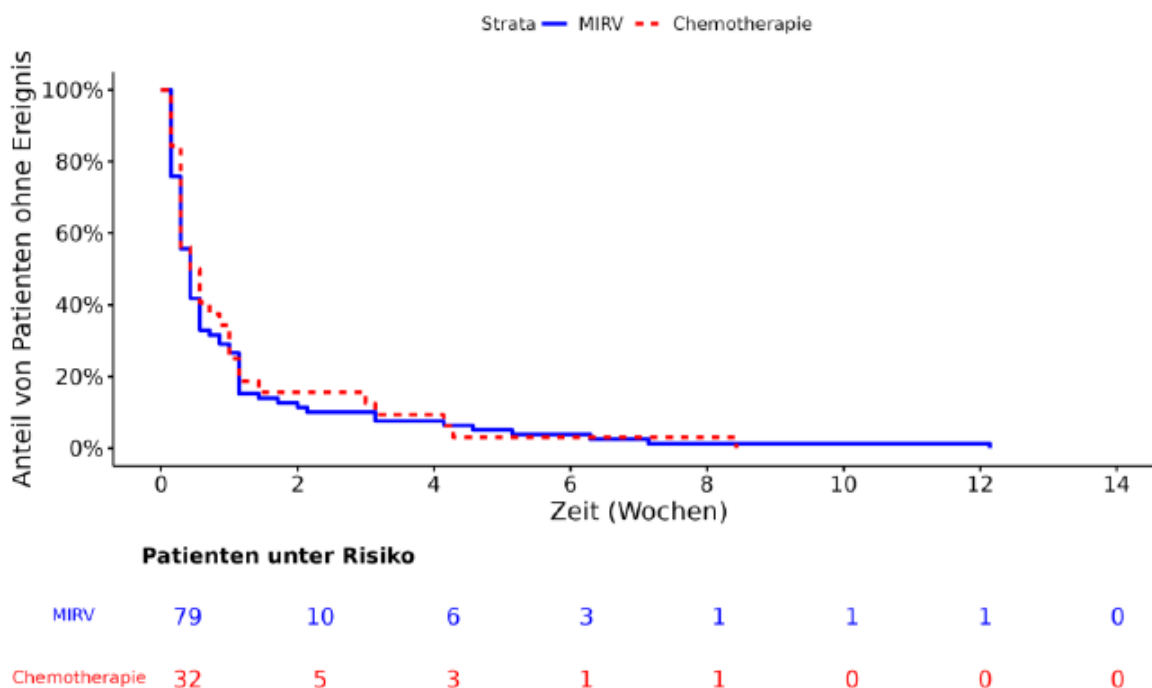


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE – Studie FORWARD 1 (mSicherheitspopulation)

