

Evidenzaufbereitung zu Mirvetuximab Soravtansin bei Ovarialkarzinom auf Basis der Daten aus der frühen Nutzenbewertung

Evidenzbericht zum Amendment der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Version 6
Auftrag Nr. 25-02-01

Evidenzbericht des OL-Office

Inhalt

1	Hintergrund.....	3
2	Methodisches Vorgehen	4
2.1	PICO-Fragestellung	4
2.2	Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion.....	4
2.3	Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz	4
3	Ergebnisse	6
3.1	Mirvetuximab Soravtansin vs. Chemotherapie zur Behandlung des rezidierten high-grade seriösen Ovarialkarzinom	6
3.1.1	Zusammenfassung der Bewertung.....	6
3.1.2	Evidenztabellen	8
4	Tabellenverzeichnis	22

1 Hintergrund

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen öffentlich zugängliche Dokumente mit bewerteter Evidenz zu definierten PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Diese aufbereitete Evidenz wurde für die Erstellung des Amendments der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren (Version 6) herangezogen und als Grundlage der Evidenzbasierung der PICO-Fragestellung zur medikamentösen Therapie mit Mirvetuximab Soravtansin bei Patientinnen mit einem platinresistentem Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms genutzt.

Im vorliegenden Bericht werden das Vorgehen und die Ergebnisse der Evidenzbewertung auf Grundlage von AMNOG-Daten für diese PICO-Fragestellung beschrieben.

2 Methodisches Vorgehen

Die Evidenzaufbereitung für nachfolgende Schlüsselfrage der Leitlinie Ovarialkarzinom wurde auf Grundlage der Daten der frühen Nutzenbewertung durch das OL-Office durchgeführt:

Schlüsselfrage: Sollte Mirvetuximab Soravtansin bei Patientinnen mit einem platin-resistenten Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms statt einer Chemotherapie eingesetzt werden?

2.1 PICO-Fragestellung

Tabelle 1: PICO-Fragestellung

PICO-Nr.	Population	Intervention	Komparator	Endpunkte
1	Erwachsene Patientinnen mit einem platin-resistenten Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms	Mirvetuximab Soravtansin	Chemotherapie (keine weitere Spezifikation)	OS, PFS, QoL, Nebenwirkungen

2.2 Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zu Mirvetuximab Soravtansin beim Ovarialkarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/> letzte Abfrage: 01.04.2025). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren wurden basierend auf den o.g. PICO-Kriterien auf Einschluss geprüft.

Die in der eingeschlossenen Nutzenbewertung dargestellten Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft. Allgemeine Angaben zum Studiendesign der bewertungsrelevanten Studien wurden über eine automatisierte Abfrage der Studienregistereinträge gewonnen.

2.3 Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotentials in der Nutzenbewertung wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche Einschränkungen aufgrund von Indirektheit, Inkonsistenz, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung der Evidenz nicht geeignet.

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

3 Ergebnisse

Für die PICO-Fragestellung zu Mirvetuximab Soravtansin wurde ein AMNOG-Verfahren identifiziert (AMNOG-Verfahren 1155) und für die vorliegende Evidenzaufbereitung herangezogen.

3.1 Mirvetuximab Soravtansin vs. Chemotherapie zur Behandlung des rezidierten high-grade serösen Ovarialkarzinom

Ein zusammenfassendes Evidenzkurzprofil sowie die detaillierten Evidenztabelle zur vorliegenden PICO-Fragestellung sind nachfolgend abgebildet.

