

Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background that spans the width of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-112

Version: 1.0

Stand: 26.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2137

DOI: 10.60584/A25-112

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.08.2025

Interne Projektnummer

A25-112

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-112>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-112>.

Schlagwörter

Tisotumab vedotin, Zervixtumoren, Nutzenbewertung, NCT04697628

Keywords

Tisotumab vedotin, Uterine Cervical Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04697628

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Nina Castor
- Anna-Lena Dunkel
- Moritz Felsch
- Anna-Lena Firle
- Simone Johner
- Torben Lütkehermölle
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Corinna ten Thoren

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Tisotumab vedotin wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen mit platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie, ohne Vorbehandlung mit PD-(L)1-Antikörper, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt.....	I.16
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.16
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.16
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
I 4 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.....	I.17
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.17
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.24
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.25
I 5 Fragestellung 3: Patientinnen mit systemischer Vortherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt	I.26
I 5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.26
I 5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.26
I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.27
I 7 Literatur.....	I.29
I Anhang A Suchstrategien.....	I.30
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.31

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin	I.6
Tabelle 3: Tisotumab vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin	I.14
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe	I.20
Tabelle 7: Tisotumab vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.27

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IDMC	unabhängiges Datenüberwachungskomitee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1
SGB	Sozialgesetzbuch

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 rezidiertem 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 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
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)
3	erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem 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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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
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)
3	erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen mit platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie, ohne Vorbehandlung mit PD-(L)1-Antikörper, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tisotumab vedotin (Stand zum 19.08.2025)
- bibliografische Recherche zu Tisotumab vedotin (letzte Suche am 19.08.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tisotumab vedotin (letzte Suche am 19.08.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tisotumab vedotin (letzte Suche am 19.08.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tisotumab vedotin (letzte Suche am 08.09.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin liegen für Fragestellung 1 keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin bei erwachsenen 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, liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Tisotumab vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

I 4 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

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tisotumab vedotin (Stand zum 19.08.2025)
- bibliografische Recherche zu Tisotumab vedotin (letzte Suche am 19.08.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tisotumab vedotin (letzte Suche am 19.08.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tisotumab vedotin (letzte Suche am 19.08.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tisotumab vedotin (letzte Suche am 08.09.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde die Studie innovaTV 301 [2] zum direkten Vergleich von Tisotumab vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüffarztes 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

Studiencharakteristika

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studie innovaTV 301.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
innovaTV 301	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom ^c : ▪ behandelt mit 1 oder 2 vorherigen systemischen Therapien^{d, e} ▪ ECOG-PS 0 oder 1	Tisotumab vedotin (N = 253) Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe ^a (N = 249)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Patientin oder der Prüffärztin / des Prüfarztes, Beginn einer Folgetherapie, Studienende, Schwangerschaft oder Tod Beobachtung: Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	25 Zentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 03/2021–laufend Datenschnitte: ▪ 24.07.2023^f (primärer Datenschnitt) ▪ 16.01.2024^g	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
a. Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed als Monotherapie b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. c. Nach prüfärztlicher Einschätzung musste die Erkrankung gemäß RECIST v1.1 messbar sein. d. Eingeschlossene Patientinnen mussten während oder nach der Behandlung mit einer Standardtherapie, die aus einem systemischen Chemotherapie-Douplet bestand, oder einer platinhaltigen Therapie (sofern geeignet) progredient sein (für detaillierte Informationen siehe Tabelle 6). e. Chemotherapien im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting oder in Kombination mit Radiotherapie werden nicht als systemische Vortherapie gezählt, Monotherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor zählt zu den Vortherapien. f. präspezifizierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben, geplant nach ca. 252 Todesfällen in der Gesamtpopulation (75 % der Ereignisse) g. von der EMA angeforderte Auswertungen zum Gesamtüberleben (siehe Ausführungen im folgenden Abschnitt) ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
innovaTV 301	Tisotumab vedotin 2,0 mg/kg KG i. v. alle 3 Wochen eines 21-tägigen-Zyklus ^b	Topotecan 1 mg/m² oder 1,25 mg/m² KOF i. v. an Tag 1–5 eines 21-tägigen Zyklus^b Vinorelbin 30 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus^c Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus^{c, d} Irinotecan 100 oder 125 mg/m² KOF i. v. wöchentlich für 28 Tage eines 42-tägigen Zyklus^{c, e} Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus^c
	Dosisanpassung^c: ▪ Dosisreduktion gemäß Fachinformation erlaubt ▪ Verzögerung der Gabe bis zu 21 Tage, bei einer Verzögerung um bis zu 6 Wochen war eine Abstimmung mit den Studiensponsoren erforderlich	▪ Topotecan: permanente Dosisreduktion bei Toxizität ▪ Vinorelbin: Dosisreduktion bei hämatologischer bzw. hepatologischer Toxizität ▪ Gemcitabin, Irinotecan und Pemetrexed: Dosisreduktion bei Toxizität
	erforderliche Vorbehandlung ▪ Systemische Chemotherapie oder platinhaltige Therapie (sofern geeignet)^{f, g}: ▫ Paclitaxel + Cisplatin + Bevacizumab + PD-(L)1-Inhibitor oder ▫ Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab + PD-(L)1-Inhibitor oder ▫ Paclitaxel + Topotecan/Nogitecan + Bevacizumab + PD-(L)1-Inhibitor ▪ chirurgische Eingriffe oder stereotaktische Gehirnbestrahlung > 8 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation	
	erforderliche Begleitbehandlung ▪ Interventionsarm: prophylaktische Augenpflege gemäß Fachinformation (Augentropfen^h, Kühlpacks) und Empfehlung zum Verzicht auf Kontaktlinsen	
	erlaubte Begleitbehandlung ▪ Prophylaxe von Alopezie ▪ Antiemetika und Antipyretika, z. B. Paracetamol ▪ Prämedikation zur Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen ▪ G-CSF bei neutropenischer Sepsis oder Neutropenie Grad 3 / 4 ▪ Alle Behandlungen, die für das Wohlergehen der Patientinnen notwendig sind ▪ Interventionsarm: ▫ Antikoagulantien, z. B. Warfarin oder andere Vitamin-K-abhängige Gerinnungshemmer ▫ starke CYP3A- oder P-gp-Inhibitoren	

