

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tisotumab vedotin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.08.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Cemiplimab
2	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach ▪ einer platinfreien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper, ▪ einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper, ▪ einer sequenziellen Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie ^{b, c} mit: ▪ Nab-Paclitaxel ▪ Vinorelbin ▪ Ifosfamid ▪ Topotecan ▪ Pemetrexed ▪ Irinotecan ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥ 1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind)
3	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vorthherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt	Best supportive Care ^d

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Ifosfamid, Topotecan und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die zugelassenen Wirkstoffe (Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin und Mitomycin, sowie die Kombinationstherapien Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin oder mit Paclitaxel und Topotecan, Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin, Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab und Topotecan in Kombination mit Cisplatin, Cemiplimab) entsprechen gemäß G-BA nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. Somit gelten die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan, Ifosfamid, Topotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen.
- c. In der vorliegenden Therapiesituation wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen zur Verfügung steht (Multikomparator-Studie).
- d. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

CPS-Score: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Im weiteren Verlauf des Berichts werden die Fragestellungen wie folgt bezeichnet:

- Fragestellung 1: Patientinnen mit platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie, ohne Vorbehandlung mit PD-(L)1-Antikörper, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen mit platinfreier Erstlinien-Chemotherapie ohne PD-(L)1-Antikörper oder mit Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und PD-(L)1-Antikörper oder mit sequenzieller Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie und PD-(L)1-Antikörper, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen mit systemischer Vortherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für Fragestellungen 1 und 2. Fragestellung 3 bearbeitet der pU in seinem Dossier nicht und begründet dies damit, dass aus seiner Sicht für Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht infrage kommt, auch eine Behandlung mit Tisotumab vedotin nicht infrage komme. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt entsprechend der 3 Fragestellungen, die vom G-BA festgelegt wurden. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen mit platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie, ohne Vorbehandlung mit PD-(L)1-Antikörper, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen mit platinfreier Erstlinien-Chemotherapie ohne PD-(L)1-Antikörper oder mit Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und PD-(L)1-Antikörper oder mit sequenzieller Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie und PD-(L)1-Antikörper, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde die Studie innovaTV 301 zum direkten Vergleich von Tisotumab vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers identifiziert. Diese Studie hat auch Patientinnen für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU identifiziert diese Studie ebenfalls, allerdings sieht er die für Fragestellung 2 relevante Teilpopulation der Studie aufgrund der geringen Populationsgröße für die Nutzenbewertung als ungeeignet an. Der pU stellt daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 als supportive Evidenz dar.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu treffen. Im Folgenden wird zunächst die Studie beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie innovaTV 301

Die Studie innovaTV 301 ist eine laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Tisotumab vedotin mit einer Chemotherapie nach Wahl der Prüferin / des Prüfers unter Auswahl einer Monotherapie mit Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed (im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet). Die Wahl der Chemotherapie erfolgte vor Randomisierung. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom jeglicher Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquames Karzinom) und Krankheitsprogression während oder nach einer platinfreien oder platinbasierten Chemotherapie. Bei den Patientinnen musste eine messbare Erkrankung gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1 (RECIST v1.1) und ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Ausgeschlossen waren Patientinnen mit aktiven Augenerkrankungen oder entzündliche Augenerkrankungen (Konjunktivitis) in der Vorgeschichte.

In die Studie wurden insgesamt 502 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 dem Interventionsarm (N = 253) oder Vergleichsarm (N = 249) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung in der Studie innovaTV 301 erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1), Vortherapie mit Bevacizumab (ja vs. nein), geografischer Region (Nordamerika vs. EU vs. Rest der Welt) und Vortherapie mit PD-(L)1-Inhibitor (ja vs. nein).

Tisotumab vedotin wurde entsprechend der Fachinformation verabreicht. Keiner der in der Studie innovaTV 301 eingesetzten Wirkstoffe im Vergleichsarm ist als Monotherapie für die hier vorliegende Indikation zugelassen, somit ergibt sich auch keine direkte Empfehlung für die Dauer der Behandlung und Dosierung aus den Fachinformationen. Gemcitabin ist nicht Bestandteil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe auch Ausführungen zur relevanten Teilpopulation der Studie unten). Die Therapieoptionen Nab-Paclitaxel, Ifosfamid und Pembrolizumab, die Bestandteil der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierten individualisierten Therapie sind, wurden in der Studie innovaTV 301 nicht eingesetzt. Der pU macht keine Angaben dazu, inwieweit dies der vom G-BA festgelegten individualisierten Therapie entspricht.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, bis zur Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder der Patientin, bis zum Widerruf der Einwilligung durch die Patientin, bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, bis zum Studienabbruch durch den Sponsor, bis zur Schwangerschaft oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.