3.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 2: Evidenzkurzprofil zu Mirvetuximab Soravtansin

Zusammenfassung	
Population	Erwachsene Patientinnen mit einem platin-resistenten Rezidiv eines high-grade serösen Ovarialkarzinoms
Intervention	Mirvetuximab Soravtansin (MIRV)
Komparator	Chemotherapie
Evidenzgrundlage	<ul style="list-style-type: none"> • Studie MIRASOL (NCT04209855, Datenschnitt 26.09.2024): MIRV vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicin [PLD] oder Topotecan) <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen mit platinresistentem, fortgeschrittenem high-grade serösen epithelialen Ovarialkarzinom (80%), primärem Peritonealkarzinom (11%) oder Tubenkarzinom (8%), deren Tumoren ein hohes Folatrezeptor-alpha-Niveau aufweisen (FRα Positive Staining 2+ Score (%): MW 86 [SD 9]) • Studie FORWARD 1 (NCT02631876, Datenschnitt 18.03.2020): MIRV vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (Paclitaxel, PLD oder Topotecan)

Zusammenfassung		
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen mit platinresistentem, fortgeschrittenem high-grade epithelialen Ovarialkarzinom (85%), primärem Peritonealkarzinom (8%) oder Tubenkarzinom (6%), ○ <u>Auswertung der bewertungsrelevanten Teilpopulation</u> der Patientinnen, deren Tumoren einen FRα-high-Status aufweisen (definiert als Nachweis von ≥ 75 % der lebensfähigen Tumorzellen mit mäßiger (2+) und/oder starker (3+) Intensität der Membranfärbung durch Immunhistochemie) <ul style="list-style-type: none"> • Metaanalyse basierend auf patientenindividuellen Daten der Studie MIRASOL und Teilpopulation der Studie FORWARD 1 	
Primäre Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Mirvetuximab Soravtansin (2025) ; Stand: 01.04.2025	
Endpunkte	Ergebnisse (Metaanalyse der Studie MIRASOL und Teilpopulation der Studie FORWARD 1)	GRADE-Bewertung
OS	Stat. signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.67 [95%-KI 0.55; 0.82]	⊕⊕⊕⊖
PFS	Stat. sign. Vorteil gegenüber Kontrolle: HR 0.69 [95%-KI 0.56; 0.86]	⊕⊕⊕⊖
Patientenberichtete Symptomatik / QoL	Keine geeigneten Daten vorliegend	-
UE (aggregiert)	Stat. sign. Vorteile <ul style="list-style-type: none"> • SUE - Gesamt: HR 0.51 [95%-KI 0.37; 0.71] • Schwere UE - Gesamt: HR 0.51 [95%-KI 0.4; 0.66] • Therapieabbrüche aufgrund von UE: HR 0.38 [95%-KI 0.24; 0.6] 	⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖
Spezifische UE	<ul style="list-style-type: none"> • Vorteile u.a. bei schwerer Anämie, schwerer Neutropenie, schwerer Thrombozytopenie • Nachteile u.a. bei (schweren) okulären Ereignissen 	⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊖⊖⊖

3.1.2 Evidenztabellen

Tabelle 3: Design der Studie MIRASOL

Mirasol: a randomized, open-label, phase 3 study of mirvetuximab soravtansine vs. investigator's choice of chemotherapy in platinum-resistant, advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate receptor-alpha expression					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
MIRASOL (IMGN853-0416)	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Female with Stage 3 Epithelial Ovarian Cancer	Mirvetuximab Soravtansin (N=227) ¹ MIRV (Metaanalyse) (N=309) ²	Investigator's choice chemotherapy (N=226) ³ IC-Chemo (Metaanalyse) (N=260) ⁴	Primary: Progression-free Survival (PFS) Secondary: Number of Participants With Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) Secondary: Overall Survival
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
<p>1: Participants will receive single-agent mirvetuximab soravtansine (mirv) at 6 milligrams (mg)/kilogram (kg) adjusted ideal body weight (aibw) administered intravenously (iv) on day 1 of every 3-week cycle (q3w).</p> <p>2: Meta-Analyse (MIRASOL und FORWARD 1) - Interventionsarm</p> <p>3: Participants will receive a dose of Investigator's choice chemotherapeutic agent calculated using body surface area (bsa). paclitaxel administered at 80 milligrams/square meter (mg/m²) as a 1-hour iv infusion on days 1, 8, 15, and 22 of a 4-week cycle; or topotecan administered at 4 mg/m² over 30 minutes on days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle. Alternatively, topotecan could be administered at 1.25 mg/m² over 30 minutes on days 1 to 5 of a 3-week cycle; or pegylated liposomal doxorubicin administered at 40 mg/m² as a 1 mg/minute iv infusion on day 1 of a 4-week cycle. After cycle 1, if tolerated, pegylated liposomal doxorubicin could be administered as a 1-hour infusion.</p> <p>4: Meta-Analyse (MIRASOL und FORWARD 1) - Kontrollarm</p>					