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe^a (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung - Interventionsarm: chronische prophylaktische Behandlung mit Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin) oder Thrombozytenaggregationshemmung in Kombination mit einer anderen Antikoagulationstherapie - andere Prüfpräparate - großer chirurgischer Eingriff < 4 Wochen, kleiner < 7 Tage vor Studienbeginn - jegliche Vorbehandlung mit MMAE - Strahlentherapieⁱ bis zu 21 Tage, andere Krebstherapie, Immuntherapie oder monoklonale Antikörper bis zu 28 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation - Antimikrobielle Therapie, systemische Steroidtherapie (≥ 10 mg Prednison oder Äquivalent/Tag) und immunsuppressive Therapie < 7 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation	
	a. Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed als Monotherapie b. Die verwendete Dosis entspricht nicht der Dosierungsempfehlung in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ (1,5 mg/m² KOF) [3]. c. Dosisanpassungen im Chemotherapie-Arm waren gemäß der lokalen Fachinformation oder Leitlinien erlaubt. d. In der vorliegenden Indikation wird Gemcitabin in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ [3] nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit Cisplatin empfohlen. e. Die S3-Leitlinie [3] empfiehlt die gleiche Dosierung einmal wöchentlich ohne weitere Einschränkung. f. In den Fällen, in denen Bevacizumab und/oder ein PD-(L)1-Inhibitor nicht Therapiestandard ist oder die betroffenen Patientinnen für eine solche Therapie nicht geeignet sind, waren eine Vortherapie mit Bevacizumab und/oder ein PD-(L)1-Inhibitor nicht erforderlich. g. Chemotherapien im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting oder in Kombination mit Radiotherapie werden nicht als systemische Vortherapie gezählt, Monotherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor zählt zu den Vortherapien. h. vasokonstriktorische Augentropfen (z. B. Brimonidintartrat 0,2 %) vor jeder Infusion, kortikosteroidhaltige Augentropfen (z. B. Dexamethason 0,1 %) vor der Infusion und 3 Tage danach, befeuchtende Augentropfen während der Behandlung und 30 Tage nach der letzten Gabe von Tisotumab vedotin i. Nach prüfärztlicher Einschätzung war Strahlentherapie bei einer symptomatischen solitären Nicht-Ziel-Läsion oder am Gehirn erlaubt. CYP3A: Cytochrom P450; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v. intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; MMAE: Monomethyl-Auristatin E; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; P-gp: P-Glykoprotein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Studie innovaTV 301 ist eine laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Tisotumab vedotin mit einer Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin / des Prüfarztes 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 rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom jeglicher Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom) und Krankheitsprogression während oder nach einer platinfreien oder platinbasierten Chemotherapie. Demnach mussten

die Patientinnen 1 oder 2 vorherige Behandlungen mit Paclitaxel, Bevacizumab und PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben in Kombination mit Cisplatin, Carboplatin oder Topotecan/Nogitecan. In den Fällen, in denen eine Therapie mit Bevacizumab und / oder einem PD-(L)1-Inhibitor nicht Therapiestandard war oder Patientinnen für diese Therapie nicht geeignet waren, waren diese Vorthapien für den Einschluss dieser Patientinnen in die Studie nicht erforderlich. 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 entzündlichen 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), Vorthapie mit Bevacizumab (ja vs. nein), geografischer Region (Nordamerika vs. EU vs. Rest der Welt) und Vorthapie mit PD-(L)1-Inhibitor (ja vs. nein).

Tisotumab vedotin wurde entsprechend der Fachinformation [4] 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. Die eingesetzten Dosierungen der Chemotherapien sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Dosierungen und Intervalle der Chemotherapien mit Vinorelbin und Pemetrexed entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie für das Zervixkarzinom [3]. Im Gegensatz dazu weicht die Dosierung von Topotecan von den Empfehlungen der S3-Leitlinie ab. Topotecan sollte gemäß Leitlinie täglich für 5 Tage alle 3 Wochen mit einer Dosis von $1,5 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche (KOF) angewendet werden, während der Wirkstoff in der Studie innovaTV 301 mit einer Dosis von 1 oder $1,25 \text{ mg/m}^2$ KOF täglich für 5 Tage alle 3 Wochen zum Einsatz kam. Das bedeutet für Topotecan eine niedrigere Dosierung als in der S3-Leitlinie beschrieben. Irinotecan wird in der Studie mit einer Dosis von 125 mg/m^2 KOF wöchentlich für 28 Tage in einem 42-tägigen Zyklus gegeben. Die Leitlinie empfiehlt die gleiche Dosierung einmal wöchentlich zu geben ohne weitere Einschränkung. 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 Prüferärztin / des Prüferarztes 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 in Modul 4A 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 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. Zudem würde die Selektion dieser Teilpopulation dazu führen, dass diese hochselektive Population nicht dem Versorgungsalltag entspreche. 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.