Primärer Endpunkt der Studie innovaTV 301 war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Vorgehen des pU

Der pU beschreibt die Herleitung der für Fragestellung 2 relevanten Analysepopulation entsprechend der vom G-BA definierten Population für diese Fragestellung. Hierfür rechnet der pU zunächst aus der Gesamtpopulation der Studie die Patientinnen heraus, für die vor Randomisierung Gemcitabin als potenzielle Vergleichstherapie ausgewählt wurde (n = 109 Patientinnen im Interventionsarm [43 %] vs. n = 99 Patientinnen im Vergleichsarm [40 %]), da dieser Wirkstoff nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Im nächsten Schritt selektiert der pU die Patientinnen, die eine Vorbehandlung entsprechend der vom G-BA definierten Kriterien erhalten haben. Dies trifft entsprechend der Angaben des pU auf 32 Patientinnen im Interventions- und 31 Patientinnen im Vergleichsarm zu. Die für die Bewertung der Fragestellung 2 relevante Teilpopulation umfasst somit 63 Patientinnen der ursprünglich 502 randomisierten Patientinnen.

Der pU führt unter anderem aus, dass die geringe Populationsgröße zu erheblichen Unsicherheiten in Bezug auf die Effektschätzungen der durchgeführten Analysen führe und die Robustheit der daraus gezogenen Schlussfolgerungen eingeschränkt sei. In der Konsequenz ist der pU der Ansicht, dass die ermittelte Teilpopulation für Fragestellung 2 ungeeignet sei und stellt daher ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation als

supportive Evidenz zur Bewertung der Fragestellung dar. Die Ergebnisse der Teilpopulation liegen im Dossier nicht vor.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die vom pU vorgelegten Daten der Gesamtpopulation sind für die Beantwortung der Fragestellung 2 nicht geeignet.

72 % der Gesamtpopulation der Patientinnen hatten noch keine Vortherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor. Ein Großteil dieser Patientinnen wäre aufgrund der platinbasierten Vortherapie Fragestellung 1 zuzuordnen. Allerdings ist für diese Fragestellung Cemiplimab die geeignete Vergleichstherapie, welche in der Studie innovaTV 301 nicht zur Verfügung stand.

Für die vorliegende Fragestellung wären ausschließlich Analysen zur Teilpopulation der Patientinnen geeignet, die eine Vortherapie entsprechend der vom G-BA definierten Kriterien erhalten haben und nicht mit Gemcitabin als Vergleichstherapie behandelt wurden. Aus den vorliegenden Informationen lässt sich entnehmen, dass dies lediglich auf 32 Patientinnen im Interventionsarm vs. 31 Patientinnen im Vergleichsarm zutrifft. Die Ergebnisse für diese Teilpopulation legt der pU nicht vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Patientinnen mit systemischer Vortherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Ergebnisse

Der pU bearbeitet Fragestellung 3 in seinem Dossier nicht. Dies ist nicht sachgerecht.

Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenz, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante Studie für Fragestellung 3 identifiziert wurde.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin.

Tabelle 3: Tisotumab vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Cemiplimab	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach - einer platinfreien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper, - einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper, - einer sequenziellen Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie ^{b, c} mit: - Nab-Paclitaxel - Vinorelbin - Ifosfamid - Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan - Pembrolizumab (nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥ 1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind)	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt	Best supportive Care ^d	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Tisotumab vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
(mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Ifosfamid, Topotecan und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die zugelassenen Wirkstoffe (Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin und Mitomycin, sowie die Kombinationstherapien Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin oder mit Paclitaxel und Topotecan, Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin, Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab und Topotecan in Kombination mit Cisplatin, Cemiplimab) entsprechen gemäß G-BA nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. Somit gelten die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan, Ifosfamid, Topotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen. c. In der vorliegenden Therapiesituation wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen zur Verfügung steht (Multikomparator-Studie). d. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CPS-Score: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.