Tabelle 4: Design der Studie FORWARD 1

Forward i: 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 alpha positive advanced epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
FORWARD 1 (IMGN853-0403)	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Female with Stage 3 Epithelial Ovarian Cancer	Mirvetuximab Soravtansin (N=248) ¹ Mirvetuximab Soravtansin (N=82) ³	Investigator's choice (IC) chemotherapy (N=118) ² IC-Chemotherapy (N=34) ⁴	Primary: Progression-Free Survival (PFS), as Assessed by BIRC Secondary: Overall Survival (OS) Secondary: Number of Participants With Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs)
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
<p>1: Participants will receive mirvetuximab soravtansine at 6 milligrams/kilogram (mg/kg) adjusted ideal body weight (aibw) administered intravenously (iv) on day 1 of a 3 week cycle. participants will continue to receive study drug until they experience progressive disease (pd) per response evaluation criteria in solid tumors (recist) version 1.1 (as assessed by the blinded independent review committee \[birc\]), experience unacceptable toxicity, or withdraw consent, whichever comes first, or until the sponsor terminate the study. (maximum exposure: 86.9 weeks)</p> <p>2: Participants will receive a dose of ic chemotherapeutic agent calculated using body surface area (bsa). paclitaxel will be administered at 80 milligrams/square meter (mg/m²) as a 1-hour iv infusion on days 1, 8, 15, and 22 of a 4-week cycle; or topotecan will be administered at 4 mg/m² over 30 minutes on days 1, 8, and 15 of a 4-week cycle. alternatively, topotecan could be administered at 1.25 mg/m² over 30 minutes on days 1 to 5 of a 3-week cycle; or pegylated liposomal doxorubicin will be administered at 40 mg/m² as a 1 mg/minute iv infusion on day 1 of a 4-week cycle. after cycle 1, if tolerated, pegylated liposomal doxorubicin could be administered as a 1-hour infusion. participants will continue to receive study drug until they experience pd per recist version 1.1 (as assessed by birc), experience unacceptable toxicity, or withdraw consent, whichever comes first, or until the sponsor terminate the study. (maximum exposure: 62.9 weeks)</p> <p>3: Bewertungsrelevante Teilpopulation im Interventionsarm, die Personen mit FRα-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</p> <p>4: Bewertungsrelevante Teilpopulation im Kontrollarm, die Personen mit FRα-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</p>					

Tabelle 5: Ergebnistabelle (Metaanalyse)

