

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Mirvetuximab-Soravtansin
Neubewertung Orphan > 30 Mio:
Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder
primäres Peritonealkarzinom, FR α -positiv,
platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien**

Berlin, den 26. Mai 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Mirvetuximab-Soravtansin (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, FR α -positiv, platinresistent, nach 1 bis 3 Vortherapien) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2226

Ovarialkarzinom

Auftrag: A26-06, Version 1.0, Stand: 28.04.2026

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9538/2026-05-04_Nutzenbewertung-IQWiG_Mirvetuximab-Soravtansin_D-1291.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2026-02-01-D-1291

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1305/>

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingereichte Daten	5
Ergebnisse	6
OS	6
Morbidität	6
UE	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis	8

Allgemeine Aspekte

Einleitung

Mirvetuximab-Soravtansin (Mirv-S) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der Antikörper ist ein technisch hergestelltes IgG1, das gegen Folatrezeptor-alpha (FR α) gerichtet ist. Die Funktion des Antikörperteils besteht darin, an FR α zu binden, das auf der Oberfläche von Ovarialkarzinomzellen exprimiert wird. DM4 ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, der über einen spaltbaren Linker an den Antikörper gebunden ist. Nach der Bindung an FR α wird Mirv-S internalisiert mit der Folge einer intrazellulären Freisetzung von DM4 durch proteolytische Spaltung. DM4 stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle und es kommt zum Zellzyklusarrest und zur Apoptose (1).

Mirv-S ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epithelalem Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben.

Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Mirv-S

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem ^b , high-grade serösem epithelalem Ovarialkarzinom ^c , die zuvor 1–3 systemische Behandlungslinien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none">• Paclitaxel (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d) oder• pegyliertes liposomales Doxorubicin (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d) oder• Topotecan (mit oder ohne Bevacizumab für Bevacizumab-naive Patientinnen^d)

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass bei einem platinresistenten, rezidi-vierenden Ovarialkarzinom ein Ansprechen auf eine platinhaltige Vorbehandlung mit einem rezidivfreien Intervall von weniger als 6 Monaten zugrunde liegt. Hier-von sind auch platin-refraktäre Ovarialkarzinome umfasst. Bei diesen spricht die Erkrankung nicht auf eine platin-haltige Chemotherapie an oder ist innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Therapie progredient.
c. Unter diesem Begriff zusammengefasst sind auch das Eileiterkarzinom und das primäre Peritonealkarzinom.
d. Gemäß den Therapieempfehlungen in Leitlinien kann für Patientinnen, die noch keine bevacizumabhaltige Therapie bzw. eine Therapie mit einem anderen VEGF-Inhibitor oder einer auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanz erhalten haben, eine zulassungskonforme Behandlung mit einer Kombinationstherapie von Bevacizumab mit Paclitaxel, Topotecan oder liposo-malem Doxorubicin angezeigt sein, sofern Bevacizumab für die Patientinnen geeignet ist.
FR α : Folatrezeptor alpha; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingereichte Daten

Es wurden Daten zweier Studien des pharmazeutischen Unternehmers (pU) eingereicht.

Die Studie **MIRASOL** ist eine zulassungsrelevante (2), multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie der Phase III zum Vergleich von MIRV-S mit einer Chemotherapie unter Auswahl von Paclitaxel, pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder Topotecan (3). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, welche nachfolgend unter dem Oberbegriff Ovarialkarzinom zusammengefasst werden. Ein positiver FR α -Status war in der Studie MIRASOL als Nachweis von ≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie definiert (Positive-Staining-2+[PS2+]-Scoring).

Die Studie **FORWARD 1** ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Studie der Phase III in derselben Indikation und mit denselben Komparatoren (4, 5). Allerdings erfolgte in dieser Studie primär keine leitliniengerechte Bestimmung des FR α -Status. Dies wurde nachgeholt, jedoch nicht für die gesamte Studienpopulation, so dass nur eine Teilpopulation der Studie für diese Nutzenbewertung relevant ist.

In beiden Studien sollten die Patientinnen zuvor ein bis drei systemische Therapien erhalten haben und in einem guten Allgemeinzustand gemäß Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein. Patientinnen mit primär platinrefraktärem Ovarialkarzinom wurden in beiden Studien ausgeschlossen.

In die Studie MIRASOL wurden insgesamt 453 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf MIRV-S (N = 227) oder Chemotherapie nach Maßgabe der Prüferärztin oder des Prüferarztes (N = 226) randomisiert.

