



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V):

Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom, vorbehandelt)

Vom 19. Februar 2026

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	27
4.	Verfahrensablauf .....	27
5.	Beschluss .....	29
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>40</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	40
2.	Bewertungsentscheidung .....	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
2.2	Nutzenbewertung .....	40
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>41</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1	Stellungnahme der Genmab Germany GmbH .....	51
5.2	Stellungnahme der Regeneron GmbH .....	111
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	115

5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	131
5.5	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer .....	135
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) .....	159
D.	Anlagen .....	190
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	190
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	200

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tisotumab vedotin am 1. September 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. August 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht

und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tisotumab vedotin (Tivdak) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.02.2026):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:**

- Cemiplimab
  
- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach
  - einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,
  - einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:**

Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score  $\geq 1$ ] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind infrage)

- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:**

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Tisotumab vedotin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Bleomycin, Carboplatin, Cemiplimab, 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 zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V vor:
  - Cemiplimab: Beschluss vom 19. Oktober 2023
  - Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2023
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame

schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt eine „Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie“ voraus. Die systemische Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst eine Chemotherapie die mit oder ohne Bevacizumab und/oder mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper entsprechend der Zulassung der Chemotherapeutika bzw. Wirkstoffkombinationen kombiniert sein kann. Die Progression der Patientinnen kann somit unter oder nach einer systemischen Kombinations-Chemotherapie oder unter einer platin-basierten Chemotherapie (sequenziell oder in Kombination in 1 – 2 vorherigen Therapielinien) erfolgen.

Für Patientinnen mit Zervixkarzinom stellt die Behandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) eine Therapieoption dar, deren Einsatz sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Vortherapie möglich ist. Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen umfasst, die bereits mit einem PD-(L)1-Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) vorbehandelt sein können. In Hinblick auf eine erneute Behandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper stellen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung fest, dass es derzeit unklar ist, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist. In aktuellen Leitlinien erfolgt die Therapieempfehlung in Abhängigkeit von einer PD-(L)1-Antikörper-Vortherapie.

Darüber hinaus ist die Therapieentscheidung abhängig von der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie.

Insgesamt wird die Therapieentscheidung in der vorliegenden Therapiesituation in Abhängigkeit von der (Immuncheckpointinhibitor-)Vortherapie und der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei Patientengruppen zu unterscheiden:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Für Patientinnen mit Krankheitsprogression nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne einen PD-(L)1-Antikörper empfiehlt die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie<sup>2</sup> den PD-1-Antikörper Cemiplimab. In der S3-Leitlinie<sup>3</sup> ist –

---

<sup>2</sup> Cibula et al., 2023. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. Int J Gynecol Cancer. 2023 May 1;33(5):649-666

<sup>3</sup> Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) 2022. S3- Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. AWMF online. S3-Leitlinie Zervixkarzinom - Langfassung (awmf.org)

aufgrund der Aktualität der Zulassung von Cemiplimab – der Wirkstoff Cemiplimab noch nicht abgebildet. Für den für die vorliegende Therapiesituation ebenfalls formal zugelassene Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen für diese Patientengruppe ableiten. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Fachgesellschaften erläutern in ihrer schriftlichen Äußerung, dass der bisherige Standard in der Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie die Immuntherapie mit Cemiplimab war.

Die Zulassung von Cemiplimab setzt explizit eine Vortherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie voraus. In der entsprechenden Nutzenbewertung wurde für Cemiplimab für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Oktober 2023).

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Cemiplimab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach
- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,
  - einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,
  - einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper
- aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Für die vorliegende Therapiesituation wird laut S3-Leitlinie bei Therapiewunsch für geeignete Patientinnen in der Regel eine Mono-Chemotherapie empfohlen. Auch die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie benennt die Möglichkeit einer Chemotherapie. Hierfür werden in der S3-Leitlinie die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie

referenziert.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt.

In Bezug auf Cemiplimab ist festzustellen, dass – wie oben beschrieben – Cemiplimab nur nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist. Zudem wird in der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie der Einsatz von Cemiplimab auf Patientinnen, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben, eingeschränkt. Weiterhin ist in der vorliegenden Therapiesituation Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugelassen. Jedoch liegt aus den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften in der Erstlinientherapie gesehen. Cemiplimab und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab werden somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Laut den Fachgesellschaften stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar, wobei auf die in der S3-Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen wird.

Hierzu wird in der S3-Leitlinie und von den Fachgesellschaften angegeben, dass es für die vorliegende Therapiesituation bislang keine Therapiestudien gibt, die für eine Therapieoption bei oben genannten Patientinnen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut den Fachgesellschaften entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch, laut der S3-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften, eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar.

Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Individualisierte Therapie unter Auswahl einer

---

<sup>4</sup> Alberts, D.S., 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): p. 451-5

<sup>5</sup> Muggia, F.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): p. 639-43

<sup>6</sup> Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*, 1996. 63(1): p. 25-7.

<sup>7</sup> Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*, 2000. 77(3): p. 446-9.

<sup>8</sup> Lorusso, D., 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): p. 61-6.

<sup>9</sup> Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 1997. 15(2): p. 625-31.

<sup>10</sup> Chung, H.C., 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): p. 1470-1478

Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score  $\geq 1$ ]) bestimmt.

Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden.

Die zugelassenen Behandlungsoptionen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab sowie eine Monotherapie mit Cemiplimab kommen aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität.

In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>. 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 für die Patientenpopulation b), gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere systemische, antineoplastische Therapie gemäß dem derzeitigen Behandlungsstandard (siehe obenstehende Ausführungen) nicht in Frage kommt.

Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab (Beschluss vom 19.10.2023) zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet beigemessen.

Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere systemische antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (redaktionell):

Gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden im vorliegenden Beschluss die Bezeichnungen der Patientengruppen a), b) und c) angepasst. Das Merkmal „für die eine weitere antineoplastische Therapie (nicht) in Frage kommt“ wird in allen Patientengruppen durch „für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie (nicht) in Frage kommt“ ersetzt. Hiermit erfolgt lediglich eine klarstellende redaktionelle Anpassung der Patientengruppenbezeichnungen. Hieraus ergibt sich keine inhaltliche Änderung und die vorliegende Bewertung von Tisotumab vedotin bleibt davon unberührt.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisotumab vedotin wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach
- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,
  - einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,
  - einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper
- aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Begründung:

Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe a keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach

- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper

aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden Zulassungsstudie innovaTV 301 zu Tisotumab vedotin vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tisotumab vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes. Als Therapieoptionen standen Monotherapien mit Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed zur Wahl.

In die Studie wurden insgesamt 502 Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinfreien oder platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper mit einem rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom jeglicher Histologie eingeschlossen. Die Patientinnen konnten diese systemischen Therapien in 1 oder 2 Therapielinien erhalten haben. Es wurden 253 Patientinnen dem Interventionsarm und 249 Patientinnen dem Chemotherapiearm im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt.

Die seit 2021 laufende Studie wird in 25 Studienzentren in Asien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum primären und finalen Datenschnitt vom 24. Juli 2023 vor.

#### Zum Datenschnitt

Vom IQWiG wird in der Nutzenbewertung kritisiert, dass der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung den 1. Datenschnitt vom 24. Juli 2023 (präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach 252 Todesfällen in der Gesamtpopulation) vorgelegt hat, da ein weiterer 2. präspezifizierter Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant nach 336 Todesfällen in der Gesamtpopulation) vorgesehen war und der EMA ein zusätzlicher Datenschnitt vom 16. Januar 2024 zur Verfügung gestellt wurde. Der Datenschnitt vom 16. Januar 2024 wurde zwar der EMA zur Verfügung gestellt, hatte jedoch laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers keinen Einfluss auf die Zulassung des Arzneimittels und sei gemäß den Vorgaben für die Dossiererstellung als nicht relevant eingestuft worden. Dass der pharmazeutische Unternehmer für den Datenschnitt vom 16. Januar 2024 keine Daten vorgelegt hat, hat für die vorliegende Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin keine Konsequenzen, da der pharmazeutische Unternehmer ohnehin keine geeigneten Daten vorgelegt hat (siehe nächster Abschnitt).

### Relevante Teilpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die Patientengruppe b Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 supportiv vorgelegt und begründet dies mit einer geringen Populationsgröße nach Zuschnitt der Patientenpopulation für die Nutzenbewertung.

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation zu Patientengruppe b umfasst entsprechend der vom G-BA definierten Kriterien Patientinnen mit Vorbehandlung mit einer platinfreien Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper, einer Erstlinientherapie bestehend aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper oder einer sequentiell durchgeführten platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnten die Patientinnen eine Therapieoption im Rahmen einer individualisierten Therapie aus den vom G-BA benannten Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) erhalten haben.

Die Anzahl der Patientinnen, die in der Studie innovaTV 301 den Kriterien für die Vorbehandlung entsprach und die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Therapieoptionen Vinorelbin, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan erhalten haben, entsprach 63 Patientinnen. Dabei waren 32 Patientinnen dem Interventionsarm und 31 Patientinnen dem Kontrollarm zugeordnet. Unter den vom G-BA benannten Komparatoren war die in der Studie eingesetzte Therapieoption Gemcitabin nicht enthalten. Desweiteren wurden die vom G-BA im Rahmen der individualisierten Therapie benannten Therapieoptionen Nab-Paclitaxel, Ifosfamid und Pembrolizumab nicht in der Studie innovaTV 301 eingesetzt.

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich Patientengruppen, die sich in Abhängigkeit von der Vortherapie unterscheiden. Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientengruppe b ausschließlich Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 vor. Er begründet die Darstellung der Daten zur Gesamtpopulation anstelle des Zuschnitts für die relevante Teilpopulation damit, dass die Analysepopulation aufgrund geringer Populationsgröße und daraus folgenden Unsicherheiten bezüglich Effektschätzungen und eingeschränkter Robustheit der daraus gezogenen Schlussfolgerungen ungeeignet sei. Die Darstellung der Daten zur Gesamtpopulation wird als nicht sachgerecht erachtet.

Die Daten zur Gesamtpopulation sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Patientengruppe b nicht geeignet, da in die Studie innovaTV 301 in einem Anteil von 72 % Patientinnen mit Progression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie eingeschlossen wurden, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt waren. Diese Patientinnen werden in der Nutzenbewertung der Patientengruppe a zugeordnet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a – Cemiplimab – war keine Therapieoption der Studie innovaTV 301.

Für Patientengruppe b wurden für die relevante Teilpopulation, die bezüglich der Vorbehandlung und den Kriterien für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach, keine Daten vorgelegt. Somit liegen keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für Patientengruppe b zur Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin vor. Ein Zusatznutzen von Tisotumab vedotin ist somit für Patientengruppe b nicht belegt.

- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

Begründung:

Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe c keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tivdak mit dem Wirkstoff Tisotumab vedotin.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: Cemiplimab.

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach

- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper

aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt: Individualisierte Therapie unter Auswahl von Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientengruppe b die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 vor. Die Studie innovaTV 301 ist eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tisotumab vedotin gegenüber einer Chemotherapie unter Auswahl von Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder

Pemetrexed. Die Daten zur Gesamtpopulation sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Patientengruppe b jedoch nicht geeignet, da in die Studie hauptsächlich Patientinnen eingeschlossen wurden, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt waren. Diese Patientinnen werden in der Nutzenbewertung der Patientengruppe a zugeordnet. Für Patientengruppe b wurden für die relevante Teilpopulation, die bezüglich der Vorbehandlung und den Kriterien für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach, keine Daten vorgelegt. Somit liegen keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Cemiplimab zum Anwendungsgebiet „rezidiviertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ zugrunde gelegt (Beschluss vom 19. Oktober 2023). Die Einschränkung auf Patientinnen, die als Vortherapie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben, wurde bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen im Cemiplimab-Verfahren nicht vorgenommen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, liegt aber bezüglich der Untergrenze in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen des vorherigen Verfahrens zu Cemiplimab. Bezüglich der Herleitung der Obergrenze durch den pharmazeutischen Unternehmer bestehen Unsicherheiten, die die Anteilswerte zur Rezidivrate und die Berücksichtigung aller Patientinnen, die nach Erhalt einer systemischen Erstlinientherapie eine Krankheitsprogression aufweisen, betreffen.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Cemiplimab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Oktober 2023). Hier liegt eine valide Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tivdak (Wirkstoff: Tisotumab vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2026):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tivdak-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tivdak-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tisotumab vedotin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für

Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Tisotumab vedotin sowie bei entsprechender klinischer Indikation ist eine Augenuntersuchung durch eine Fachärztin beziehungsweise einen Facharzt für Augenheilkunde durchzuführen. Die Augen der Patientinnen sind zudem vor Beginn jeder Infusion von den behandelnden Ärztinnen oder Ärzten zu begutachten, einschließlich der Kontrolle der normalen Augenbewegungen. Die Patientinnen sind zudem vor jeder Infusion von den behandelnden Ärztinnen oder Ärzten auf Krankheitszeichen oder neu auftretende oder sich verschlimmernde Augensymptome zu befragen und zu überwachen und gegebenenfalls so schnell wie möglich an eine Fachärztin beziehungsweise einen Facharzt für Augenheilkunde zu überweisen. Die Patientinnen müssen zudem angewiesen werden, alle neuen oder sich verstärkenden Krankheitszeichen oder Augensymptome der behandelnden Ärztin beziehungsweise dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 69,2 kg)<sup>11</sup>. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,77 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper

---

<sup>11</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, Frauen, ab 15 Jahren), <https://www.gbe-bund.de/>

vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisotumab vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisotumab vedotin	2 mg/kg KG	138,4 mg	4 x 40 mg	17,4	69,6 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach

- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper aufgetreten ist

und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Für nab-Paclitaxel, Pembrolizumb, Pemetrexed, Vinorelbin, Ifosfamid, Irinotecan und Topotecan besteht keine Zulassung bei Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Wirkstoffe zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms legt der G-BA die entsprechenden Angaben zur Dosierung in der S3-Leitlinie<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.

zugrunde. Für Ifosfamid wurde die Fachinformation als Berechnungsgrundlage herangezogen. Der Dosierung von Ifosfamid (1,2 g – 2,4 g/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1-5 eines 21-Tage- oder 28-Tage-Zyklus) wurde die gebräuchlichste Dosierung für eine Monotherapie zugrunde gelegt. Die Dosierungen von Irinotecan (1 x 125 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 7 Tage ), Nab-Paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 + 8 + 15 eines 21-Tage Zyklus), Pembrolizumab (200 mg alle 21 Tage), Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 21 Tage) Topotecan (1 x 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 - 5 pro 21-Tage-Zyklus) und Vinorelbin (30 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 + 8 eines 21-Tage Zyklus) entsprechen den Angaben der S3-Leitlinie Zervixkarzinom<sup>2</sup>.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisotumab vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit Ifosfamid, Irinotecan, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind infrage), Topotecan, Vinorelbin				
Ifosfamid	1 x an Tag 1 - 5 eines 21- oder 28-Tage-Zyklus	13,0 oder 17,4	5	65,0 oder 87,0
Irinotecan	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1	52,1
Nab-Paclitaxel	1 x an Tag 1 + 8 + 15 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Topotecan	1 x an Tag 1-5 pro 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Vinorelbin	1 x an Tag 1 und 8 pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisotumab vedotin	2 mg/kg KG	138,4 mg	4 x 40 mg	17,4	69,6 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit Ifosfamid, Irinotecan, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score $\geq 1$ ] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind infrage), Topotecan, Vinorelbin					
Ifosfamid	1200 mg/m <sup>2</sup> – 2400 mg/m <sup>2</sup>	2 124 mg – 4248 mg	1 x 1000 mg + 1 x 2000 mg – – 1 x 5000 mg	65,0 oder 87,0	65,0 x 1000 mg + 65,0 x 2000 mg – 65,0 x 5000 mg oder 87,0 x 1000 mg + 87,0 x 2000 mg – 87,0 x 5000 mg
Irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup> KOF	221,3 mg	1 x 300 mg	52,1	52,1 x 300 mg
nab-Paclitaxel	125 mg/m <sup>2</sup> KOF	221,3 mg	3 x 100 mg	52,2	156,6 x 100 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> KOF	885 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Topotecan	1,5 mg/m <sup>2</sup> KOF	2,7 mg	1 x 3 mg	87,0	87,0 x 3 mg
Vinorelbin	30 mg/m <sup>2</sup> KOF	53,1 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg

c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisotumab vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich		

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisotumab vedotin	2 mg/kg KG	138,4 mg	4 x 40 mg	17,4	69,6 x 40 mg
Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care		patientenindividuell unterschiedlich			

### Kosten:

#### Patientengruppen a) – c)

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisotumab vedotin 40 mg	1 PKI	2 289,66 €	1,77 €	127,47 €	2 160,42 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	4 321,44 €	1,77 €	243,51 €	4 076,16 €
Ifosfamid 5000 mg	1 IFK	177,77 €	1,77 €	7,90 €	168,10 €
Ifosfamid 2000 mg	1 INF	80,24 €	1,77 €	3,27 €	75,20 €
Ifosfamid 1000 mg	1 INF	49,88 €	1,77 €	1,83 €	46,28 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	568,26 €	1,77 €	66,44 €	500,05 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	567,62 €	1,77 €	26,40 €	539,45 €
Topotecan 3 mg	1 IFK	236,46 €	1,77 €	12,47 €	222,22 €
Vinorelbin 50 mg	5 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; INF = Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (zum Beispiel regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

## Augenärztliche Untersuchung

Aufgrund des Risikos möglicher okulärer Nebenwirkungen ist vor dem Beginn der Behandlung mit Tisotumab vedotin eine augenärztliche Untersuchung notwendig. Während der Behandlung ist vor jeder Infusion eine Untersuchung der Augen durch den behandelnden Arzt vorzunehmen.

Gemäß der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels werden außerdem kortikosteroidhaltige, vasokonstriktorische sowie befeuchtende Augentropfen eingesetzt. Für Letztere werden die Kosten beispielhaft mit einer täglichen Dosierung von 3-5 Tropfen pro

Auge beziffert.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>							
Tisotumab vedotin; topische konservierungsmittelfreie kortikosteroidhaltige und vasokonstriktorische Augentropfen, befeuchtende Augentropfen							
Dexamethason 0,1 %	50 ATR	31,61 €	1,77 €	0,96 €	28,88 €	87	150,75 €
Brimonidintartrat 0,2 %	120 EDP	91,75 €	1,77 €	4,45 €	85,53 €	17,4	12,40 €
befeuchtende Augentropfen <sup>13</sup>	120 ATR	44,67 €	2,23 €	2,38 €	40,06 €	365,0	365,55 € – 609,25 €
Augenärztliche Grundpauschale (GOP 06211 oder GOP 06212)					14,91 € oder 17,33 €	1,0	14,91 € oder 17,33 €
Augenärztliche Leistungen (GOP 51050)					15,12 €	1,0	15,12 €
Abkürzungen: ATR = Augentropfen; EDP = Einzeldosispipetten							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

<sup>13</sup> Festbetrag

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV in Verbindung mit den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

#### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach  
- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,

- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper

aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Fachinformation zu Tisotumab vedotin (Tivdak); Tivdak 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 06/2025

## **2.6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Tivdak handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer

und -teilnehmerinnen beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers < 5 Prozent (2,1 %).

Der pharmazeutische Unternehmer macht Angaben zu sieben Studien (innovaTV 301, innovaTV 204, innovaTV 201, innovaTV 202, innovaTV 203, innovaTV 206, innovaTV 207) und gibt über alle relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 2,1 % an. Die Angaben beziehen sich dabei überwiegend auf unterschiedliche Phasen der benannten Studien, diese Variation bei der Berücksichtigung der Studienphasen führt zu Unklarheit. Bei Ansetzen der gesamten Studienpopulationen über alle Phasen der jeweiligen Studien hinweg durch das IQWiG liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer und -teilnehmerinnen weiterhin unter 5 %.

Die Studie innovaTV 203 wurde bei der Berechnung durch das IQWiG nicht berücksichtigt, da die Prüfungsteilnehmerinnen der Studie bereits im Rahmen der Studien innovaTV 201 und innovaTV 202 in die Berechnung eingegangen sind. Im Common Technical Document (CTD) wurde eine weitere relevante Studie mit Registereintrag identifiziert (innovaTV 208), welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsprozess vorlag. Da es keine Teilnehmenden an deutschen Prüfstellen gab, ergibt sich bei Berücksichtigung der Studie weiterhin ein Anteil von unter 5 %.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. März 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. August 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tisotumab vedotin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. November 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2026 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	7. Januar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2026; 04. Februar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **5. 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)

Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom, vorbehandelt)

Vom 19. Februar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 22. Januar 2026 (BAnz AT 13.03.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tisotumab vedotin wie folgt ergänzt:**

## Tisotumab vedotin

Beschluss vom: 19. Februar 2026  
In Kraft getreten am: 19. Februar 2026  
BANz AT 24.03.2026 B5

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. März 2025):

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

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Februar 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- d) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cemiplimab

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- e) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid

- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score  $\geq 1$ ] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind infrage)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- f) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>14</sup>**

- a) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Es liegen keine Daten vor.