Outcome	MIRV (Metaanalyse) N=309	IC-Chemo (Metaanalyse) N=260	Effect Estimate	GRADE
Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice (IC) zur Behandlung von erwachsenen 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: Meta-Analyse (Studie MIRASOL [Datenschnitt 26.09.2024] und bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie FORWARD 1 [Datenschnitt 18.03.2020])				
Dichotome Endpunkte				
Overall Survival, Time To Event ^{1,2}	N=309 16.5 [14.7; 19.1] 213 (68.9%)	N=260 13.3 [11.4; 15.1] 202 (77.7%)	HR 0.67 [0.55; 0.82] p=0.0001	⊕⊕⊕⊕ ^a
Progression-Free Survival, Time To Event ^{3,4}	N=309 5.75 [5.39; 6.87] 223 (72%)	N=260 4.30 [3.22; 4.86] 153 (59%)	HR 0.69 [0.56; 0.86] p=0.0011	⊕⊕⊕⊕ ^a
Severe Adverse Events (Total) - TTE ^{5,6}	N=297 31.57 [22; 44.7] 134 (45%)	N=239 12.0 [9.14; 16] 133 (56%)	HR 0.51 [0.4; 0.66] p< 0.0001	⊕⊕⊕⊕ ^a
Serious Adverse Events - TTE ^{5,6,7}	N=297 [97.3;] 77 (26%)	N=239 33.71 [28.6; 45.7] 82 (34%)	HR 0.51 [0.37; 0.71] p=0.0001	⊕⊕⊕⊕ ^a
AE-Disc - TTE ^{6,8,9}	N=297 [;] 38 (13%)	N=239 79.1 [55.3;] 46 (19%)	HR 0.38 [0.24; 0.6] p< 0.0001	⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
Adverse Events: Anämie - TTE ^{5,6}	N=297 [;] 34 (11%)	N=239 46.9 [18.9;] 78 (33%)	HR 0.24 [0.16; 0.36] p< 0.0001	⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	MIRV (Metaanalyse) N=309		IC-Chemo (Metaanalyse) N=260		Effect Estimate		GRADE
	N	Events (%)	N	Events (%)			
Adverse Events: Leukopenie - TTE ^{6,10}	N=297	[;] 7 (2%)	N=239	[;] 15 (6%)	HR 0.23 [0.09; 0.59] p=0.0013		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d,c}
Adverse Events: Neutropenie - TTE ^{5,6}	N=297	[;] 33 (11%)	N=239	[24.1;] 71 (30%)	HR 0.23 [0.15; 0.36] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Adverse Events: Thrombozytopenie - TTE ^{6,10}	N=297	[;] 29 (10%)	N=239	[;] 36 (15%)	HR 0.43 [0.26; 0.73] p=0.0013		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Adverse Events: Erkrankungen des Nervensystems - TTE ^{5,6}	N=297	7.14 [6.14; 10.1] 172 (58%)	N=239	24.3 [14.1;] 85 (36%)	HR 1.56 [1.2; 2.04] p=0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Adverse Events: Augenerkrankungen - TTE ^{5,6,11,12}	N=297	9.14 [8.14; 12] 176 (59%)	N=239	[;] 24 (10%)	HR 6.73 [4.37; 10.4] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Adverse Events: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - TTE ^{6,9}	N=297	40.1 [34.3; 52.7] 101 (34%)	N=239	37.1 [26.7;] 71 (30%)	HR 0.75 [0.55; 1.03] p=0.08		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - TTE ^{6,9}	N=297	134.1 [;] 53 (18%)	N=239	16.4 [12.3; 24.1] 94 (39%)	HR 0.24 [0.17; 0.35] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Adverse Events: Periphere Neuropathie - TTE ^{6,9}	N=297	52.1 [19.1;] 118 (40%)	N=239	[24.3;] 56 (23%)	HR 1.4 [1.01; 1.94] p=0.041		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	MIRV (Metaanalyse) N=309		IC-Chemo (Metaanalyse) N=260		Effect Estimate		GRADE
	N	[;] [;]	N	[;] [;]			
Severe Adverse Events: Anämie - TTE ^{6,9}	N=297	[;] 4 (1%)	N=239	[48;] 23 (10%)	HR 0.08 [0.03; 0.29] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Severe Adverse Events: Neutropenie - TTE ^{6,10}	N=297	[;] 2 (1%)	N=239	[;] 44 (18%)	HR 0.02 [0.01; 0.09] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Severe Adverse Events: Augenerkrankungen - TTE ^{6,9,11,13}	N=297	106.0 [98.4;] 45 (15%)	N=239	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e}
Severe Adverse Events: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - TTE ^{6,9,14}	N=297	[;] 14 (4.71%)	N=239	[74.7;] 28 (11.72%)	HR 0.29 [0.15; 0.56] p=0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^a
Severe Adverse Events: Periphere Neuropathie - TTE ^{6,10}	N=297	[;] 8 (3%)	N=239	[;] 9 (4%)	HR 0.5 [0.19; 1.35] p=0.17		⊕⊕⊕⊕ ^a

1: Medianes Gesamtüberleben (Monate)

2: Todesfälle

3: Medianes progressionsfreies Überleben gemäß BICR (Monate)

4: Anteil der Personen mit PFS-Ereignis

5: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)

6: Ereignisrate

7: Schwerwiegende UE - Gesamt

8: Therapieabbruch aufgrund von UE

9: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)

10: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht

11: Als UESI präspezifiziert

12: u.a. Katarakt, trockene Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen

13: HR nicht berechenbar - Unter Einbezug der Kaplan-Meier-Kurve mit einer hohen Ereignisrate bereits zu einem frühen Zeitpunkt sowie unter Betrachtung der Anzahl bzw.