In die Studie FORWARD 1 wurden insgesamt 366 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 zufällig auf MIRV-S (N = 248) oder Chemotherapie nach Maßgabe der Prüferärztin oder des Prüferarztes (N = 118) randomisiert. Die relevante Teilpopulation beträgt allerdings nur 116 Patientinnen. Von den 116 Patientinnen waren 82 Patientinnen MIRV-S und 34 Patientinnen einer Chemotherapie zugeteilt.

Die Ergebnisse der beiden Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst.

Der primäre Endpunkt beider Studien war das progressionsfreie Überleben. Dieser Endpunkt gilt nicht als patientenrelevant und wird in die Bewertung nicht eingeschlossen.

Abgesehen von dem erheblichen Verzerrungspotential durch das offene Studiendesign (6) bestehen weitere Unsicherheiten. So würden ca. 27 % der Patientinnen gemäß Leitlinien für eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab in Frage gekommen sein. Dies war aber in der Studie nicht vorgesehen. Auch ist unklar, wieso die Dosierung der Chemotherapie nicht den Angaben in den Fachinformationen entsprach. Somit ist eine Untertherapie der Patientinnen in den Vergleichsarmen nicht auszuschließen.

Ferner erhielten Patientinnen die mit Paclitaxel behandelt wurden keine Prämedikation zur Vorbeugung von Überempfindlichkeitsreaktionen, während dies im MIRV-S-Arm erfolgte.

Das ist keine leitliniengerechte Behandlung, sondern streng genommen ein systematischer Medikationsfehler, der auch daran zweifeln lässt, dass die übrige Supportivtherapie zwischen den Behandlungsarmen gleichwertig war. Weiterhin fehlen geeignete Daten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheits-bezogenen Lebensqualität, was ebenfalls als ein erheblicher Mangel zu werten ist.

Die in den Studien vorgegebenen Beobachtungszeiträume sind nur für das Gesamtüberleben (OS) adäquat, ansonsten betragen diese nur bis 30 Tage nach dem Behandlungsende, was z. B. das Erkennen von verzögert auftretenden Toxizitäten ausschließt.

Die Ergebnisse der beiden Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst. Hier wurden jedoch ebenfalls Fehler gemacht, so ist die Auflistung der häufigen unerwünschten Ereignisse (UE) der Metaanalyse unvollständig [IQWiG Dossierbewertung, S. I.49].

Ergebnisse

OS

Medianes Überleben in Wochen (minimal–maximal):

- MIRV-S-Arm 71,4–73,3 vs. Chemotherapie-Arm 49,6–58,0 (Hazard Ratio [HR] 0,67; $p < 0,001$)

Für den Endpunkt OS zeigt sich in der Metaanalyse der Studien MIRASOL und FORWARD 1 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von MIRV-S.

Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal BRCA-Status vor. Sowohl Patientinnen mit positivem als auch mit negativem oder unbekanntem BRCA-Status profitieren, jedoch in unterschiedlichem Ausmaß. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Abgrenzung der Subgruppen aufgrund fehlender Angaben zu Patientinnen mit unbekanntem BRCA-Status, was einen weiteren erheblichen Mangel der Studien darstellt.

Morbidität

Es wurden keine geeigneten Daten eingereicht.

UE

Laut IQWiG besteht für MIRV-S ein statistisch signifikanter Vorteil bei schweren UE, schwerwiegenden UE (SUE), Abbruch wegen UE (nur bei Patientinnen mit Alter > 65 Jahren), Dyspnoe, Stomatitis, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Dünndarmobstruktion (SUE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE) und Ermüdung (schwere UE).

Ein statistisch signifikanter Nachteil besteht für MIRV-S bei Augenerkrankungen und Pneumonitis. In den Studien wurden jedoch bereits prophylaktisch steroidhaltige Augentropfen verabreicht, was nicht zulassungskonform ist, die Gefahr von späten, unnötigen UE durch die Augentropfen selbst birgt und die tatsächliche kumulative Inzidenz von Augenerkrankungen ohne prophylaktische Gabe verschleiert. Immerhin traten Augenerkrankungen bei bis zu 16 % und Pneumonitiden bei bis zu 14 % der Patientinnen unter MIRV-S auf, während