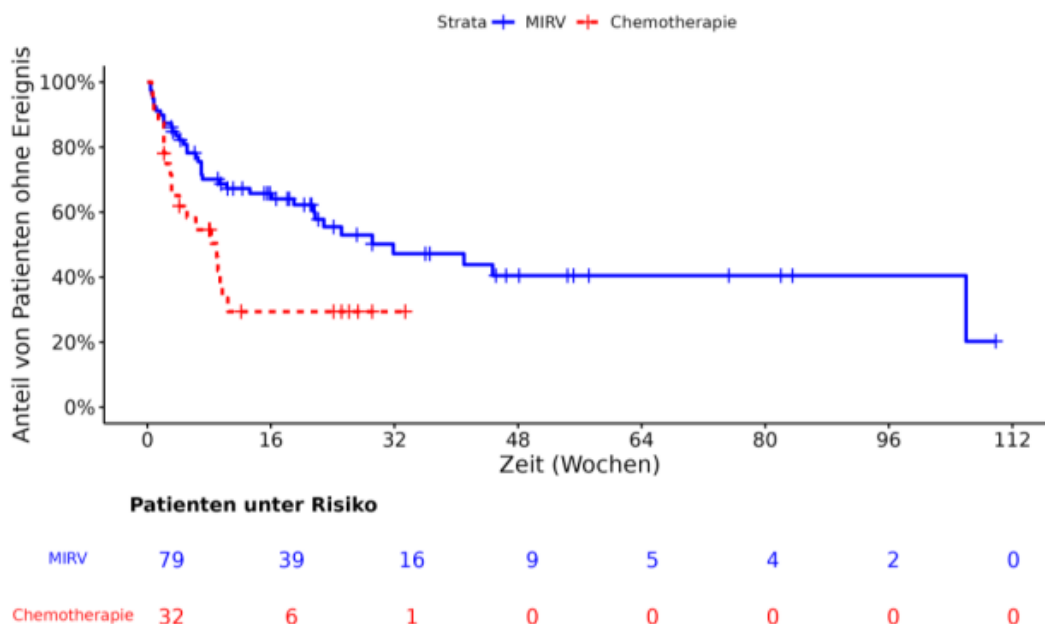


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE – Studie FORWARD 1 (mSicherheitspopulation)

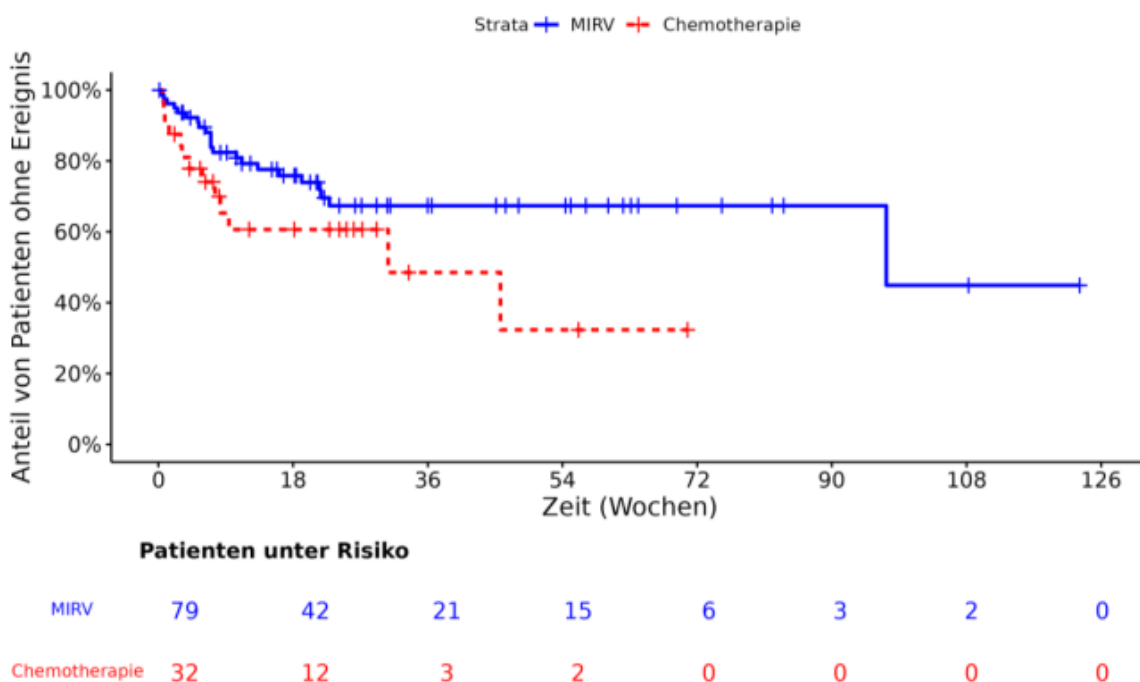


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE – Studie FORWARD 1 (mSicherheitspopulation)