Outcome	MIRV (Metaanalyse) N=309	IC-Chemo (Metaanalyse) N=260	Effect Estimate		GRADE
Zeit bis zum ersten schweren UESI Augenerkrankungen wird von einem signifikanten Unterschied zuungunsten MIRV ausgegangen 14: u.a. Fatigue (HR 0.30 [0.12, 0.78], p=0.01)					
<p>a: Prozentual mehr Personen im Kontrollarm als im Interventionsarm wiesen Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention und Nachbeobachtung auf (Nicht-Erhalt der randomisierten Studienmedikation, Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des ärztlichen Personals oder nach Entzug der Einverständniserklärung zur Behandlung und zum Follow up). Dies ist vermutlich im offenen Studiendesign begründet.</p> <p>b: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund anderer Gründe)</p> <p>c: Fehlende Verblindung</p> <p>d: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)</p> <p>e: Effektgröße nicht schätzbar</p>					
<p>AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TTE: Time To Event</p>					

Tabelle 6: Ergebnistabelle (MIRASOL)

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=227	Investigator's choice chemotherapy N=226	Effect Estimate		GRADE
Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice (IC) zur Behandlung von erwachsenen 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: Studie MIRASOL, Datenschnitt 26.09.2024					
Dichotome Endpunkte					
Overall Survival, Time To Event ^{1,2}	N=227 16.9 [14.36; 19.8] 162 (71%)	N=226 13.3 [11.4; 15.42] 177 (78%)	HR 0.67 [0.54; 0.84] p=0.0004		⊕⊕⊕⊖ ^a
Progression-Free Survival, Time To Event ^{3,4}	N=227 5.82 [4.93; 6.97] 164 (72%)	N=226 4.34 [3.52; 4.99] 127 (56%)	HR 0.7 [0.55; 0.89] p=0.0043		⊕⊕⊕⊖ ^a
Severe Adverse Events (Total) - TTE ^{5,6}	N=218 31.6 [21.1; 47.7] 97 (44%)	N=207 14.1 [9.71; 17.7] 113 (55%)	HR 0.54 [0.41; 0.72] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊖ ^a
Serious Adverse Events - TTE ^{5,6,7}	N=218 [59.9;] 55 (25%)	N=207 33.7 [28.6;] 69 (33%)	HR 0.55 [0.38; 0.8] p=0.0012		⊕⊕⊕⊖ ^a
AE-Disc - TTE ^{6,8,9}	N=218 [73.86;] 25 (11.5%)	N=207 79.14 [55.29;] 31 (15%)	HR 0.44 [0.23; 0.78] p=0.0042		⊕⊕⊖⊖ ^{a,b,c}
Adverse Events: Anämie - TTE ^{5,6}	N=218 [;] 21 (10%)	N=207 46.9 [16.1;] 71 (34%)	HR 0.18 [0.11; 0.29] p< 0.0001		⊕⊕⊖⊖ ^{a,d}