Weitere Aspekte

Für die Studie innovaTV 301 wurden 2 Datenschnitte präspezifiziert:

- 1. Datenschnitt vom 24.07.2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Eintreten von 252 Todesfällen (ca. 75 %) in der Gesamtpopulation
- 2. Datenschnitt: präspezifizierte finale Analyse des Gesamtüberlebens, geplant nach dem Eintreten von 336 Todesfällen in der Gesamtpopulation

Der pU legt im Dossier die Daten zum 1. Datenschnitt als abschließende Analyse für das Gesamtüberleben vor (24.07.2023). Zu diesem Zeitpunkt waren in der Gesamtpopulation 263 Todesfälle eingetreten (123 im Interventions- und 140 im Vergleichsarm) und damit waren die präspezifizierten 75 % der Ereignisse beim Gesamtüberleben für die geplante Interimsanalyse erreicht. Gemäß pU wurde der 1. Datenschnitt post hoc als abschließende Analyse festgelegt, nachdem ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC) feststellte, dass zu diesem Zeitpunkt die Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben die vorgegebene Wirksamkeitsgrenze überschritten hatten. Analysen zum präspezifizierten 2. Datenschnitt legt der pU im Dossier nicht vor. Darüber hinaus beschreibt der pU, dass für die Studie innovaTV 301 bei der EMA ein weiterer, nicht präspezifizierter Datenschnitt vom 16.01.2024 eingereicht worden sei, der jedoch nicht von der Zulassungsbehörde angefordert wurde und keinen Einfluss auf die Zulassung hätte. Dieser Datenschnitt wird vom pU nicht dargestellt.

Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. Entgegen der Angabe des pU erfolgte die Einreichung eines weiteren Datenschnitts für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Aufforderung durch die EMA [5]. Zum Zeitpunkt des nachgereichten Datenschnitts vom 16.01.2024 waren in der Gesamtpopulation 350 Todesfälle (176 im Interventions- und 174 im Vergleichsarm) eingetreten [6]. Mit dieser Anzahl an Ereignissen wäre der im Studienprotokoll präspezifizierte finale Datenschnitt von 336 Todesfällen erreicht. Dass der pU im Dossier die Daten zu dieser finalen Analyse nicht vorgelegt hat, ist nicht sachgerecht.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin für Fragestellung 2 liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tisotumab vedotin gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin bei erwachsenen 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 oder 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, liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Tisotumab vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diese Patientinnen basierend auf der Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 als supportive Evidenz einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Fragestellung 3: Patientinnen mit systemischer Vortherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Der pU bearbeitet Fragestellung 3 in seinem Dossier nicht. Dies ist nicht sachgerecht (siehe auch Kapitel I 2).

Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch keine Konsequenz, da durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools (Suche in Studienregistern zu Tisotumab vedotin [letzte Suche am 08.09.2025], Suchstrategien siehe I Anhang A) keine relevante Studie für Fragestellung 3 identifiziert wurde.

I 5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin für Fragestellung 3, liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

I 5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin bei erwachsenen 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, liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Tisotumab vedotin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Tisotumab vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	Zusatznutzen nicht belegt
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)	Zusatznutzen nicht belegt
3	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem 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 7: Tisotumab vedotin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
(mehreseitige 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.

I 7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Vergote I, Gonzalez-Martin A, Fujiwara K et al. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med 2024; 391(1): 44-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313811>.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom [online]. 2022 [Zugriff: 28.10.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf.
4. Genmab. Fachinformation Tivdak 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 15.09.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/25434/Tivdak-40-mg-Pulver-fuer-ein-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung>.
5. European Medicines Agency. Rapporteurs Day 150 Joint Assessment Report of the responses to the list of questions; Clinical Tivdak Tisotumab vedotin [unveröffentlicht]. 2024.
6. European Medicines Agency. Tivdak Assessment Report [online]. 2025 [Zugriff: 01.09.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tivdak>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Tisotumab vedotin

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch]tisotumab vedotin OR GCT1015-04 OR TF-011-MMAE

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(tisotumab vedotin*) OR GCT1015-04 OR (GCT1015 04) OR GCT101504 OR TF-011-MMAE OR (TF 011 MMAE) OR TF011MMAE

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tisotumab vedotin, GCT1015-04, GCT101504, TF-011-MMAE, TF011MMAE[contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation für Tivdak® (Tisotumab vedotin) detailliert beschrieben (Stand: Juni 2025).“

Die Behandlung mit Tivdak® ist durch einen in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen. Vor der ersten Infusion und bei entsprechender klinischer Indikation hat eine ophthalmologische Untersuchung zu erfolgen, einschließlich einer Beurteilung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung.

Die empfohlene Dosis von Tivdak® beträgt 2 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 200 mg bei Patientinnen mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg) alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität.