**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.

<sup>14</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-112), sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

Es liegen keine Daten vor.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt und
- b) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt  
 und
- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

zusammen circa 380 bis 1 450 Patientinnen

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tivdak

(Wirkstoff: Tisotumab vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2026):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tivdak-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tivdak-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tisotumab vedotin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn der Behandlung mit Tisotumab vedotin sowie bei entsprechender klinischer Indikation ist eine Augenuntersuchung durch eine Fachärztin beziehungsweise einen Facharzt für Augenheilkunde durchzuführen. Die Augen der Patientinnen sind zudem vor Beginn jeder Infusion von den behandelnden Ärztinnen oder Ärzten zu begutachten, einschließlich der Kontrolle der normalen Augenbewegungen. Die Patientinnen sind zudem vor jeder Infusion von den behandelnden Ärztinnen oder Ärzten auf Krankheitszeichen oder neu auftretende oder sich verschlimmernde Augensymptome zu befragen und zu überwachen und gegebenenfalls so schnell wie möglich an eine Fachärztin beziehungsweise einen Facharzt für Augenheilkunde zu überweisen. Die Patientinnen müssen zudem angewiesen werden, alle neuen oder sich verstärkenden Krankheitszeichen oder Augensymptome der behandelnden Ärztin beziehungsweise dem behandelnden Arzt oder dem Fachpersonal zu melden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisotumab vedotin	150 365,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	558,73 € - 804,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cemiplimab	70 925,18 €

- b) Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025)

b) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisotumab vedotin	150 365,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	558,73 € – 804,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ifosfamid	10 568,76 € – 14 624,70 € (21-Tage-Zyklus) oder 7 896,20 € – 10 926,50 € (28-Tage-Zyklus)
Irinotecan	26 052,61 €
nab-Paclitaxel	63 853,65 €
Pembrolizumab	81 438,79 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Topotecan	19 333,14 €
Vinorelbin	6 263,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025)

d) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisotumab vedotin	150 365,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	558,73 € – 804,85 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Tisotumab vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	65,0 oder 87,0	6 500 € oder 8 700 €
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	52,2	5 220 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Topotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- b) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.
- c) 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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt
- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### **6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Tisotumab vedotin handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen beträgt < 5 Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

#### **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Februar 2026 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 24.03.2026 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. August 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Tisotumab vedotin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom, vorbehandelt)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tisotumab vedotin
- **Handelsname:** Tivdak
- **Therapeutisches Gebiet:** Zervixkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Genmab Germany GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-09-01-D-1236

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

### Modul 1

(PDF 511,82 kB)

### Modul 2

(PDF 446,42 kB)

### Modul 3

(PDF 1,12 MB)

### Modul 4

(PDF 7,75 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 453,69 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,04 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tisotumab vedotin (Tivdak)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die *nicht* mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt  
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie: Cemiplimab

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach

- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,
- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie: individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score  $\geq 1$ ] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind infrage)

c) 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie: Best-Supportive-Care

Stand der Information: September 2025

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2025 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 614,25 kB)

### **Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 243,32 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2025
  - Mündliche Anhörung: 12.01.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 per E-Mail unter Angabe der Dossinummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V  
Word**

(WORD 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tisotumab vedotin - 2025-09-01-D-1236*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 12.01.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossinummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. Januar 2026 um 16:39 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**  
**Wirkstoff Tisotumab vedotin**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Genmab Germany GmbH	22.12.2025
Regeneron GmbH	11.12.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	16.12.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	19.12.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.12.2025
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) - <i>verfristet</i>	23.12.2025*

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Genmab Germany GmbH</b>						
Frau Bulyha	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dehning	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Frau Harder	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Frau Dr. Rancea	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>Regeneron GmbH</b>						
Frau Heitzig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Hirsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</b>						
Frau Dr. Matheiwetz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Neugebauer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer</b>						
Herr PD Dr. Fetscher	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Herr Prof. Dr. Krause	ja	nein	ja	nein	ja	nein
DGGG, DGHO, NOGGO						
Herr PD Dr. Grabowski	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Frau Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr PD Dr. Stübs	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Genmab Germany GmbH

Datum	22. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Tisotumab vedotin/Tivdak®
Stellungnahme von	Genmab Germany GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Genmab Germany GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur am 01. Dezember 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; Dossierbewertung A25-112) im Nutzenbewertungsverfahren für den Wirkstoff Tisotumab vedotin.</p> <p>Tisotumab vedotin wird als „<i>Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet</i>“ [1].</p> <p>Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet sind häufig relativ junge Frauen, oft mit Familien und kleinen Kindern, was sie im Vergleich zu vielen anderen Krebserkrankungen, die typischerweise in höherem Alter auftreten, besonders belastet. Trotz einer intensiven Vorbehandlung besteht bei vielen von ihnen ein ausgeprägter Wunsch nach weiteren Therapieoptionen.</p> <p>Bislang standen in dieser palliativen Therapielinie jedoch nur sehr eingeschränkt Behandlungsansätze zur Verfügung, die einen Überlebensvorteil belegen konnten. Mit dem Markteintritt von Cemiplimab erhielten Patientinnen, die in der Erstlinie noch keine Programmed Cell Death-(Ligand) 1 (PD-(L)1)-gerichtete Therapie erhalten haben, nun erstmals eine Behandlungsmöglichkeit, die in einer randomisierten, kontrollierten Studie einen signifikanten Überlebensvorteil nachweisen konnte.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alle übrigen in der deutschen Leitlinie empfohlenen oder in der Zweitlinienbehandlung des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms als Monochemotherapien eingesetzten Therapieoptionen besitzen in diesem Anwendungsgebiet keine Zulassung [2] und konnten für Patientinnen keinen Überlebensvorteil nachweisen [3].</p> <p>Ziel der Therapie des rezidivierten oder metastasiertem Zervixkarzinom ab der zweiten Therapielinie war es bisher den Krankheitsverlauf zu kontrollieren, Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten und das Fortschreiten der Erkrankung möglichst zu verzögern. Die bisher angewendeten, jedoch nicht zugelassenen, Monochemotherapien der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) konnten dieses Behandlungsziel jedoch nicht adressieren. Bis zur Zulassung von Tisotumab vedotin war Cemiplimab die einzige Therapie, die in einer randomisierten kontrollierten Studie einen Überlebensvorteil nachweisen und damit das angestrebte Behandlungsziel adressieren konnte. Entsprechend hat der G-BA für Cemiplimab einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen [4].</p> <p>Tisotumab vedotin ist das erste im Anwendungsgebiet zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody-drug conjugate, ADC), das gezielt den Gewebefaktor (Tissue Factor, TF) adressiert. Durch diesen Wirkmechanismus wird der Wirkstoff direkt in die Tumorzellen eingeschleust, was zu einer gezielten Zerstörung der Krebszellen führt.</p> <p>Tisotumab vedotin schließt eine therapeutische Lücke für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, die unter oder nach einer systemischen Therapie einen Krankheitsprogress erleiden</p>	

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und bietet eine neue Therapieoption mit signifikanten und klinisch relevantem Überlebensvorteil im Vergleich zu Chemotherapie und kann unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer PD-(L)1-gerichteten Therapie eingesetzt werden.</p> <p>Zu folgenden Aspekten der am 01. Dezember 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung nehmen wir im folgenden Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Stellenwert von Tisotumab vedotin in der Versorgung</b></li><li><b>2. Bewertung der Studie innovaTV 301 im Kontext der Patientenpopulation b</b></li><li><b>3. Patientenpopulation c entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Tisotumab vedotin</b></li><li><b>4. Wahl der Therapien im Kontrollarm der Studie innovaTV 301</b></li><li><b>5. Datenschnitte der Studie innovaTV 301</b></li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>1. Stellenwert von Tisotumab vedotin in der Versorgung</b></p> <p>In den letzten fünf Jahren vor der Zulassung von Tisotumab vedotin hat sich die Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms durch die Einführung von Immuntherapien weiterentwickelt.</p> <p>Vor der Einführung von Immuntherapien wie PD-1-Inhibitoren war die Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms stark limitiert, ohne dass ein Überlebensvorteil in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte. Patientinnen, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Erstlinientherapie fortschritt, hatten nur die Möglichkeit einer Behandlung aus nicht zugelassenen Chemotherapien als Mono- oder Kombinationstherapie oder erhielten Best Supportive Care (BSC) zur Symptomlinderung. Die Evidenzlage für die Wirksamkeit der in dieser Therapielinie eingesetzten Chemotherapien ist jedoch äußerst begrenzt und basiert auf nicht-randomisierten Studien mit sehr kleiner Fallzahl. In Studien konnte kein signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für eine bestimmte Chemotherapie gegenüber BSC gezeigt werden [3].</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:</p> <p>– Cemiplimab</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach - einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34, Z. 32	<p>Mit der Einführung von PD-1-Inhibitoren in erster und zweiter Therapielinie hat sich die Therapielandschaft grundlegend gewandelt, sodass Chemotherapien entweder mit Immuntherapie mit oder ohne Bevacizumab kombiniert werden (Erstlinientherapie bei PD-L1-positiven Patientinnen) oder durch eine Immuntherapie ersetzt werden (Zweitlinientherapie bei Patientinnen ohne Immuntherapie in der Erstlinie) [5; 6].</p> <p>Diesem Wandel in der Therapielandschaft wurde in der Studie innovaTV 301 durch eine entsprechende Protokolländerung (Amendment 3) Rechnung getragen, die den Einschluss von Patientinnen mit vorausgegangener PD-(L)1-Therapie in der Erstlinie verlangte, wenn die Patientinnen für diese Therapie geeignet waren und sie verfügbar war. Durch den Zeitpunkt der Zulassung von Pembrolizumab als Erstlinientherapie für das rezidierte oder metastasierte Zervixkarzinom in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab im Jahr 2021 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) und im Jahr 2022 in Europäischen Union (EU) stand für die Mehrheit an Patientinnen der Studie innovaTV 301 jedoch zu Studienbeginn Pembrolizumab nicht zur Verfügung.</p>	<p><u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u>  <u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u>  <u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nab-Paclitaxel</li> <li>- Vinorelbin</li> <li>- Ifosfamid</li> <li>- Topotecan</li> <li>- Pemetrexed</li> <li>- Irinotecan</li> <li>- Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind infrage)</li> </ul>