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=227		Investigator's choice chemotherapy N=226		Effect Estimate		GRADE
	N	Events (Percentage)	N	Events (Percentage)			
Adverse Events: Leukopenie - TTE ^{5,6}	N=218	3 (1%)	N=207	11 (5%)	HR 0.2 [0.05; 0.71] p=0.0055		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e,d}
Adverse Events: Neutropenie - TTE ^{5,6}	N=218	25 (11%)	N=207	60 (29%)	HR 0.27 [0.17; 0.44] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Adverse Events: Thrombozytopenie - TTE ^{6,10}	N=218	18 (8%)	N=207	34 (16%)	HR 0.32 [0.18; 0.58] p=0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Adverse Events: Erkrankungen des Nervensystems - TTE ^{5,6}	N=218	117 (54%)	N=207	70 (34%)	HR 1.5 [1.11; 2.03] p=0.0072		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Adverse Events: Augenerkrankungen - TTE ^{5,6,11,12}	N=218	125 (57%)	N=207	18 (9%)	HR 7.48 [4.54; 12.34] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Adverse Events: Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und Mediastinums - TTE ^{5,6}	N=218	68 (31%)	N=207	60 (29%)	HR 0.72 [0.5; 1.03] p=0.07		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - TTE ^{5,6}	N=218	37 (17%)	N=207	76 (37%)	HR 0.29 [0.19; 0.44] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Adverse Events: Pneumonitis - TTE ^{6,11,13}	N=218	26 (12%)	N=207	1 (0.5%)	HR 12.4 [1.65; 92.9] p=0.0004		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e,d}

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=227		Investigator's choice chemotherapy N=226		Effect Estimate		GRADE
	N	Events (%)	N	Events (%)			
Adverse Events: Periphere Neuropathie - TTE ^{5,6,11}	N=218	[19.1;] 34 (16%)	N=207	[24.3;] 0 (0%)	HR 1.45 [1.01; 2.08] p=0.043		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Severe Adverse Events: Anämie - TTE ^{5,6}	N=218	[;] 2 (1%)	N=207	[48;] 21 (10%)	HR 0.04 [0.01; 0.3] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e}
Severe Adverse Events: Neutropenie - TTE ^{6,13}	N=218	[;] 2 (1%)	N=207	[;] 36 (17%)	HR 0.04 [0.01; 0.16] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e}
Severe Adverse Events: Thrombozytopenie - TTE ^{6,13}	N=218	[;] 2 (1%)	N=207	[;] 13 (6%)	HR 0.1 [0.02; 0.43] p=0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e}
Severe Adverse Events: Augenerkrankungen - TTE ^{6,9,11,14}	N=218	100.7 [98.4;] 34 (16%)	N=207	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,f}
Severe Adverse Events: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - TTE ^{6,13}	N=218	[;] 10 (5%)	N=207	[;] 22 (11%)	HR 0.33 [0.15; 0.69] p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^a
Severe Adverse Events: Periphere Neuropathie - TTE ^{6,11,13}	N=218	[;] 34 (16%)	N=207	[;] 0 (0%)	HR 0.57 [0.21; 1.59] p=0.29		⊕⊕⊕⊕ ^a

1: Medianes Gesamtüberleben (Monate)
2: Todesfälle
3: Medianes progressionsfreies Überleben gemäß BICR (Monate)
4: Anteil der Personen mit PFS-Ereignis
5: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=227	Investigator's choice chemotherapy N=226	Effect Estimate	GRADE
<p>6: Ereignisrate 7: Schwerwiegende UE - Gesamt 8: Therapieabbruch aufgrund von UE 9: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) 10: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht 11: Als UESI präspezifiziert 12: u.a. Katarakt, trockene Augen, Augenschmerzen, verschwommenes Sehen 13: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis nicht erreicht 14: HR nicht berechenbar - Unter Einbezug der Kaplan-Meier-Kurve mit einer hohen Ereignisrate bereits zu einem frühen Zeitpunkt sowie unter Betrachtung der Anzahl bzw. Zeit bis zum ersten schweren UESI Augenerkrankungen wird von einem signifikanten Unterschied zuungunsten MIRV ausgegangen</p>				
<p>a: Prozentual mehr Personen im Kontrollarm als im Interventionsarm wiesen Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention und Nachbeobachtung auf (Nicht-Erhalt der randomisierten Studienmedikation, Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des ärztlichen Personals oder nach Entzug der Einverständniserklärung zur Behandlung und zum Follow up). Dies ist vermutlich im offenen Studiendesign begründet. b: Auftreten konkurrierender Ereignisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch aufgrund anderer Gründe) c: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall) f: Effektgröße nicht schätzbar</p>				
<p>AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TTE: Time To Event</p>				