Falls eine geplante Dosis Tivdak® ausgelassen wird, muss diese so bald wie möglich nachgeholt werden. Der Zeitplan für die Verabreichung muss so angepasst werden, dass ein geeigneter Abstand zwischen den Dosen eingehalten wird.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tivdak® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Tisotumab vedotin bei Schwangeren vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien könnte Tisotumab vedotin bei Verabreichung an Schwangere den Embryo oder Fötus schädigen, einschließlich embryofetaler Toxizität und struktureller Fehlbildungen (siehe Abschnitt 5.3). Tivdak® darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Tisotumab vedotin.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.22
II 4 Literatur	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Zervixkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation von Tisotumab vedotin [1]. Demnach wird Tisotumab vedotin gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom,

- bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1)
- 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-Antikörperaufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt (Fragestellung 2)
- bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vorthherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 3).

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen für eine Operation und / oder

Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass, trotz Fortschritten bei der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms ab der 2. Therapielinie, nach wie vor ein erheblicher Bedarf an wirksamen und dauerhaften Therapieoptionen bestehe, deren Einsatz unabhängig von der Histologie, dem Biomarker-Status oder der vorherigen Erstlinienbehandlung erfolgen kann.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl an Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei liefert er für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) keine Patientenzahlen für Teilpopulationen, sondern ausschließlich Patientenzahlen für das gesamte Anwendungsgebiet.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte Inzidenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2024	-	4575
2	Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom	31–39	1418–1784
3	Patientinnen mit Progression während oder nach einer systemischen Therapie	33–62	470–1106
4	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	88	413–974
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2024

Der pU entnimmt einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) [2] die rohen Inzidenzraten des Zervixkarzinoms mit dem Diagnosecode C53.- (Bösartige Neubildung der Cervix uteri) gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Jahre 2012 bis 2021. Basierend auf diesen Angaben extrapoliert er mittels linearer Regression eine rohe Inzidenzrate von 10,6 Fällen je 100 000 Frauen für das Jahr 2024. Anschließend prognostiziert er unter Berücksichtigung des vom Statistischen Bundesamt für Deutschland zum 31.12.2024 angegebenen Bevölkerungsstands für Frauen von 43 000 600 Personen, welcher auf der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung

des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021), Variante G2-L2-W2 (Auswirkungen einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung) [3] basiert, eine Anzahl von 4575 Patientinnen mit Zervixkarzinom für das Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom auf die Bewertung des IQWiG zu Cemiplimab [4]. Er entnimmt dieser eine Spanne von 31 % bis 39 %. Diese Anteilswerte basieren auf Angaben in der S3-Leitlinie zum Zervixkarzinom aus dem Jahr 2022 [5]. Im Verfahren von Cemiplimab [4] wurde der Leitlinie zunächst ein Anteilswert von 12 % der Patientinnen mit primär metastasiertem Zervixkarzinom entnommen. Über einen Umkehrschluss (100 % minus 12 %) wurde ein Anteil von 88 % für Patientinnen, die bei Erstdiagnose keine metastasierte Erkrankung aufweisen, errechnet. Anschließend wurde der S3-Leitlinie eine Rezidivrate des Zervixkarzinoms von 22 % bis 31 % über alle Tumorstadien und alle Therapieformen hinweg entnommen [5]. Mithilfe dieser Anteilswerte wurde eine Spanne von 19 % bis 27 % für Patientinnen ohne Metastasen bei Erstdiagnose des Zervixkarzinoms und anschließender Progression ($88 \% \cdot 22 \%$ bzw. $88 \% \cdot 31 \%$) berechnet. Durch die Addition der Anteilswerte wurde eine Spanne von 31 % bis 39 % ($= 12 \% + 19 \%$ bzw. $12 \% + 27 \%$) für Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom ermittelt [4].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 ergibt sich somit eine Anzahl von 1418 bis 1784 Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom.

Schritt 3: Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie

Zur Ermittlung des Anteils an Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie zieht der pU 2 Quellen heran [6,7].

Für die untere Grenze greift er auf eine Publikation von Musa et al. aus dem Jahr 2022 [7] zurück. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und systemischer Erstlinie basierend auf Krankenversichertendaten einer kommerziellen Datenbank aus den Vereinigten Staaten. Es wurden Patientinnen mit mindestens 1 systemischen Therapie im Zeitraum von 2015 bis 31.03.2020 aufgegriffen. Davon ausgenommen waren Patientinnen mit einer zusätzlich begleitenden Strahlentherapie oder mit einer im zeitlichen Zusammenhang stehenden Operation. Während eines Beobachtungszeitraums von mindestens 3 Monaten nach der 1. systemischen Therapie erhielten 438 von 1323 Patientinnen eine 2. Therapielinie. Daraus leitet der pU für die untere Grenze einen Anteil von 33 % für Patientinnen ab, die während oder nach einer systemischen Therapie eine Krankheitsprogression erleiden.

Für die obere Grenze zieht er eine Abstract-Publikation von Denschlag et al. aus dem Jahr 2024 heran [6]. Dabei handelt es sich um eine retrospektive Analyse von Krankenakten von Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, die zwischen 2018 und 2022 diagnostiziert wurden. Von den insgesamt 52 befragten gynäkologische Krebszentren nahmen 31 an der Studie teil (Rücklaufquote: 59,6 %). Die Zentren wurden gebeten die Daten ihrer Patientinnen anonym in einem webbasierten Fallberichtsformular zu dokumentieren. Insgesamt wurden 503 Patientinnen identifiziert. Von diesen erhielten 393 eine systemische Therapie. Der pU berechnet einen Anteil von 62 % für Patientinnen mit einer 2. Therapielinie (n = 176) von allen Patientinnen mit einer Krankheitsprogression (n = 283) innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten.