<p>Hierzu schreibt das IQWiG in der Nutzenbewertung:  <i>„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.“</i></p> <p>Es liegen keine direkt vergleichenden Daten von Tisotumab vedotin und Cemiplimab vor, da die Studie innovaTV 301 vor der Zulassung von Cemiplimab durchgeführt wurde. Daher entfällt die Ergebnisdarstellung für die Population a im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier.</p> <p>Mit der Einführung von Tisotumab vedotin im September 2025, dem ersten gegen TF gerichtete ADC, hat sich die Therapielandschaft erneut grundlegend verändert. Mit Tisotumab vedotin erreichen Patientinnen einen klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil im Vergleich zu Chemotherapie. Dadurch wird eine wesentliche Versorgungslücke in der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms ab der zweiten Therapielinie adressiert.</p> <p>Dieser kontinuierliche Wandel der Therapielandschaft spiegelt sich jedoch auch noch nicht in den aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen wider. Die zeitliche Verzögerung zwischen der Zulassung innovativer Therapien und der Aktualisierung bestehender Leitlinien führt zu einer zunehmenden Diskrepanz zwischen Leitlinienempfehlungen und klinischer Versorgungsrealität. So war die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ aus dem Jahr 2022 bis zum 31.10.2025 gültig und befindet sich derzeit in Überarbeitung. Auch die internationalen Leitlinien der European Society For Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2017 [7] und der European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) aus dem</p>	<p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:</p> <p>– Best-Supportive-Care</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse</li> </ol>
---	--

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahr 2023 [8] sind mittlerweile veraltet. Den aktuellen wissenschaftlichen Stand bildet nur die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) Version 2.2026 ab [9]. In der Leitlinie wird Tisotumab vedotin (neben Pembrolizumab) bereits als bevorzugte Therapie ab der Zweitlinie genannt und ist somit einer Chemotherapie explizit vorzuziehen. Als weitere empfohlene Therapieoptionen werden die neuen Immuntherapien wie Cemiplimab und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab empfohlen und als eine Therapie, die unter bestimmten Umständen, wie Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-positive Tumore, empfohlen wird, ist Trastuzumab deruxtecan in der Leitlinie aufgeführt [9]. Auch auf der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wurde Trastuzumab deruxtecan bereits als Therapieoption für HER2-positive Zervixkarzinome bei refraktärer Erkrankung, Progress oder Unverträglichkeit präsentiert [6].</p> <p><b>Aktuelle Versorgungsrealität in Deutschland: Cemiplimab, Tisotumab vedotin und Trastuzumab deruxtecan</b></p> <p>Die klinische Versorgung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom hat sich in den letzten Monaten deutlich weiterentwickelt. Auf zahlreichen medizinischen</p>	<p>Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachkongressen und Symposien (wie beispielsweise der DGHO Jahrestagung 2025 und das Gyn-Onko Update 2025) präsentieren führende Experten übereinstimmend, dass die Wirkstoffe Cemiplimab, Tisotumab vedotin und Trastuzumab deruxtecan (nach Einzelfallanträgen) mittlerweile den Standard of Care in der Zweitlinientherapie darstellen [5; 6].</p> <p>In der klinischen Praxis erfolgt die Therapieentscheidung in der ersten Therapielinie primär anhand des PD-L1-Status der Patientinnen [5; 6]. PD-L1-positive Patientinnen erhalten Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab. PD-L1-negative Patientinnen erhalten in der Regel eine Kombinationschemotherapie mit oder ohne Bevacizumab. In der zweiten Therapielinie erhalten Patientinnen entweder Cemiplimab oder Pembrolizumab, wenn sie in der Erstlinien nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper behandelt wurden, oder Tisotumab vedotin. Eine weitere Möglichkeit stellt der Einschluss in klinische Studien dar oder das sich gerade im Zulassungsverfahren befindliche Präparat Trastuzumab deruxtecan für HER2-überexprimierende Patientinnen (nach Einzelfallkosten-Übernahmeantrag) [5; 6].</p> <p>Diese Vorgehensweise spiegelt die aktuelle medizinische Therapielandschaft wider. Die nicht zugelassenen Chemotherapien werden zunehmend weniger eingesetzt und</p>	<p>1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</p> <p>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</p> <p>3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM NutzenV:</p> <p><u>zu 1:</u></p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kommen nur noch dann in Frage, wenn die Patientinnen für eine Therapie mit einem PD-(L)1-Antikörper, Tisotumab vedotin, Trastuzumab deruxtecan oder einer klinischen Studie nicht infrage kommen.</p> <p>Aktuell liegen in der Zweitlinientherapie ausschließlich für Cemiplimab und Tisotumab vedotin randomisierte kontrollierte Studien vor, die einen statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil im Vergleich zu Chemotherapie demonstrieren konnten. Für Cemiplimab wurde bereits durch den G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen beschlossen [4]. Tisotumab vedotin zeigte als erster ADC im vorliegenden Anwendungsgebiet statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen des Gesamtüberlebens und des Tumoransprechens im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes in einer breiten, stark vorbehandelten Population. Der therapeutische Mehrwert von Tisotumab vedotin liegt in seinem innovativen, gegen TF gerichteten Wirkmechanismus, der Patientinnen einen Überlebensvorteil bietet, die durch bisherige Therapieoptionen nicht oder nur unzureichend versorgt werden konnten. Tisotumab vedotin kann unabhängig eines Biomarkerstatus und der bereits gegebenen Vortherapien eingesetzt werden und stellt dadurch eine Therapieoption auch für Patientinnen dar, die während oder nach einer Immuntherapie ein Rezidiv erleiden und die somit nicht erneut mit Immuntherapien behandelt werden können.</p>	<p>Neben Tisotumab vedotin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Bleomycin, Carboplatin, Cemiplimab, 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 zugelassen.</p> <p><u>zu 2:</u></p> <p>Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.</p> <p><u>zu 3.</u></p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend haben Cemiplimab und Tisotumab vedotin in randomisierten kontrollierten Studien statistisch signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben gegenüber Chemotherapie bei der Therapie des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms ab der zweiten Linie gezeigt, während für Pembrolizumab, Trastuzumab deruxtecán und Nivolumab (als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab) Wirksamkeitsevidenz aus einarmigen Studien vorliegt. Diese zielgerichteten Therapien haben die Therapielandschaft beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom grundlegend verändert und bieten neue Behandlungsoptionen für Patientinnen, die durch bisherige Therapien nicht ausreichend versorgt werden konnten. Dennoch besteht eine Diskrepanz zwischen den noch nicht aktualisierten Leitlinienempfehlungen und der klinischen Praxis, die diese innovativen Wirkstoffe bereits einsetzt, um die Patientinnen optimal zu behandeln.</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGBV vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cemiplimab: Beschluss vom 19. Oktober 2023</li> <li>– Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2023</li> </ul> <p><u>zu 4.</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gynäkologische Onkologie (NOGGO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt eine „Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie“ voraus. Die systemische Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst eine Chemotherapie die mit oder ohne Bevacizumab und/oder mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper entsprechend der Zulassung der Chemotherapeutika bzw. Wirkstoffkombinationen kombiniert sein kann. Die Progression der Patientinnen kann somit unter oder nach einer systemischen Kombinations-Chemotherapie oder unter einer platin-basierten Chemotherapie (sequenziell oder in Kombination in 1 – 2 vorherigen Therapielinien) erfolgen. Für Patientinnen mit Zervixkarzinom stellt die Behandlung mit einem PD-(L)1 Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) eine Therapieoption dar, deren Einsatz sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Vortherapie möglich ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen umfasst, die bereits mit einem PD-(L)1-Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) vorbehandelt sein können. In Hinblick auf eine erneute Behandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper stellen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung fest, dass es derzeit unklar ist, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist.</p> <p>In aktuellen Leitlinien erfolgt die Therapieempfehlung in Abhängigkeit von einer PD (L)1-Antikörper-Vortherapie. Darüber hinaus ist die Therapieentscheidung abhängig von der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie.</p> <p>Insgesamt wird die Therapieentscheidung in der vorliegenden Therapiesituation in Abhängigkeit von der (Immuncheckpointinhibitor-)Vortherapie und der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei Patientengruppen zu unterscheiden:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-</u></p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für Patientinnen mit Krankheitsprogression nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne einen PD-(L)1-Antikörper empfiehlt die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie<sup>2</sup> den PD-1-Antikörper Cemiplimab. In der S3-Leitlinie<sup>3</sup> ist – aufgrund der Aktualität der Zulassung von Cemiplimab – der Wirkstoff Cemiplimab noch nicht abgebildet. Für den für die vorliegende Therapiesituation ebenfalls formal zugelassene Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen für diese Patientengruppe ableiten. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Fachgesellschaften erläutern in ihrer schriftlichen Äußerung, dass der bisherige Standard in der Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie die Immuntherapie mit Cemiplimab war. Die Zulassung von Cemiplimab setzt explizit eine Vortherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie voraus. In der entsprechenden Nutzenbewertung wurde für Cemiplimab für erwachsene</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Oktober 2023).</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Cemiplimab als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u>  <u>- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  <u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u>  <u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die vorliegende Therapiesituation wird laut S3-Leitlinie bei Therapiewunsch für geeignete Patientinnen in der Regel eine Mono-Chemotherapie empfohlen. Auch die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie benennt die Möglichkeit einer Chemotherapie. Hierfür werden in der S3-Leitlinie die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. In Bezug auf Cemiplimab ist festzustellen, dass – wie oben beschrieben – Cemiplimab nur nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist. Zudem wird in der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie der Einsatz von Cemiplimab auf Patientinnen, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben, eingeschränkt. Weiterhin ist in der vorliegenden Therapiesituation Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugelassen. Jedoch liegt aus den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften in der Erstlinientherapie gesehen. Cemiplimab und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab werden somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Laut den Fachgesellschaften stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar, wobei auf die in der S3 Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen wird. Hierzu wird in der S3-Leitlinie und von den Fachgesellschaften angegeben, dass es für die vorliegende Therapiesituation bislang keine Therapiestudien gibt, die für eine Therapieoption bei oben genannten Patientinnen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut den Fachgesellschaften entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch, laut der S3-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften, eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score <math>\geq 1</math>]) bestimmt. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Die zugelassenen Behandlungsoptionen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab sowie eine Monotherapie mit Cemiplimab kommen aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II Studie referenziert <sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>. 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 für die Patientenpopulation b), gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>4 Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5</p> <p>5 Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>6 Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>7 Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>8 Lorusso, D., 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. <i>Ann Oncol</i>, 2010. 21(1): p. 61-6.</p> <p>9 Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. <i>J Clin Oncol</i>, 1997. 15(2): p. 625-31.</p> <p>10 Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. <i>J Clin Oncol</i>, 2019. 37(17): p. 1470-1478</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine</u></p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere systemische, antineoplastische Therapie gemäß dem derzeitigen Behandlungsstandard (siehe obenstehende Ausführungen) nicht in Frage kommt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab (Beschluss vom 19.10.2023) zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet beigemessen.</p> <p>Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere systemische antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>2. Bewertung der Studie innovaTV 301 im Kontext der Patientenpopulation b</b></p> <p>Im Rahmen der Studienplanung für die zulassungsbegründende Studie innovaTV 301 wurde eine Beratung mit dem G-BA durchgeführt. In dieser Beratung im Jahr 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-119) legte der G-BA für das Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben“ folgende zVT fest [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.</li> </ul> <p>Diese Festlegung der zVT durch den G-BA wurde entsprechend bei der Studienplanung berücksichtigt und umgesetzt.</p> <p>Im Rahmen eines weiteren Beratungsgesprächs am 14. März 2024 (Beratungsanforderung 2023-B-383) [11] definierte der G-BA eine spezifischere Patientenpopulation (Patientenpopulation b):</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen S. 10: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisotumab vedotin wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u>  <u>- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  <u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u>  <u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer platin-freien Erstlinienchemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</li> <li>• einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,</li> <li>• einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper</li> </ul> <p style="text-align: center;">A. aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt.</p> <p>Für diese Patientenpopulation legte der G-BA folgende zVT fest [11]:</p>	<p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Begründung:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, Z. 6 ff.	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nanoparticle albumin bound (Nab)-Paclitaxel</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Ifosfamid</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [Combined Positive Score (CPS)-Score <math>\geq 1</math>] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind)</li> </ul> <p>Diese Anpassung der zVT spiegelt nach Ansicht des G-BA die Veränderungen in der Therapielandschaft zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs wider, insbesondere durch die Einführung von PD-(L)1-Antikörpern und deren zunehmende Bedeutung in der Behandlung des Zervixkarzinoms.</p> <p>Seit der ursprünglichen Beratung im Jahr 2019 und der darauf basierenden Studienplanung hat sich das therapeutische Umfeld weiterentwickelt. Die neueren Vorgaben des G-BA aus der</p>	<p>Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe a keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u>  <u>- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  <u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u>  <u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden Zulassungsstudie innovaTV 301 zu Tisotumab vedotin vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tisotumab vedotin gegenüber einer</p>