Tabelle 7: Ergebnistabelle (FORWARD 1)

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=82	IC-Chemotherapy N=34	Effect Estimate	GRADE
<p>Mirvetuximab Soravtansine vs. Investigator's Choice (IC) zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Folatrezeptor-alpha (FRα)-positivem, platinresistentem, high-grade serösem epitheliale Ovarial-, Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor 1 bis 3 systemische Behandlungslinien erhalten haben: Studie FORWARD 1 (bewertungsrelevante Teilpopulation), Datenschnitt 18.03.2020</p>				

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=82	IC-Chemotherapy N=34	Effect Estimate		GRADE
Dichotome Endpunkte					
Overall Survival, Time To Event ^{1,2}	N=82 16.43 [12.42; 20.5] 51 (62%)	N=34 11.40 [6.11; 18.1] 25 (74%)	HR 0.66 [0.4; 1.08] p=0.10		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Progression-Free Survival, Time To Event ^{3,4}	N=82 5.68 [4.04; 8.15] 59 (72%)	N=34 3.22 [1.51; 5.49] 26 (76%)	HR 0.62 [0.38; 1.02] p=0.069		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events (Total) - TTE ^{5,6}	N=79 31.86 [19;] 37 (47%)	N=32 9.00 [3.14; 10.43] 20 (62%)	HR 0.44 [0.25; 0.79] p=0.008		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Serious Adverse Events - TTE ^{5,6,7}	N=79 97.29 [97.29;] 22 (28%)	N=32 30.71 [7.57;] 13 (41%)	HR 0.44 [0.21; 0.92] p=0.033		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
AE-Disc - TTE ^{6,8,9}	N=79 [61.14;] 13 (16%)	N=32 18.71 [8.71;] 15 (47%)	HR 0.27 [0.12; 0.59] p=0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,c}
Adverse Events: Anämie - TTE ^{5,6}	N=79 [;] 13 (16%)	N=32 [13;] 7 (22%)	HR 0.61 [0.24; 1.54] p=0.31		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}
Adverse Events: Leukopenie - TTE ^{6,10}	N=79 [;] 4 (5%)	N=32 [;] 4 (12%)	HR 0.31 [0.08; 1.26] p=0.11		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=82		IC-Chemotherapy N=34		Effect Estimate		GRADE
	N	[95% CI; %]	N	[95% CI; %]			
Adverse Events: Neutropenie - TTE ^{6,9}	N=79	[64.1;] 8 (10%)	N=32	24.1 [3.14;] 11 (34%)	HR 0.13 [0.05; 0.38] p=0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}
Adverse Events: Thrombozytopenie - TTE ^{6,9}	N=79	[61.1;] 11 (14%)	N=32	[;] 2 (6%)	HR 1.73 [0.37; 8] p=0.46		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}
Adverse Events: Erkrankungen des Nervensystems - TTE ^{6,9}	N=79	4.14 [3.14; 5.57] 55 (70%)	N=32	14.6 [6.43;] 15 (47%)	HR 1.91 [1.05; 3.48] p=0.03		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}
Adverse Events: Augenerkrankungen - TTE ^{6,9,11}	N=79	8.14 [5.14; 15.9] 51 (65%)	N=32	[23.571;] 6 (19%)	HR 4.51 [1.91; 10.6] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}
Adverse Events: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums - TTE ^{6,9}	N=79	36.6 [19;] 33 (42%)	N=32	20.1 [9;] 11 (34%)	HR 1.06 [0.52; 2.19] p=0.87		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes - TTE ^{6,9}	N=79	[30.9;] 16 (20%)	N=32	10.3 [6.29; 17] 18 (56%)	HR 0.15 [0.07; 0.33] p< 0.0001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}
Adverse Events: Pneumonitis - TTE ^{6,9,11,12}	N=79	84.1 [71.6;] 51 (65%)	N=32	[;] 6 (19%)	HR 1.25 [0.27; 5.83] p=0.78		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}
Adverse Events: Periphere Neuropathie - TTE ^{6,9,11}	N=79	[7;] 51 (65%)	N=32	[9.57;] 6 (19%)	HR 1.28 [0.61; 2.72] p=0.50		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,d}