unter Chemotherapie keine Augenerkrankungen auftraten und Pneumonitiden nur bei 0,5 % der Patientinnen in der Studie MIRASOL und 6 % in der Studie FORWARD 1.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Insgesamt stimmt die AkdÄ der Beurteilung des IQWiG zu, jedoch ist aus klinischer Sicht und aufgrund der erheblichen Limitationen der Studien und Studienergebnisse, insbesondere dem Fehlen von geeigneten Daten zur Morbidität, die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch das IQWiG zu großzügig. Auch die European Society of Medical Oncology bewertet MIRV-S mit einem Magnitude of Clinical Benefit Scale Score (MCBS) von 3 (7) welches nicht den höchsten Score darstellt. Ein „substantial benefit“ ist beim MCBS nur bei einem Score von 4 und 5 vorhanden (8).

Weiterhin muss eingeschränkt werden, dass die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für MIRV-S in dieser Indikation nur auf Patientinnen mit ECOG PS 0–1 zutrifft. Patientinnen nach der Drittlinie werden regelmäßig einen ECOG PS von 2 oder höher haben (in der Studie von Mansi et al. hatten z. B. in der vierten Therapielinien 41 % der Patientinnen einen ECOG von ≥ 2 (9)), waren aber in den hier eingereichten Studien ausgeschlossen. Des Weiteren ist ein ECOG PS < 2 einer der stärksten prognostischen Faktoren für ein längeres OS (9), so dass man die Studienpopulationen in den Studien MIRASOL und FORWARD 1 als selektierte Populationen bezeichnen kann. Kombiniert mit dem offenen Studiendesign und den methodologischen Limitationen ist sogar die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht unbedingt ein „Hinweis“.

Das Fehlen einer Behandlung mit Bevacizumab bei Patientinnen, die dafür in Frage kamen, immerhin mehr als ein Viertel in den beiden Studien, erfordert eine weitere Einschränkung und wirft weiterhin die Frage der systematischen Untertherapie in den Chemotherapie-Armen auf mit Implikationen für die Ethik der Studien MIRASOL und FORWARD 1.

Außerdem sind bei den UE Toxizitäten verzeichnet, welche in Frage stellen, ob MIRV-S wirklich die weniger toxische Therapie ist (Augenerkrankungen und Pneumonitiden, s. o.), insbesondere da die Nachbeobachtungszeit systematisch auf 30 Tage nach Therapieende verkürzt ist.

Das Ausmaß des Einflusses des BCRA-Status und des FR α -Status auf die Ergebnisse der Behandlung mit MIRV-S ist ebenfalls unklar. Beide Studien hätten dies eruieren können, waren jedoch aufgrund von methodologischen Schwächen nicht dazu in der Lage. Diese Untersuchungen müssen nachgeholt werden.

Aus diesen Gründen empfiehlt die AkdÄ für MIRV-S die Anerkennung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, bei erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom, ECOG 0–1, die zuvor ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben und nicht für eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab in Frage kommen.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Mirv-S bei erwachsenen Patientinnen mit FR α -positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarialkarzinom, ECOG 0–1, die zuvor

ein bis drei systemische Behandlungslinien erhalten haben und nicht für eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab in Frage kommen, ein [Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen](#).

Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH Co. KG. Fachinformation „Elahere® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“; August 2025.
2. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Elahere® (Mirvetuximab soravtansine) - assessment report. Amsterdam; 19.9.2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D et al. Mirvetuximab Soravtansine in FR α -positive, platinum-resistant ovarian cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(23):2162–74. doi: 10.1056/NEJMoa2309169.
4. Moore KN, Vergote I, Oaknin A, Colombo N, Banerjee S, Oza A et al. FORWARD I: a Phase III study of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in platinum-resistant ovarian cancer. *Future Oncol* 2018; 14(17):1669–78. doi: 10.2217/fon-2017-0646.
5. Moore KN, Oza AM, Colombo N, Oaknin A, Scambia G, Lorusso D et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Ann Oncol* 2021; 32(6):757–65. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.017.
6. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304(7):793–4.
7. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-score-cards?scorecard=435>. Letzter Zugriff: 15. Mai; 2026.
8. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P et al. ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0). *Ann Oncol* 2025; 36(8):866–908. doi: 10.1016/j.annonc.2025.04.006.
9. Mansi L, Demarchi M, Bazan F, Delroeux D, Chaigneau L, Thiery-Vuillemin A et al. Impact of chemotherapy beyond the third line in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26(2):261–7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000592.