<p>Beratung im Jahr 2024 berücksichtigen die Entwicklungen zum damaligen Zeitpunkt. Die Studie innovaTV 301 wurde entsprechend der damaligen Vorgaben durchgeführt, und die Ergebnisse sollten nun im Kontext einer weiterentwickelten zVT bewertet werden.</p> <p><b>Pivotaler Studie innovaTV 301</b></p> <p>Im Rahmen der Überprüfung des Studienpools für die Nutzenbewertung wurde durch das IQWiG für Population b die Studie innovaTV 301 identifiziert:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Bei der Studie innovaTV 301 handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-Studie, die Tisotumab vedotin mit einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfers in der zweiten oder dritten Therapielinie bei Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom vergleicht. Dabei wurde Tisotumab vedotin in der Dosierung 2,0 mg/kg intravenös (i. v.) alle drei Wochen verabreicht. Im Kontrollarm konnte der Prüfer unter folgenden Therapien auswählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Topotecan 1 oder 1,25 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1 – 5, alle 21 Tage</li> <li>• Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1 und Tag 8, alle 21 Tage</li> <li>• Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1 und Tag 8, alle 21 Tage</li> <li>• Irinotecan 100 oder 125 mg/m<sup>2</sup> i. v. wöchentlich für</li> </ul>	<p>Chemotherapie nach Wahl der Prüferin oder des Prüfers. Als Therapieoptionen standen Monotherapien mit Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed zur Wahl. In die Studie wurden insgesamt 502 Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinfreien oder platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper mit einem rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom jeglicher Histologie eingeschlossen. Die Patientinnen konnten diese systemischen Therapien in 1 oder 2 Therapielinien erhalten haben. Es wurden 253 Patientinnen dem Interventionsarm und 249 Patientinnen dem Chemotherapiearm im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt.</p> <p>Die seit 2021 laufende Studie wird in 25 Studienzentren in Asien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum primären und finalen Datenschnitt vom 24. Juli 2023 vor.</p> <p>[...]</p> <p>Relevante Teilpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die Patientengruppe b Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 supportiv vorgelegt und begründet dies mit einer geringen Populationsgröße nach Zuschnitt der Patientenpopulation für die Nutzenbewertung. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation zu Patientengruppe b umfasst entsprechend der vom G-BA definierten Kriterien Patientinnen mit Vorbehandlung mit einer platinfreien Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper, einer Erstlinientherapie bestehend aus Chemotherapie und einem PD-</p>
---	--

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>28 Tage, alle 42 Tage</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> i. v. an Tag 1, alle 21 Tage.</li> </ul> <p><b>Position Genmab:</b></p> <p>Ebenso wie in der Nutzenbewertung des IQWiG wurde auch in der systematischen Literaturrecherche für Modul 4 die Studie innovaTV 301 als relevante Studie für Population b identifiziert, welche auch den Kriterien des G-BA aus der ersten Beratung 2019 entspricht.</p> <p>Die durch den G-BA neu definierte zVT in der zweiten Beratung aus dem Jahr 2024 und die notwendigen Anpassung der Patientenselektion für Population b musste die innovaTV 301 Studienpopulation stark eingegrenzt werden. Aus den 502 Patientinnen, die randomisiert wurden, konnten nun nur 63 Patientinnen (32 Patientinnen im Tisotumab vedotin-Arm und 31 Patientinnen im Chemotherapie-Arm) identifiziert werden, auf die die Kriterien des G-BA zutreffen. Eine ausführliche Ableitung der</p>	<p>(L)1-Antikörper oder einer sequentiell durchgeführten platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnten die Patientinnen eine Therapieoption im Rahmen einer individualisierten Therapie aus den vom G-BA benannten Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) erhalten haben. Die Anzahl der Patientinnen, die in der Studie innovaTV 301 den Kriterien für die Vorbehandlung entsprach und die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Therapieoptionen Vinorelbin, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan erhalten haben, entsprach 63 Patientinnen. Dabei waren 32 Patientinnen dem Interventionsarm und 31 Patientinnen dem Kontrollarm zugeordnet. Unter den vom G-BA benannten Komparatoren war die in der Studie eingesetzte Therapieoption Gemcitabin nicht enthalten. Desweiteren wurden die vom G-BA im Rahmen der individualisierten Therapie benannten Therapieoptionen Nab-Paclitaxel, Ifosfamid und Pembrolizumab nicht in der Studie innovaTV 301 eingesetzt.</p> <p>Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich Patientengruppen, die sich in Abhängigkeit von der Vortherapie unterscheiden. Der pharmazeutische Unternehmer</p>

<p>Patientenzahlen ist in Modul 4 des Nutzenbewertungsdossiers zu finden.</p> <p>Diese Population stellt nur einen Bruchteil der in die Studie aufgenommenen 502 Patientinnen dar. Die geringe Anzahl an Patientinnen durch die strenge Selektion der Patientinnen gemäß den G-BA-Kriterien führt zu Unsicherheiten in Bezug auf die Effektschätzungen und zu Einschränkungen der Robustheit der daraus gezogenen Schlussfolgerungen.</p> <p>Hingegen werden für die Patientenpopulation b die Studienergebnisse der Intention-to-treat-Population der Studie innovaTV 301 dargestellt, die eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im Gesamtüberleben für Tisotumab vedotin gegenüber Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes zeigt. Dieser Überlebensvorteil unter Therapie mit Tisotumab vedotin wird von der European Medicines Agency (EMA) als klinisch bedeutsam angesehen [12] und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Patientenpopulation b herangezogen.</p>	<p>legt für Patientengruppe b ausschließlich Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 vor. Er begründet die Darstellung der Daten zur Gesamtpopulation anstelle des Zuschnitts für die relevante Teilpopulation damit, dass die Analysepopulation aufgrund geringer Populationsgröße und daraus folgenden Unsicherheiten bezüglich Effektschätzungen und eingeschränkter Robustheit der daraus gezogenen Schlussfolgerungen ungeeignet sei.</p> <p>Die Darstellung der Daten zur Gesamtpopulation wird als nicht sachgerecht erachtet. Die Daten zur Gesamtpopulation sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Patientengruppe b nicht geeignet, da in die Studie innovaTV 301 in einem Anteil von 72 % Patientinnen mit Progression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie eingeschlossen wurden, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt waren. Diese Patientinnen werden in der Nutzenbewertung der Patientengruppe a zugeordnet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a – Cemiplimab – war keine Therapieoption der Studie innovaTV 301. Für Patientengruppe b wurden für die relevante Teilpopulation, die bezüglich der Vorbehandlung und den Kriterien für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach, keine Daten vorgelegt. Somit liegen keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für Patientengruppe b zur Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin vor. Ein Zusatznutzen von Tisotumab vedotin ist somit für Patientengruppe b nicht belegt.</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer</u></p>
---	---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Begründung:</p> <p>Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe c keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
S. 18, Z. 12 ff.	<p><b>3. Patientenpopulation c entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Tisotumab vedotin</b></p> <p>In der Kurzfassung der Nutzenbewertung kritisiert das IQWiG das Vorgehen zu der vom G-BA definierten Patientenpopulation c (Fragestellung 3):</p> <p><i>„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.“</i></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p>