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=82		IC-Chemotherapy N=34		Effect Estimate		GRADE
	N	[;] %	N	[30.7;] %			
Severe Adverse Events: Anämie - TTE ^{6,9}	N=79	[;] 2 (3%)	N=32	[30.7;] 2 (6%)	HR 0.19 [0.02; 2.14] p=0.16		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Neutropenie - TTE ^{6,9,13}	N=79	[;] 0 (0%)	N=32	34.3 [;] 8 (25%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,e}
Severe Adverse Events: Leukopenie - TTE ^{6,10}	N=79	[;] 1 (1%)	N=32	[;] 3 (9%)	HR 0.12 [0.01; 1.18] p=0.046		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Augenerkrankungen - TTE ^{6,9,11,14}	N=79	106.0 [44.7;] 11 (14%)	N=32	[;] 0 (0%)	[;]		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,e}
Severe Adverse Events: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - TTE ^{6,9}	N=79	74.1 [;] 4 (5%)	N=32	[;] 6 (19%)	HR 0.2 [0.06; 0.73] p=0.014		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Serious Adverse Events - TTE ^{6,11,12,15,16,17}	N=79	[;] 0 (0%)	N=32	[;] 0 (0%)	HR 0.48 [0.079; 2.865] p=0.4170		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b,a,b,e}

- 1: Medianes Gesamtüberleben (Monate)
- 2: Todesfälle
- 3: Medianes progressionsfreies Überleben gemäß BICR (Monate)
- 4: Anteil der Personen mit PFS-Ereignis
- 5: Mediane Zeit bis zum ersten Ereignis (Monate)
- 6: Ereignisrate
- 7: Schwerwiegende UE - Gesamt
- 8: Therapieabbruch aufgrund von UE
- 9: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)

Outcome	Mirvetuximab Soravtansin N=82	IC-Chemotherapy N=34	Effect Estimate		GRADE
<p>10: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht 11: Als UESI präspezifiziert 12: 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" 13: HR nicht berechenbar 14: HR nicht berechenbar - Unter Einbezug der Kaplan-Meier-Kurve mit einer hohen Ereignisrate bereits zu einem frühen Zeitpunkt sowie unter Betrachtung der Anzahl bzw. Zeit bis zum ersten schweren UESI Augenerkrankungen wird von einem signifikanten Unterschied zuungunsten MIRV ausgegangen 15: Pneumonitis (SUE) 16: Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) nicht erreicht 17: Periphere Neuropathie (SUE)</p>					
<p>a: Prozentual mehr Personen im Kontrollarm als im Interventionsarm wiesen Abweichungen von der protokollgemäß geplanten Intervention und Nachbeobachtung auf (Nicht-Erhalt der randomisierten Studienmedikation, Abbruch der Studienmedikation nach Entscheidung des ärztlichen Personals oder nach Entzug der Einverständniserklärung zur Behandlung und zum Follow up). Dies ist vermutlich im offenen Studiendesign begründet. b: geringe Stichprobengröße: Auswertung in einer Teilpopulation der Studie FORWARD 1 c: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e: Effektgröße nicht schätzbar</p>					
<p>AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; SAE: Serious Adverse Events; TTE: Time To Event</p>					

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Fragestellung	4
Tabelle 2: Evidenzkurzprofil zu Mirvetuximab Soravtansin	6
Tabelle 3: Design der Studie MIRASOL	8
Tabelle 4: Design der Studie FORWARD 1	9
Tabelle 5: Ergebnistabelle (Metaanalyse)	10
Tabelle 6: Ergebnistabelle (MIRASOL)	14
Tabelle 7: Ergebnistabelle (FORWARD 1)	17