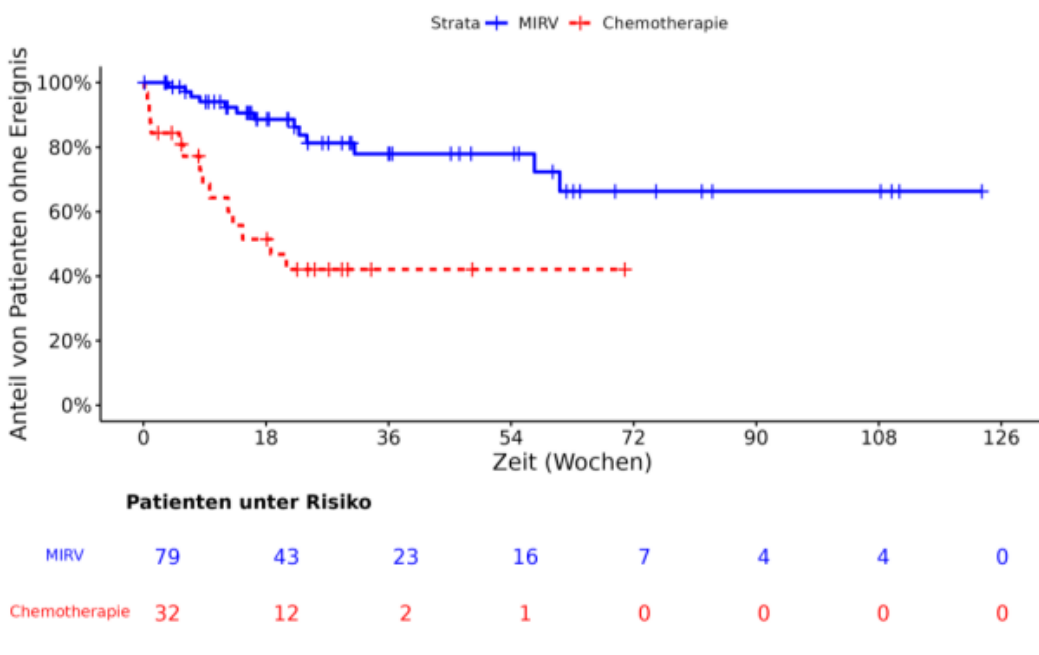


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Studie FORWARD 1 (mSicherheitspopulation)

KM-Kurven zu den Gesamtraten UE (Meta-Analyse)

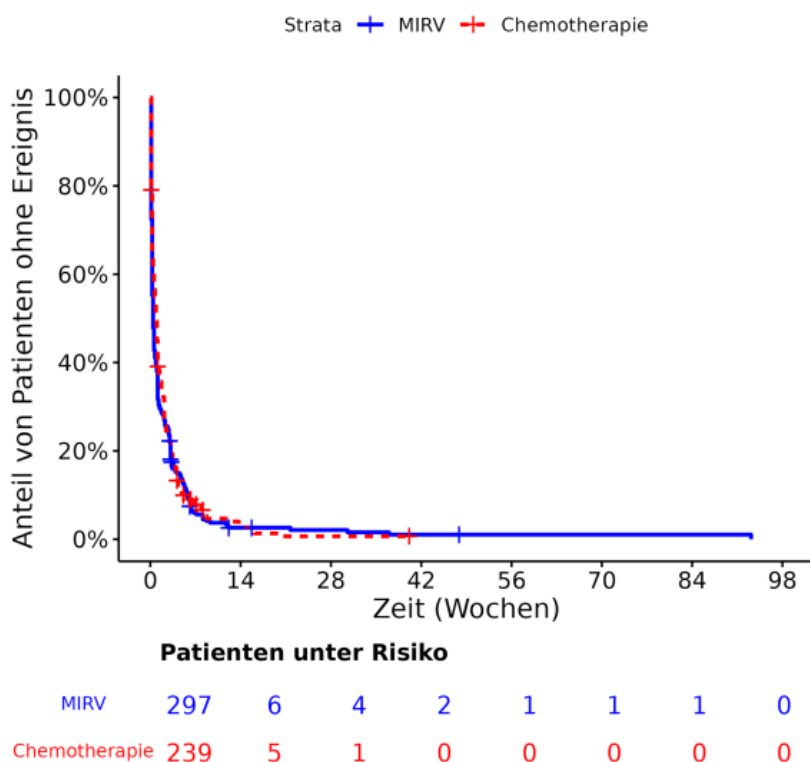


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten UE – meta-analytische Poolung (Safety-Population)