<p><b>Position Genmab:</b></p> <p>Genmab stimmt der vom G-BA festgelegten zVT „BSC“ für Population c „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“ nicht zu.</p> <p>Genmab ist der Ansicht, dass die Patientenpopulation c für die vorliegende Indikation von Tisotumab vedotin nicht relevant ist, und daher wurde diese nicht weiter im Dossier dargestellt. Als ADC kombiniert Tisotumab vedotin die Eigenschaft von monoklonalen Antikörpern, Tumore zielgerichtet anzugreifen, mit der antitumoralen Wirkung zytotoxischer Wirkstoffe [13].</p> <p>Gemäß des Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)-Codes ist Tisotumab vedotin als ADC der Gruppe „L01 ANTINEOPLASTISCHE MITTEL“ zuzuordnen [1].</p> <p>Patientinnen der Population c, die für eine weitere <i>antineoplastische Therapie nicht in Frage kommen</i>, sind daher auch nicht geeignet, mit dem Wirkstoff Tisotumab vedotin behandelt zu werden. Aus diesem Grund wird die Patientenpopulation c für Tisotumab vedotin als nicht relevant angesehen und diese Patientenpopulation im Nutzenbewertungsdossier nicht weiter betrachtet.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet kann in <b>zwei</b> Teilanwendungsgebiete und damit verbunden in zwei Patientenpopulationen unterteilt werden:</p> <p>a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cemiplimab</li> </ul> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u></li> <li>- <u>einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u></li> <li>- <u>einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></li> </ul> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:</p> <p>Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nab-Paclitaxel</li> <li>- Vinorelbin</li> <li>- Ifosfamid</li> <li>- Topotecan</li> <li>- Pemetrexed</li> <li>- Irinotecan</li> <li>- Pembrolizumab (kommt nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind infrage)</li> </ul>
---	---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die <i>nicht</i> mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt.</p> <p>b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach der Therapie mit einem PD-(L)1-Antikörper und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt.</p>	<p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisotumab vedotin als Monotherapie:</p> <p>– Best-Supportive-Care</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ol style="list-style-type: none"><li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li><li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li><li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li><li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li></ol> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und 1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</p> <p>2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</p> <p>3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM NutzenV:</p> <p><u>zu 1:</u></p> <p>Neben Tisotumab vedotin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Bleomycin, Carboplatin, Cemiplimab, 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 zugelassen.</p> <p><u>zu 2:</u></p> <p>Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.</p> <p><u>zu 3.</u></p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGBV vor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cemiplimab: Beschluss vom 19. Oktober 2023</li><li>- Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2023</li></ul> <p><u>zu 4.</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt eine „Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie“ voraus. Die systemische Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst eine Chemotherapie die mit oder ohne Bevacizumab und/oder mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper entsprechend der Zulassung der Chemotherapeutika bzw. Wirkstoffkombinationen kombiniert sein kann. Die Progression der Patientinnen kann somit unter oder nach einer systemischen Kombinations-Chemotherapie oder unter einer platin-basierten Chemotherapie (sequenziell oder in Kombination in 1 – 2</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorherigen Therapielinien) erfolgen. Für Patientinnen mit Zervixkarzinom stellt die Behandlung mit einem PD-(L)1 Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) eine Therapieoption dar, deren Einsatz sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Vortherapie möglich ist.</p> <p>Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen umfasst, die bereits mit einem PD-(L)1-Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) vorbehandelt sein können. In Hinblick auf eine erneute Behandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper stellen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung fest, dass es derzeit unklar ist, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist.</p> <p>In aktuellen Leitlinien erfolgt die Therapieempfehlung in Abhängigkeit von einer PD (L)1-Antikörper-Vortherapie. Darüber hinaus ist die Therapieentscheidung abhängig von der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie.</p> <p>Insgesamt wird die Therapieentscheidung in der vorliegenden Therapiesituation in Abhängigkeit von der (Immuncheckpointinhibitor-)Vortherapie und der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht für die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei Patientengruppen zu unterscheiden:</p> <p>a) <u>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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für Patientinnen mit Krankheitsprogression nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne einen PD-(L)1-Antikörper empfiehlt die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie<sup>2</sup> den PD-1-Antikörper Cemiplimab. In der S3-Leitlinie<sup>3</sup> ist – aufgrund der Aktualität der Zulassung von Cemiplimab – der Wirkstoff Cemiplimab noch nicht abgebildet. Für den für die vorliegende Therapiesituation ebenfalls formal zugelassene Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen für diese Patientengruppe ableiten. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Fachgesellschaften erläutern in ihrer schriftlichen Äußerung, dass der bisherige Standard in der Behandlung von Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie die Immuntherapie mit Cemiplimab war. Die Zulassung von Cemiplimab setzt explizit eine Vortherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie voraus. In der entsprechenden Nutzenbewertung wurde für Cemiplimab für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Oktober 2023).</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Cemiplimab als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u>  <u>- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  <u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für die vorliegende Therapiesituation wird laut S3-Leitlinie bei Therapiewunsch für geeignete Patientinnen in der Regel eine Mono-Chemotherapie empfohlen. Auch die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie benennt die Möglichkeit einer Chemotherapie. Hierfür werden in der S3-Leitlinie die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. In Bezug auf Cemiplimab ist festzustellen, dass – wie oben beschrieben – Cemiplimab nur nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist. Zudem wird in der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie der Einsatz von Cemiplimab auf Patientinnen, die zuvor keine</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Immuntherapie erhalten haben, eingeschränkt. Weiterhin ist in der vorliegenden Therapiesituation Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugelassen. Jedoch liegt aus den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften in der Erstlinientherapie gesehen. Cemiplimab und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab werden somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Laut den Fachgesellschaften stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar, wobei auf die in der S3 Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen wird. Hierzu wird in der S3-Leitlinie und von den Fachgesellschaften angegeben, dass es für die vorliegende Therapiesituation bislang keine Therapiestudien gibt, die für eine Therapieoption bei oben genannten Patientinnen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut den Fachgesellschaften entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch, laut der S3-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften, eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score <math>\geq 1</math>]) bestimmt. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Die zugelassenen Behandlungsoptionen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bevacizumab sowie eine Monotherapie mit Cemiplimab kommen aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II Studie referenziert <sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>. 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 für die Patientenpopulation b), gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>4 Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5</p> <p>5 Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43</p> <p>6 Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>7 Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>8 Lorusso, D., 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. <i>Ann Oncol</i>, 2010. 21(1): p. 61-6.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>9 Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol, 1997. 15(2): p. 625-31.</p> <p>10 Chung, H.C., 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): p. 1470-1478</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere systemische, antineoplastische Therapie gemäß dem derzeitigen Behandlungsstandard (siehe obenstehende Ausführungen) nicht in Frage kommt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab (Beschluss vom 19.10.2023) zu den Therapieempfehlungen und zur</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet beigemessen.</p> <p>Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere systemische antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
S. 20, Z. 6 ff. und S. 33, Z. 32	<p><b>4. Wahl der Therapien im Kontrollarm der Studie innovaTV 301</b></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung folgende Kritikpunkte zu den Therapieoptionen an:</p> <p><i>„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</i></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p><u>[...]</u></p> <p><u>zu 4.</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>keine Angaben dazu, inwieweit dies der vom G-BA festgelegten individualisierten Therapie entspricht.“</i></p> <p><b>Position Genmab:</b></p> <p>Im Vorfeld der Studie innovaTV 301 wurde eine Beratung mit dem G-BA durchgeführt, die speziell dem Zweck der Studienplanung diente. Im Rahmen dieser Beratung im Jahr 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-119) legte der G-BA für das Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben“ folgende zVT fest [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes.</li> </ul> <p>Diese Festlegung durch den G-BA ermöglichte eine individualisierte Therapie, die sich an der klinischen Einschätzung des behandelnden Arztes orientierte und die damals verfügbaren und zugelassenen Therapieoptionen berücksichtigte. Die individualisierte Therapie war somit nicht auf eine feste Liste von Wirkstoffen beschränkt, sondern erlaubte eine flexible Anpassung an die spezifischen Bedürfnisse und die medizinische Situation der Patientinnen. Dies wurde entsprechend bei der Studienplanung berücksichtigt und umgesetzt.</p>	<p>systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt eine „Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Tabelle 2, Fußnote b	<p>Die Studie wurde global konzipiert, und es wurden jene Therapien ausgewählt, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung weltweit am häufigsten eingesetzt beziehungsweise in der klinischen Praxis verfügbar waren. Pembrolizumab besitzt zwar in den Vereinigten Staaten eine Zulassung als Zweitlinientherapie des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms, war jedoch in der Europäischen Union für diese Therapielinie zu dem Zeitpunkt der Studiendurchführung und ist auch heute noch nicht zugelassen und damit in den meisten Ländern nicht verfügbar.</p> <p><b>Off-Label-Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>In der Kurzfassung der Nutzenbewertung schreibt das IQWiG in Tabelle 2 Fußnote b:</p> <p><i>„Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Ifosfamid, Topotecan und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen.“</i></p>	<p>Therapie“ voraus. Die systemische Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst eine Chemotherapie die mit oder ohne Bevacizumab und/oder mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper entsprechend der Zulassung der Chemotherapeutika bzw. Wirkstoffkombinationen kombiniert sein kann. Die Progression der Patientinnen kann somit unter oder nach einer systemischen Kombinations-Chemotherapie oder unter einer platin-basierten Chemotherapie (sequenziell oder in Kombination in 1 – 2 vorherigen Therapielinien) erfolgen. Für Patientinnen mit Zervixkarzinom stellt die Behandlung mit einem PD-(L)1 Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) eine Therapieoption dar, deren Einsatz sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Vortherapie möglich ist.</p> <p>Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen umfasst, die bereits mit einem PD-(L)1-Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) vorbehandelt sein können. In Hinblick auf eine erneute Behandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper stellen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung fest, dass es derzeit unklar ist, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist.</p>

<p>Für Patientenpopulation b legte der G-BA folgende zVT fest [11]: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nab-Paclitaxel</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Ifosfamid</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score <math>\geq</math> 1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind)</li> </ul> <p>Der G-BA hat für Patientenpopulation b ausschließlich Monochemotherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, die keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet besitzen. Diese umfassen Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan [11]. In der klinischen Praxis werden somit Chemotherapien eingesetzt, die nicht explizit für Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom zugelassen sind. In diesem Zusammenhang ist kritisch anzumerken, dass Gemcitabin – eine in der klinischen Versorgung regelhaft verwendete Monochemotherapie [14-16] – nicht in den Korb der zweckmäßigen Vergleichstherapien aufgenommen wurde, obwohl es gleichwertig zu den anderen genannten Monochemotherapien eingesetzt wird.</p> <p>Die Evidenzlage für die vom G-BA festgelegten Monochemotherapien ist begrenzt. Viele Patientinnen erhielten bis zur Einführung von zielgerichteten Therapien eine</p>	<p>In aktuellen Leitlinien erfolgt die Therapieempfehlung in Abhängigkeit von einer PD (L)1-Antikörper-Vortherapie. Darüber hinaus ist die Therapieentscheidung abhängig von der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie.</p> <p>Insgesamt wird die Therapieentscheidung in der vorliegenden Therapiesituation in Abhängigkeit von der (Immunchekpointinhibitor-)Vortherapie und der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei Patientengruppen zu unterscheiden:</p> <p>a) <u>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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für Patientinnen mit Krankheitsprogression nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne einen PD-(L)1-Antikörper empfiehlt die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie2 den PD-1-Antikörper Cemiplimab. In der S3-Leitlinie3 ist – aufgrund der Aktualität der Zulassung von Cemiplimab – der Wirkstoff Cemiplimab noch nicht abgebildet. Für den für die vorliegende Therapiesituation ebenfalls formal zugelassene Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen für diese Patientengruppe ableiten. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Fachgesellschaften erläutern in ihrer schriftlichen Äußerung, dass der bisherige Standard in der Behandlung von Patientinnen</p>
---	---