Es ergibt sich eine Spanne von 33 % bis 62 % für Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie, die der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2 überträgt. Daraus resultiert eine Anzahl von 470 bis 1106 Patientinnen für Schritt 3.

Schritt 4: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88 % [3,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 413 bis 974 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in einzelnen Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt liegt die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation in der unteren Grenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung und ist in der oberen Grenze mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 2:

Die aus der Leitlinie entnommenen Anteilswerte zur Rezidivrate beruhen auf einem Abstract aus dem Jahr 2016 (22,5 %) [9] und auf einer Studie zu Daten aus den Jahren 1964 bis 1976 (31 %) [10]. Die Anteilswerte sind aus den folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet:

- Es wird keine Abgrenzung von Patientinnen mit einer für das Anwendungsgebiet relevanten palliativen Behandlung zu Patientinnen mit einer kurativen Behandlung bei einem Rezidiv vorgenommen.
- Es fehlen in dem Abstract [9] relevante Angaben zur Studienpopulation zur abschließenden Beurteilung des daraus gewonnen Anteilswerts.
- Es ist fraglich, ob der aus der Studie [10] gewonnene Anteilswert heute noch aktuell ist. Zudem erfasste die Studie auch Patientinnen mit persistierender Erkrankung. Es bleibt

offen, ob eine persistierende Erkrankung für das Anwendungsgebiet relevant ist, da das Anwendungsgebiet dies nicht explizit benennt.

Zu Schritt 3:

Bei dem vom pU berechneten Anteilswert von 62 % für Patientinnen mit einer 2. Therapielinie von denjenigen mit einer Krankheitsprogression auf Grundlage der Studie von Denschlag et al. 2024 [6] ist unklar, in wieweit sich dieser auf die Patientinnen mit systemischer Erstlinientherapie übertragen lässt. Der Publikation von Denschlag et al. 2024 [6] lässt sich nicht entnehmen, ob sich die Anzahl der Patientinnen mit Progression bzw. einer 2. Therapielinie nur auf diejenigen mit einer systemischen Erstlinie bezieht oder auf alle eingeschlossenen Patientinnen (in der Studie erhielten rund 22 % [110 / 503] der Patientinnen keine systemische Erstlinientherapie).

Generell ist zudem die Einschränkung auf Patientinnen mit bereits erhaltender 2. Therapielinie für die untere Grenze vertretbar, da die Einleitung einer 2. Therapie impliziert, dass diese auch für die betroffenen Patientinnen infrage kam. Die Zielpopulation umfasst jedoch auch Patientinnen, für die diese Therapie infrage kommt, die sie jedoch (noch) nicht erhalten haben. Um diese zu erfassen sind für die Obergrenze alle Patientinnen zu berücksichtigen, die nach Erhalt einer systemischen Erstlinie eine Krankheitsprogression erlitten haben.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die vorgegebenen Fragestellungen

Der pU nimmt in seiner Herleitung der Zielpopulation keine Differenzierung je Fragestellung vor. Angaben zu der Anzahl der Patientinnen in den 3 Fragestellungen lassen sich Modul 3 A des Dossiers nicht entnehmen.

Aus Sicht des pU sind vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen der Fragestellungen 1 und 2 umfasst.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt kein Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet vor, allerdings kann eine Einordnung zum Verfahren von Cemiplimab [4] vorgenommen werden. Das Anwendungsgebiet von Cemiplimab unterscheidet sich vom Anwendungsgebiet von Tisotumab vedotin nur insofern, als dass die Vortherapie im Anwendungsgebiet von Cemiplimab auf eine platinbasierte Chemotherapie eingeschränkt ist [1,11]. Eine Einschränkung auf Patientinnen mit platinbasierter Chemotherapie fand im Rahmen der Herleitung der Patientenzahlen jedoch nicht statt.

Im Rahmen der Dossierbewertung von Cemiplimab [4] wurde eine Spanne von 380 bis 1450 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im Rahmen einer Neuberechnung vorgeschlagen, wobei die Obergrenze mangels Daten maximale Annahmen (100 % Patientinnen mit

Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie) beinhaltet. Die Patientenzahlen im aktuellen Verfahren (413 bis 974) liegen im Vergleich zu den vorgeschlagenen Patientenzahlen von Cemiplimab in der Untergrenze in vergleichbarer Größenordnung und in der Obergrenze niedriger, wobei die in der Bewertung adressierten Aspekte zu Unsicherheit führen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Für die Prognose der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren legt der pU das methodische Vorgehen aus Abschnitt II 1.3.1 (Schritt 1 bis 4) zugrunde. Auf dieser Grundlage geht er bis zum Jahr 2030 von einer sinkenden Anzahl an Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus. Dies führt er auf eine sinkende Inzidenz zurück. Der pU prognostiziert für das Jahr 2030 eine Anzahl von 4387 inzidenten Patientinnen mit Zervixkarzinom, davon 396 bis 934 in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Tisotumab vedotin	erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie aufgetreten ist, davon	413–974 ^b	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation liegt in der unteren Grenze in einer weitgehend plausiblen Größenordnung und ist in der oberen Grenze mit Unsicherheit behaftet.
	erwachsene Patientinnen, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Fragestellung 1)	keine Angabe	
	erwachsene Patientinnen, 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 (Fragestellung 2)	keine Angabe	
	erwachsene Patientinnen, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt (Fragestellung 3)	keine Angabe	

a. Angaben des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen benannt:

- erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt (Fragestellung 1):
 - Cemiplimab
- 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 oder einer sequenziellen Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt (Fragestellung 2):
 - Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit:
 - Nab-Paclitaxel,
 - Vinorelbin,
 - Ifosfamid,
 - Topotecan,
 - Pemetrexed,
 - Irinotecan oder
 - Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥ 1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind infrage)
- 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 infrage kommt (Fragestellung 3):
 - Best supportive Care (BSC)

Laut G-BA wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom aus dem Jahr 2022 [5] für die Therapiesituation in Fragestellung 2 bei

Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Als mögliche Therapieoptionen werden die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasierten Zervixkarzinom Pembrolizumab genannt. Dabei handelt es sich um Wirkstoffe, die für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als Monotherapie zugelassen sind [12-18].

Laut G-BA wird als BSC die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU macht keine Angaben zu den Kosten für BSC, da seiner Aussage nach die Patientinnen in Fragestellung 3 für eine Behandlung mit Tisotumab vedotin nicht infrage kommen. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Allgemeine Hinweise zur Bewertung der Kosten

Aufgrund der überwiegend zulassungsüberschreitenden Anwendung der angesetzten Wirkstoffe sind in den Fachinformationen keine Behandlungsprotokolle für die vorliegende Indikation dargestellt. Der pU stützt sich für seine Kostenberechnung zu Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab auf Therapieprotokolle aus den Empfehlungen der S3-Leitlinie [5]. Für seine Kostenberechnung zu Ifosfamid zieht der pU die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA im Bewertungsverfahren zu Cemiplimab [19] und die Fachinformation von Ifosfamid heran [15].

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU entsprechen den Angaben der Fachinformation von Tisotumab vedotin [1]. Demnach wird Tisotumab vedotin alle 3 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität angewendet [1]. Da in der Fachinformation von Tisotumab vedotin [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cemiplimab entsprechen der Fachinformation [11]. Demnach wird Cemiplimab alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität angewendet [11]. Da in der Fachinformation von Cemiplimab [11] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU legt für Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab als Behandlungsdauer das gesamte Jahr zugrunde. Dabei verweist er für diese Wirkstoffe außer für Ifosfamid auf die Therapieprotokolle in der S3-Leitlinie [5]. Der Leitlinie lässt sich keine eindeutige Behandlungsdauer für die Wirkstoffe entnehmen. Auch in den dort referenzierten Primärquellen für die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Topotecan, Pemetrexed Irinotecan wird keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert [20-24], sodass für die Bewertung eine Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

In der in der S3-Leitlinie referenzierten Studie zu Pembrolizumab wird eine maximale Behandlungsdauer von 24 Monaten angegeben [25], sodass auch hier rechnerisch die Behandlung über das gesamte 1. Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab stimmen die Angaben des pU mit den Empfehlungen aus der S3-Leitlinie [5] überein. Daraus ergibt sich die folgende Anzahl der Behandlungstage pro Jahr: 52,2 für Nab-Paclitaxel, 34,8 für Vinorelbin, 87,0 für Topotecan, 17,4 für Pemetrexed und Pembrolizumab und 52,1 für Irinotecan.

Für Ifosfamid verweist der pU auf die Fachinformation von Ifosfamid [15] und zieht die Angaben zur gebräuchlichen Dosierung der fraktionierten Applikation in der Monotherapie bei Erwachsenen heran, welche sich nicht auf das vorliegende Anwendungsgebiet beziehen. Laut Fachinformation wird Ifosfamid in der Regel an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich verabreicht, wobei die Therapiezyklen alle 3 bis 4 Wochen wiederholt werden [15]. Daraus ergeben sich laut pU bei einem 4-wöchigen Zyklus (28 Tage) für das gesamte Jahr 13 Zyklen (65 Behandlungstage) und bei einem 3-wöchigen Zyklus (21 Tage) 17,4 Zyklen (87 Behandlungstage). Der S3-Leitlinie ist eine Zykluslänge von 28 Tagen mit insgesamt 5 Behandlungstagen zu entnehmen [5]. Dies entspricht der Untergrenze des pU. Da weder in der Fachinformation von Ifosfamid [15] noch der S3-Leitlinie [5] eine quantitative Beschränkung der Behandlungsdauer zu entnehmen ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Zu bewertenden Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tisotumab vedotin entsprechen den Angaben der Fachinformation [1]. Demnach wird Tisotumab vedotin in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer Höchstdosis von 200 mg bei Patientinnen mit einem

Körpergewicht ≥ 100 kg) verabreicht [1]. Der pU legt für seine Berechnung ein durchschnittliches Körpergewicht für erwachsene Frauen von 69,2 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 [26] zugrunde.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cemiplimab entsprechen der Fachinformation [11].

Der Verbrauch für die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan [13-18] richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von $1,77 \text{ m}^2$ berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts erwachsener Frauen von 69,2 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 166 cm gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [26].

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Topotecan, Pemetrexed Irinotecan und Pembrolizumab entsprechen den Therapieprotokollen aus den Empfehlungen der S3-Leitlinie [5]. Anzumerken ist zudem, dass für Pembrolizumab aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer im Folgejahr ein Verwurf entsteht.