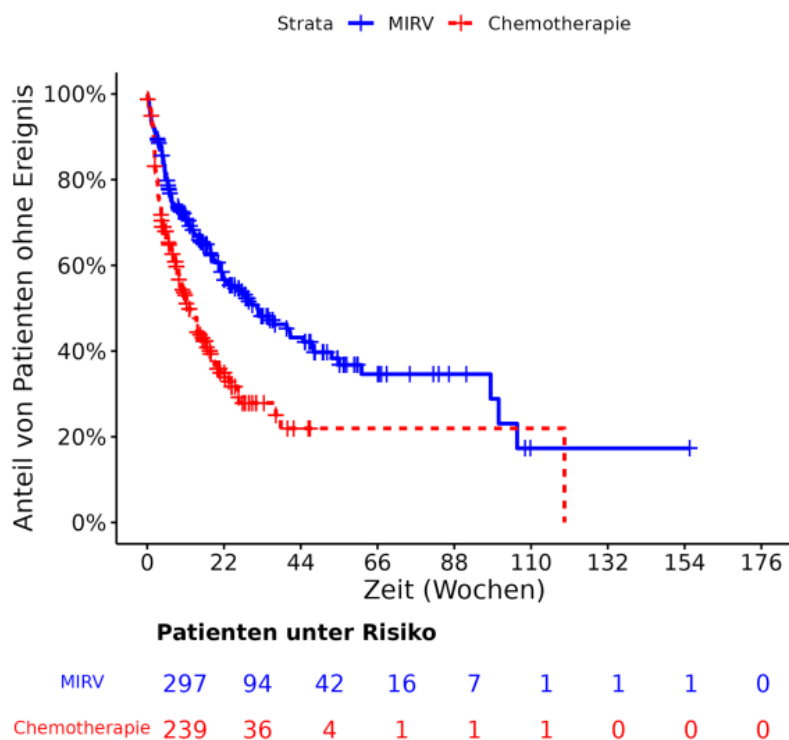
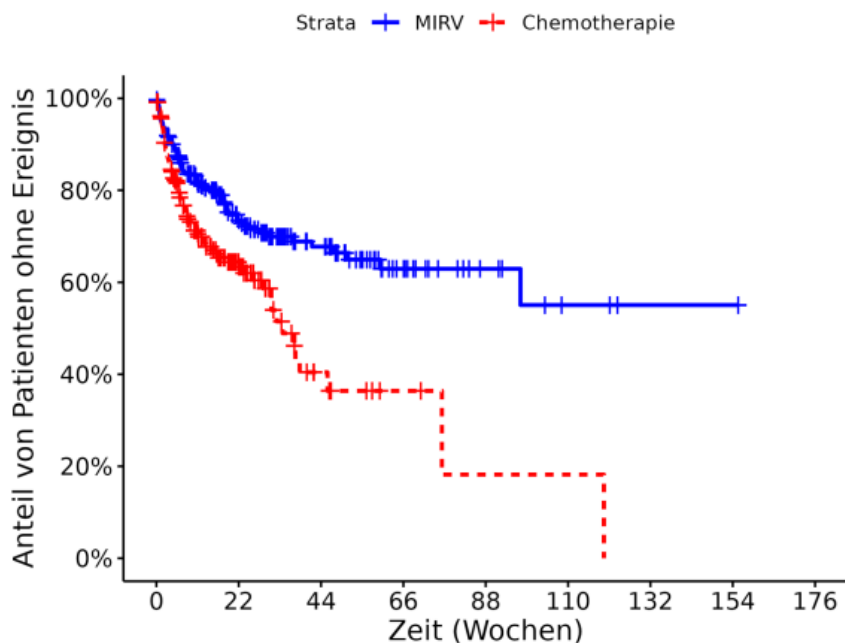