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie, für die es in dieser Therapielinie jedoch nur wenig Hinweise auf eine Wirksamkeit gibt [7; 17]. In Studien konnte kein Vorteil beim Gesamtüberleben für eine bestimmte Chemotherapie gegenüber BSC gezeigt werden [3]. Bei allen untersuchten Chemotherapien ist die Gesamtansprechrate niedrig und die Dauer des Ansprechens kurz, sodass keine Empfehlung gegeben werden kann, welche der genannten Chemotherapien die effektivste Zweitlinienbehandlung ist [7].</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es nicht ersichtlich, weshalb Gemcitabin nicht ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt wurde, zumal es wie die anderen Optionen trotz ebenfalls fehlender Zulassung in der klinischen Praxis durchaus Anwendung findet.</p>	<p>mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie die Immuntherapie mit Cemiplimab war. Die Zulassung von Cemiplimab setzt explizit eine Vortherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie voraus. In der entsprechenden Nutzenbewertung wurde für Cemiplimab für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Oktober 2023).</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Cemiplimab als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u>  <u>- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  <u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u></p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für die vorliegende Therapiesituation wird laut S3-Leitlinie bei Therapiewunsch für geeignete Patientinnen in der Regel eine Mono-Chemotherapie empfohlen. Auch die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie benennt die Möglichkeit einer Chemotherapie. Hierfür werden in der S3-Leitlinie die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. In Bezug auf Cemiplimab ist festzustellen, dass – wie oben beschrieben – Cemiplimab nur nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist. Zudem wird in der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie der Einsatz von Cemiplimab auf Patientinnen, die zuvor keine</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Immuntherapie erhalten haben, eingeschränkt. Weiterhin ist in der vorliegenden Therapiesituation Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugelassen. Jedoch liegt aus den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften in der Erstlinientherapie gesehen. Cemiplimab und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab werden somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Laut den Fachgesellschaften stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar, wobei auf die in der S3 Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen wird. Hierzu wird in der S3-Leitlinie und von den Fachgesellschaften angegeben, dass es für die vorliegende Therapiesituation bislang keine Therapiestudien gibt, die für eine Therapieoption bei oben genannten Patientinnen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut den Fachgesellschaften entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch, laut der S3-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften, eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score <math>\geq 1</math>]) bestimmt. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Die zugelassenen Behandlungsoptionen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bevacizumab sowie eine Monotherapie mit Cemiplimab kommen aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II Studie referenziert <sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>. 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 für die Patientenpopulation b), gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>4 Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5</p> <p>5 Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43</p> <p>6 Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>7 Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>8 Lorusso, D., 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. <i>Ann Oncol</i>, 2010. 21(1): p. 61-6.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>9 Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol, 1997. 15(2): p. 625-31.</p> <p>10 Chung, H.C., 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): p. 1470-1478</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere systemische, antineoplastische Therapie gemäß dem derzeitigen Behandlungsstandard (siehe obenstehende Ausführungen) nicht in Frage kommt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab (Beschluss vom 19.10.2023) zu den Therapieempfehlungen und zur</p>

Stellungnehmer: Genmab Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet beigemessen.</p> <p>Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere systemische antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
<p>S. 35, Z. 20 f.</p> <p>S. 35, Z. 25 ff.</p>	<p><b>5. Datenschnitte der Studie innovaTV 301</b></p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung folgende Kritikpunkte zu den Datenschnitten an:</p> <p><i>„Analysen zum präspezifizierten 2. Datenschnitt legt der pU im Dossier nicht vor.“</i></p> <p><i>„Entgegen der Angabe des pU erfolgte die Einreichung eines weiteren Datenschnitts für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Aufforderung durch die EMA.“</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 12:</p> <p><u>Zum Datenschnitt</u></p> <p>Vom IQWiG wird in der Nutzenbewertung kritisiert, dass der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung den 1. Datenschnitt vom 24. Juli 2023 (präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach 252 Todesfällen in der Gesamtpopulation) vorgelegt hat, da ein weiterer 2. präspezifizierter Datenschnitt (finale Analyse des Gesamtüberlebens geplant nach 336 Todesfällen in der Gesamtpopulation) vorgesehen war und der EMA ein zusätzlicher Datenschnitt vom 16. Januar 2024 zur Verfügung gestellt wurde. Der Datenschnitt vom 16. Januar 2024 wurde zwar der EMA zur Verfügung gestellt, hatte jedoch laut Aussage des</p>

<p><b>Position Genmab:</b></p> <p>Die Kritik des IQWiG basiert auf der Annahme, dass ein zweiter Datenschnitt der Studie innovaTV 301 im Rahmen des Clinical Study Reports (CSR) durchgeführt wurde. Dies ist jedoch nicht zutreffend. Zwar wurde eine Interimanalyse sowie eine finale Analyse geplant, Jedoch hat der statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Tisotumab vedotin dazu geführt, dass die Interimsanalyse bereits die finale Analyse der Studie wurde.</p> <p>Die präspezifizierte Interimanalyse des Gesamtüberlebens, Datenschnitt vom 24. Juli 2023, wurde vom unabhängigen Komitee zur Datenüberwachung (Independent data monitoring committee, IDMC) bereits als finale Analyse und primärer Datenschnitt der Studie angesehen und im CSR entsprechend dargestellt. Aufgrund der geänderten Definition des IDMC existiert der zweite finale prädefinierte Datenschnitt nicht.</p> <p>Weiterhin führt das IQWiG an, dass ein weiterer Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben nach <i>Aufforderung durch die EMA</i> eingereicht wurde. Diese Darstellung ist jedoch nicht korrekt und bedarf einer Klarstellung. Der Datenschnitt vom 16. Januar 2024 wurde zwar der EMA zur Verfügung gestellt, jedoch nicht nach Aufforderung durch die EMA und hatte keinen Einfluss auf die Zulassung des Arzneimittels (siehe Assessment report Table 125: Effects Table for Tivdak vedotin for advanced cervical cancer [data cut-off: 24 July 2023] [12]). Genmab stufte daher diesen Datenschnitt gemäß der G-BA Vorgaben für die Nutzenbewertung als nicht relevant ein. Die Daten sind im Assessment Report zu finden [12].</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers keinen Einfluss auf die Zulassung des Arzneimittels und sei gemäß den Vorgaben für die Dossiererstellung als nicht relevant eingestuft worden. Dass der pharmazeutische Unternehmer für den Datenschnitt vom 16. Januar 2024 keine Daten vorgelegt hat, hat für die vorliegende Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin keine Konsequenzen, da der pharmazeutische Unternehmer ohnehin keine geeigneten Daten vorgelegt hat (siehe nächster Abschnitt).</p>
---	--



## Literaturverzeichnis

1. Genmab A/S 2025. Fachinformation - Tivdak 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: Juni 2025.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V -DOSSIERBEWERTUNG - Projekt: A25-112 - Version: 1.0 - Stand: 26.11.2025 - IQWiG-Berichte – Nr. 2137.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & Deutsche Krebshilfe & AWMF) 2022. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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: ervixkarzinom, vorbehandelt) - Vom 19. Oktober 2023.
5. Emons, J., Gocke, J., Schulmeyer, C., Stübs, F. A., Krückel, A., Amann, N., Beckmann, M. W., Hörner, M. & Pöschke, P. 2025. Update Gynecologic Malignancies 2025–Expert Opinion on Systemic Therapy for Early and Advanced Gynecological Cancers. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 85, 736–45.
6. Genmab Germany GmbH 2025. Therapiealgorithmen und SOPs zur Behandlung des Zervixkarzinoms: Ein Überblick aus Fachkongressen und Kliniken.
7. Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A., Colombo, N. & Committee, E. G. 2017. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28, iv72–iv83.
8. Cibula, D., Raspollini, M. R., Planchamp, F., Centeno, C., Chargari, C., Felix, A., Fischerova, D., Jahnn-Kuch, D., Joly, F., Kohler, C., Lax, S., Lorusso, D., Mahantshetty, U., Mathevet, P., Naik, R., Nout, R. A., Oaknin, A., Peccatori, F., Persson, J., Querleu, D., Bernabe, S. R., Schmid, M. P., Stepanyan, A., Svintsitskyi, V., Tamussino, K., Zapardiel, I. & Lindegaard, J. 2023. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer*, 33, 649–66.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cervical Cancer. Version 2.2026 — November 10, 2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-119 Tisotumab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs, die zuvor mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-383 Tisotumab Vedotin zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms.
12. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Tivdak International non-proprietary name: tisotumab vedotin - Procedure No. EMEA/H/C/005363/0000 - 30 January 2025 - EMA/59170/2025 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
13. Breij, E. C., de Goeij, B. E., Verploegen, S., Schuurhuis, D. H., Amirkhosravi, A., Francis, J., Miller, V. B., Houtkamp, M., Bleeker, W. K., Satijn, D. & Parren, P. W. 2014. An antibody-drug conjugate that targets tissue factor exhibits potent therapeutic activity against a broad range of solid tumors. *Cancer research*, 74, 1214–26.
14. CCC München– Comprehensive Cancer Center 2022. Zervixkarzinom: Standard Operating Procedure (SOP), Behandlungskonzept Version 6.0.
15. LMU Klinikum - Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner & Zusammenstellung: Fabian Trillsch) 2025. Entscheidungswege LMU-Strategie Erstdiagnose Zervixkarzinom und Systemtherapie Zervixkarzinom.
16. Tumorzentrum München 2024. Manual Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome. *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*.
17. Reed, N., Balega, J., Barwick, T., Buckley, L., Burton, K., Eminowicz, G., Forrest, J., Ganesan, R., Harrand, R., Holland, C., Howe, T., Ind, T., Iyer, R., Kaushik, S., Music, R., Sadozye, A., Shanbhag, S., Siddiqui, N., Syed, S., Percival, N., Whitham, N. L., Nordin, A. & Fotopoulou, C. 2021. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) cervical cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 256, 433–65.