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Ifosfamid entsprechen den Angaben in der Fachinformation [15]. Dieser ist wie oben beschrieben eine Dosierung von 1,2 g bis $2,4 \text{ g/m}^2$ KOF (bis zu 60 mg/kg Körpergewicht) pro Gabe zu entnehmen [15]. Die Angaben in der S3-Leitlinie von $1,2 \text{ g/m}^2$ alle 4 Wochen entsprechen der unteren angesetzten Grenze [5].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tisotumab vedotin entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2025, der erstmaligen Listung. Die Angaben zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU zugrunde gelegten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation von Tisotumab vedotin [1] bzw. den Fachinformationen der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapien [11-18] und sind weitgehend nachvollziehbar.

Es ist auf folgendes hinzuweisen:

- Für die jeweilige Gabe der konservierungsmittelfreien kortikosteroidhaltigen sowie vasokonstriktorisches Augentropfen, die im Rahmen der Behandlung mit Tisotumab vedotin erforderlich sind [1], setzt der pU jeweils 1 Einzeldosisbehältnis pro Tropfen an.

Der Verbrauch ist geringer, wenn 1 Einzeldosisbehältnis für beide Augen mit jeweils 1 Tropfen pro Anwendung (kortikoidhaltigen Augentropfen) bzw. 1 Einzeldosisbehältnis für die erforderlichen 3 Tropfen pro Anwendung (vasokonstriktorisches Augentropfen) angesetzt wird. Für die kortikosteroidhaltigen Augentropfen steht zudem ein geringfügig wirtschaftlicheres Präparat als das vom pU zugrunde gelegte zur Verfügung.

- Im Rahmen der Behandlung mit Pemetrexed ist unter anderem die Gabe eines Kortikosteroids (Dexamethason 2-mal täglich 4 mg oral) und von Folsäure erforderlich [13]. Der pU ermittelt Kosten für Dexamethason anhand von Tabletten mit 2 mg Wirkstoff. Es sind Tabletten mit 4 mg verfügbar, die bei der erforderlichen Dosierung für die Kostenberechnung zweckmäßiger sind. Für Folsäure berechnet der pU Kosten auf Grundlage von Präparaten, die als Nahrungsergänzungsmittel gekennzeichnet sind. Nahrungsergänzungsmittel sind gemäß der Arzneimittel-Richtlinie von der Versorgung ausgeschlossen [27]. Daneben sind Präparate, die als Arzneimittel gekennzeichnet sind, verfügbar, die zur Kostenberechnung herangezogen werden können.
- Ifosfamid wird mit Mesna kombiniert, um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen [15]. Der pU legt die oben erwähnten Dosierungen und Behandlungstage zu Ifosfamid zugrunde und berechnet unter zusätzlicher Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation von Mesna [28] den entsprechenden Verbrauch für Mesna. Dies ist nachvollziehbar.
- Für einen Großteil der Wirkstoffe können zusätzlich Kosten für Kontrolluntersuchungen z. B. der Leberwerte oder Nierenfunktion angesetzt werden.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [29].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Tisotumab vedotin Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 152 622,98 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können aufgrund eines geringeren Verbrauchs für die erforderlichen Augentropfen abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind weitgehend plausibel. Für Ifosfamid sind die Angaben für die Untergrenze auf Basis der S3-Leitlinie plausibel und die Angaben für die Obergrenze auf Basis der Fachinformation von Ifosfamid plausibel. Für Pembrolizumab ergeben sich bei Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs am Ende des 2. Behandlungsjahres höhere Arzneimittelkosten für das 2. Behandlungsjahr.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Cemiplimab, Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Irinotecan und Pembrolizumab sind weitgehend nachvollziehbar. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Pemetrexed können abweichen.

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für alle Wirkstoffe plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Tisotumab vedotin	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie	150 365,23	517,75	1740,00	152 622,98	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können aufgrund eines geringeren Verbrauchs für die erforderlichen Augentropfen abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Cemiplimab	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Fragestellung 1)	70 925,18	144,42	1740,00	72 809,60	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit ^b :	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach	–				
Nab-Paclitaxel	- 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	63 853,65	433,26	5220,00	69 506,91	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Vinorelbin		6263,31	288,84	3480,00	10 032,15	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Ifosfamid (28-Tage-Zyklus) ^c		7896,20 ^d – 10 926,50 ^e	4595,06– 5108,34	6500,00	18 991,26 ^d – 22 534,84 ^e	Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze auf Basis der S3-Leitlinie und für die Obergrenze auf Basis der Fachinformation von Ifosfamid plausibel.
Ifosfamid (21-Tage-Zyklus) ^f		10 568,76 ^d – 14 624,70 ^e	6150,31– 6837,31	8700,00	25 419,17 ^d – 30 162,01 ^e	
Topotecan		19 333,14	722,10	8700,00	28 755,24	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Pemetrexed		18 007,78	255,37– 293,33	1740,00	20 003,15– 20 041,11	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Irinotecan		26 052,61	432,43	5210,00	31 695,04	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Pembrolizumab ^g	aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Fragestellung 2)	81 438,79	179,99	1740,00	83 358,78	Die Jahrestherapiekosten für das 1. Behandlungsjahr sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Best supportive Care ^h	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem 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 (Fragestellung 3)	keine Angabe				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angaben des pU

b. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Ifosfamid, Topotecan und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

c. Kostenangaben in dieser Zeile entsprechen den Angaben des pU in Tabelle 3-17 für einen 21-Tage-Zyklus

d. auf Basis einer Dosierung von 1,2 g/m² KOF

e. auf Basis einer Dosierung von 2,4 g/m² KOF

f. Kostenangaben in dieser Zeile entsprechen den Angaben des pU in Tabelle 3-17 für einen 28-Tage-Zyklus

g. nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥ 1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind

h. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Teil der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen nicht mit Tisotumab vedotin behandelt werden kann. Er gibt an, dass eine Quantifizierung dieses Anteils für den deutschen Versorgungskontext mangels Daten nicht erfolgen kann. Auch eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich sei laut pU derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten vorlägen.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu insgesamt 7 Studien [30-36]. Über alle Studien hinweg gibt er einen Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V in Höhe von 2,1 % an.