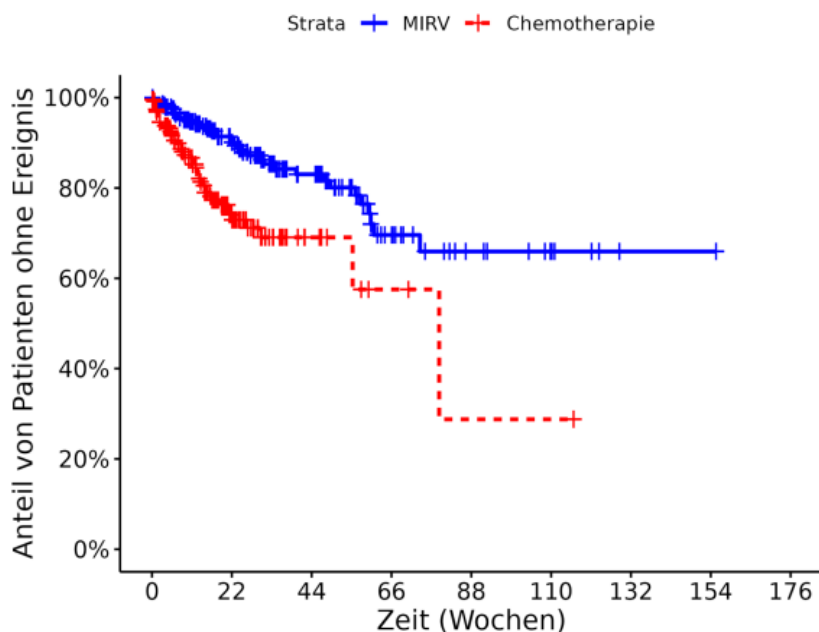
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten schweren UE – meta-analytische Poolung (Safety-Population)



Patienten unter Risiko

MIRV	297	121	61	23	10	4	1	1	0
Chemotherapie	239	59	10	3	1	1	0	0	0

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum ersten SUE – meta-analytische Poolung (Safety-Population)



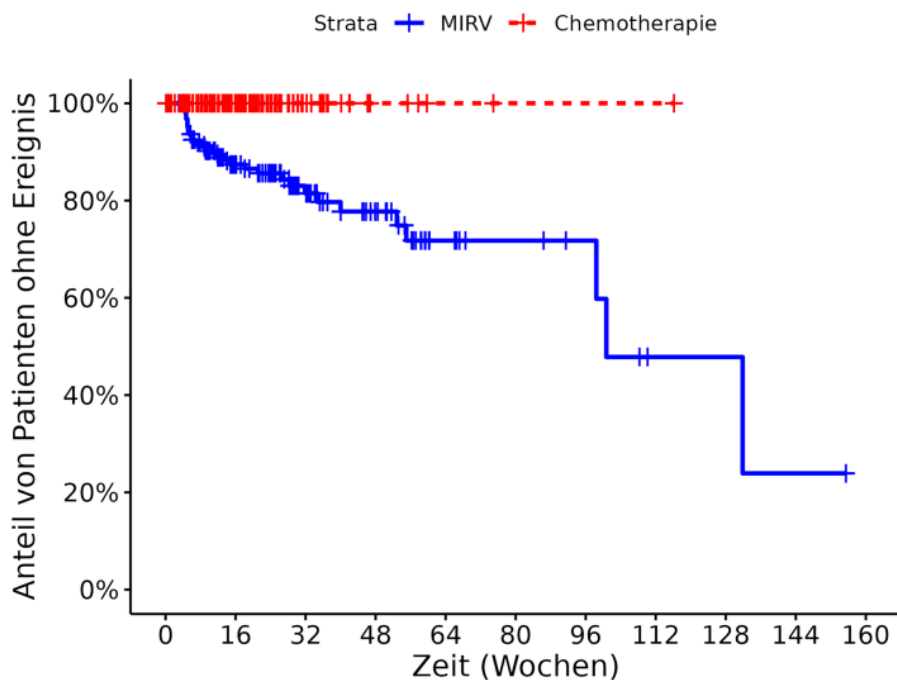
Patienten unter Risiko

MIRV	297	138	68	26	13	7	1	1	0
Chemotherapie	239	65	11	3	1	1	0	0	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – meta-analytische Poolung (Safety-Population)

Schwere UESI Augenerkrankung

Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen" Kaplan-Meier-Plc
Kaplan Meier Plot 233.1.1.S.06.11



Patienten unter Risiko

MIRV	218	102	53	31	13	8	6	2	2	1	0
Chemotherapie	207	82	22	5	2	1	1	1	0	0	0

Abbildung 19: Zeit bis zum ersten schweren UESI „Augenerkrankungen“, Kaplan-Meier-Plot, Studie MIRASOL mit DC 26.09.2024