Die vom pU entnommenen Angaben beziehen sich dabei zum Großteil auf unterschiedliche Phasen der jeweiligen Studien. Dabei bleibt unklar, weshalb der pU bei der Berücksichtigung der Studienphasen variiert. Bei Ansetzen der gesamten Studienpopulationen über alle Phasen der jeweiligen Studien hinweg, liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin unter 5 %.

Die Studie innovaTV 203 ist von der Berechnung auszuschließen, da die Teilnehmenden der Studie bereits durch die Berücksichtigung der Studien innovaTV 201 und innovaTV 202 in die Berechnung eingegangen sind.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) wurde 1 weitere relevante Studie mit Registereintrag identifiziert (innovaTV 208), welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurde. Da es keine Teilnehmerinnen oder Teilnehmer an deutschen Prüfstellen gab, ergibt sich bei Berücksichtigung der Studie weiterhin ein Anteil von unter 5 %.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Genmab. Fachinformation Tisotumab vedotin Tivdak 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 06/2025. 2025.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. 2024. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2). 2025.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (Zervixkarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL. 2022.
6. Denschlag D, Heitz F, Fangmann LC et al. 725P Treatment of patients with metastatic or relapsed cervical cancer: Results from a quality assurance program of the AGO Study Group. Ann Oncol 2024; 35: S553–S554. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.787>.
7. Musa FB, Brouwer E, Ting J et al. Trends in treatment patterns and costs of care among patients with advanced stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2022; 164(3): 645–650.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. 2025.
9. Guskova E, Ivanovich Kit O, Nerodo GA et al. Prognostic factors of cervical cancer recurrence. J Clin Oncol 2016; 34 (15 Suppl): e17025. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e17025.
10. van Nagell JR, Rayburn W, Donaldson ES et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. Cancer 1979; 44(6): 2354-2361.
11. Regeneron Ireland Designated Activity Company. Fachinformation Cemiplimab - LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand Juli 2025. 2025.
12. Merck Sharp Dohme. Fachinformation Pembrolizumab - KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand Juni 2025. 2025.
13. Accord Healthcare. Fachinformation Pemetrexed Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 12/2024. 2024.

14. AqVida. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 02/2025. 2025.
15. Baxter Deutschland. Fachinformation Ifosfamid - Holoxan - Stand 04.2024. 2024.
16. Hexal. Fachinformation Topotecan HEXAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 07/2024. 2024.
17. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Vinorelbin - Navirel 10 mg/ml Konzentrat - Stand 10.2024. 2024.
18. ratiopharm. Fachinformation Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung - Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion - Stand Juni 2025. 2025.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt). 2023.
20. Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM et al. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012; 127(3): 451-455. <https://doi.org/10.1016/j.vgyno.2012.09.008>.
21. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2000; 77(3): 446-449. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5807>.
22. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 2010; 21(1): 61-66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp266>.
23. Muggia FM, Blessing JA, Method M et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 639-643. <https://doi.org/10.1016/j.vgyno.2003.10.045>.
24. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997; 15(2): 625-631. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.625>.
25. Chung HC, Ros W, Delord JP et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(17): 1470-1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>.

26. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altergruppen: Frauen - Endergebnisse des Mikrozensus 2021. 2023.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung [online]. 2025 [Zugriff: 14.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3953/AM-RL-2025-07-17_iK-2025-10-11_AT-11-10-2025-B2.pdf.
28. Baxter Deutschland. Fachinformation Mesna - Uromitexan 400 mg - Stand 04.2024. 2024.
29. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.
30. Clinicaltrials.gov. First-in-human, Dose-escalating Safety Study of Tissue Factor Specific Antibody Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (HuMax TF ADC) in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor. 2013.
31. Clinicaltrials.gov. Dose-escalating and Cohort Expansion Safety Trial of Tissue Factor Specific Antibody Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (HuMax-TF-ADC) in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor. 2015.
32. Clinicaltrials.gov. A Multi-center, Open-label Trial Investigating the Efficacy and Safety of Continued Treatment With Tisotumab Vedotin in Patients With Solid Tumors Known to Express Tissue Factor. 2017.
33. Clinicaltrials.gov. A Single Arm, Multicenter, International Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax-TF-ADC) in Previously Treated, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. 2018.
34. Clinicaltrials.gov. Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. 2018.
35. Clinicaltrials.gov. Open Label Phase 1/2 Trial of Tisotumab Vedotin in Japanese Subjects With Advanced Solid Malignancies. 2019.
36. Clinicaltrials.gov. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Tisotumab Vedotin vs Investigator's Choice Chemotherapy in Second- or Third-Line Recurrent or Metastatic Cervical Cancer - Study Details. 2021.