## 5.2 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	11. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Tisotumab vedotin / Tivdak® Zervixkarzinom Vorgangsnummer: 2025-09-01-D-1236
Stellungnahme von	Regeneron GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerin: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. Dezember 2025 wurde im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo für den Wirkstoff Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (Vorgangsnummer 2025-09-01-D-1236).</p> <p>Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) entwickelt und vertreibt mit Libtayo® (Wirkstoff: Cemiplimab) ebenfalls ein Arzneimittel in der Indikation des Zervixkarzinom und weiteren Indikationen und möchte daher zum genannten Verfahren Stellung nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitt 18 ff. Fragestellung 2	<p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>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.</p> <p>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 und stellt daher die Ergebnisse der Gesamtpopulation als supportive Evidenz dar. Das IQWiG wertet die vom pU vorgelegten Daten als nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu treffen.</p> <p>Das IQWiG hält fest, dass 72 % der Gesamtpopulation der Patientinnen noch keine Vortherapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor hatten.</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmerin: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Regeneron begrüßt den Ansatz des IQWiG. Ein alternativer Vergleich gegen Chemotherapie in Kombination mit einem PD-1-Inhibitor als auch PD-1 mono hätte möglicherweise zu einer aussagekräftigeren Grundlage für die Bewertung der Wirksamkeit bieten können.</p>	

### Literaturverzeichnis

Nicht zutreffend

### 5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	15.12.2025
Stellungnahme zu	Tisotumab vedotin / Tivdak
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	<p>Anmerkung:</p> <p>Gemcitabin findet als Monotherapie regelhaft im deutschen Versorgungskontext Anwendung und stellt eine klinisch relevante Therapieoption für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie dar. [1] Aufgrund der Schwere der Erkrankung gibt es einen hohen therapeutischen Bedarf. Gemcitabin stellt eine geeignete Therapiealternative zu den bereits in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapien dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD sollte Gemcitabin zusätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie in Patientenpopulation b aufgeführt werden.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p><u>[...]</u></p> <p><u>zu 4.</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt eine „Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie“ voraus. Die systemische Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst eine Chemotherapie die mit oder ohne Bevacizumab und/oder mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper entsprechend der Zulassung der Chemotherapeutika bzw. Wirkstoffkombinationen kombiniert sein kann. Die Progression der Patientinnen kann somit unter oder nach einer systemischen Kombinations-Chemotherapie oder unter einer platin-basierten Chemotherapie (sequenziell oder in Kombination in 1 – 2 vorherigen Therapielinien) erfolgen. Für Patientinnen mit Zervixkarzinom stellt die Behandlung mit einem PD-(L)1 Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) eine Therapieoption dar, deren Einsatz sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Vortherapie möglich ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen umfasst, die bereits mit einem PD-(L)1-Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) vorbehandelt sein können. In Hinblick auf eine erneute Behandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper stellen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung fest, dass es derzeit unklar ist, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist.</p> <p>In aktuellen Leitlinien erfolgt die Therapieempfehlung in Abhängigkeit von einer PD (L)1-Antikörper-Vortherapie. Darüber hinaus ist die Therapieentscheidung abhängig von der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie.</p> <p>Insgesamt wird die Therapieentscheidung in der vorliegenden Therapiesituation in Abhängigkeit von der (Immuncheckpointinhibitor-)Vortherapie und der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei Patientengruppen zu unterscheiden:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie</u></p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für Patientinnen mit Krankheitsprogression nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne einen PD-(L)1-Antikörper empfiehlt die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie<sup>2</sup> den PD-1-Antikörper Cemiplimab. In der S3-Leitlinie<sup>3</sup> ist – aufgrund der Aktualität der Zulassung von Cemiplimab – der Wirkstoff Cemiplimab noch nicht abgebildet. Für den für die vorliegende Therapiesituation ebenfalls formal zugelassene Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen für diese Patientengruppe ableiten. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Fachgesellschaften erläutern in ihrer schriftlichen Äußerung, dass der bisherige Standard in der Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie die Immuntherapie mit Cemiplimab war. Die Zulassung von Cemiplimab setzt explizit eine Vortherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie voraus. In der entsprechenden Nutzenbewertung wurde für Cemiplimab für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Oktober 2023).</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Cemiplimab als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u>  <u>- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  <u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u>  <u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für die vorliegende Therapiesituation wird laut S3-Leitlinie bei Therapiewunsch für geeignete Patientinnen in der Regel eine Mono-</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Chemotherapie empfohlen. Auch die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie benennt die Möglichkeit einer Chemotherapie. Hierfür werden in der S3-Leitlinie die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. In Bezug auf Cemiplimab ist festzustellen, dass – wie oben beschrieben – Cemiplimab nur nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist. Zudem wird in der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie der Einsatz von Cemiplimab auf Patientinnen, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben, eingeschränkt. Weiterhin ist in der vorliegenden Therapiesituation Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugelassen. Jedoch liegt aus den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften in der</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erstlinientherapie gesehen. Cemiplimab und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab werden somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Laut den Fachgesellschaften stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar, wobei auf die in der S3 Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen wird. Hierzu wird in der S3-Leitlinie und von den Fachgesellschaften angegeben, dass es für die vorliegende Therapiesituation bislang keine Therapiestudien gibt, die für eine Therapieoption bei oben genannten Patientinnen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut den Fachgesellschaften entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch, laut der S3-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften, eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score <math>\geq 1</math>]) bestimmt. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Die zugelassenen Behandlungsoptionen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab sowie eine Monotherapie mit Cemiplimab kommen aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II Studie referenziert <sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>. Somit gelten die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel,</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan, Ifosfamid, Topotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Patientenpopulation b), gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>4 Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5</p> <p>5 Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43</p> <p>6 Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>7 Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>8 Lorusso, D., 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): p. 61-6.</p> <p>9 Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol, 1997. 15(2): p. 625-31.</p> <p>10 Chung, H.C., 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): p. 1470-1478</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere systemische, antineoplastische Therapie gemäß dem derzeitigen Behandlungsstandard (siehe obenstehende Ausführungen) nicht in Frage kommt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab (Beschluss vom 19.10.2023) zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet beigemessen.</p> <p>Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere systemische antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Der G-BA legt Best-supportive-care (BSC) in Fragestellung 3 als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen mit systemischer Vortherapie fest, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt. Patientinnen, die für eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommen, kommen auch für ein Antibody-Drug-Konjugate wie in diesem Fall Tisotumab vedotin nicht in Frage und sind vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von MSD ist Fragestellung 3 aus oben genannten Gründen für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht relevant.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p>[...]</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere systemische, antineoplastische Therapie gemäß dem derzeitigen Behandlungsstandard (siehe obenstehende Ausführungen) nicht in Frage kommt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab (Beschluss vom 19.10.2023) zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet beigemessen.</p> <p>Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere systemische antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, wird eine</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

## Literaturverzeichnis

- [1] CCC München– Comprehensive Cancer Center 2022. Zervixkarzinom: Standard Operating Procedure (SOP), Behandlungskonzept Version 6.0. [https://cdn.lmu-klinikum.de/ddef5d1575ade040/da72cd4c4dec/CCCM\\_SOP\\_Zervixkarzinom\\_Internet.pdf](https://cdn.lmu-klinikum.de/ddef5d1575ade040/da72cd4c4dec/CCCM_SOP_Zervixkarzinom_Internet.pdf) [Zugriff: 15.12.2025]
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 2137 Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom, vorbehandelt) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 26.11.2025. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9120/2025-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tisotumab-vedotin\\_D-1236.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9120/2025-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tisotumab-vedotin_D-1236.pdf) [Zugriff: 15.12.2025]

#### 5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	19.12.2025
Stellungnahme zu	Tisotumab vedotin (Tivdak)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2025 eine Nutzenbewertung zu Tisotumab vedotin (Tivdak) von Genmab Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>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. Für die Bewertung des Zusatznutzens unterteilt der G-BA in drei Patientengruppen, für die jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt werden. In allen Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Dies begründet das Institut damit, dass für 1) und 3) keine bewertungsrelevanten Studien vorlägen. Für 2) sei die vorgelegte randomisierte Studie innovaTV 301 nicht für einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Der Hersteller beansprucht für (B) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

### 5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	22. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom), Nr. 2137, A25-112, Version 1.0, Stand: 26.11.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Tisotumab vedotin ist ein auf den Gewebefaktor (tissue factor, TF) gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK).</p> <p>Das Zell-Oberflächenprotein TF wird im Vergleich zu normalem Gewebe auf einer Reihe von soliden Tumoren in erhöhter Konzentration exprimiert.</p> <p>Das niedermolekulare Zytotoxin Monomethylauristatin E (MMAE) wirkt als Mikrotubuli-Disruptor und ist mit dem Antikörper über einen proteolytisch spaltbaren Linker verbunden.</p> <p>Tisotumab vedotin bindet an TF-exprimierende Tumorzellen, der AWK-TF-Komplex wird danach internalisiert und der Wirkstoff MMAE durch proteolytische Spaltung lokal freigesetzt.</p> <p>MMAE unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk von sich aktiv teilenden Zellen, was zu einem Zellzyklusstillstand und apoptotischem Zelltod führt.</p> <p>In vitro wurden mit Tisotumab und/oder Tisotumab vedotin folgende Effekte nachgewiesen (1):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• direkte Zytotoxizität in TF-exprimierenden Zellen,</li><li>• Zytotoxizität in Bystander-Zellen (tumorumbegleitenden Zellen),</li><li>• antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität,</li><li>• antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose,</li><li>• immunogener Zelltod.</li></ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><b><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin</p> <table border="1" data-bbox="331 711 1205 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 711 454 778">Fragestellung</th> <th data-bbox="454 711 831 778">Indikation</th> <th data-bbox="831 711 1205 778">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 778 1205 842">Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 842 454 1011">1</td> <td data-bbox="454 842 831 1011">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</td> <td data-bbox="831 842 1205 1011">Cemiplimab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1011 454 1375">2</td> <td data-bbox="454 1011 831 1375"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einer platinfreien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</li> <li>• einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,</li> <li>• einer sequenziellen Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper</li> </ul> </td> <td data-bbox="831 1011 1205 1375">                     individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie<sup>b, c</sup> mit:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nab-Paclitaxel</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Ifosfamid</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Pembrolizumab (nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS ≥ 1] und die</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach			1	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einer platinfreien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</li> <li>• einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,</li> <li>• einer sequenziellen Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper</li> </ul>	individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie <sup>b, c</sup> mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nab-Paclitaxel</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Ifosfamid</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Pembrolizumab (nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS ≥ 1] und die</li> </ul>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p>[...]</p> <p><u>zu 4.</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>												
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach														
1	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• einer platinfreien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</li> <li>• einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper,</li> <li>• einer sequenziellen Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper</li> </ul>	individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie <sup>b, c</sup> mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nab-Paclitaxel</li> <li>• Vinorelbin</li> <li>• Ifosfamid</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Pembrolizumab (nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS ≥ 1] und die</li> </ul>												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind)	<p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt eine „Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie“ voraus. Die systemische Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst eine Chemotherapie die mit oder ohne Bevacizumab und/oder mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper entsprechend der Zulassung der Chemotherapeutika bzw. Wirkstoffkombinationen kombiniert sein kann. Die Progression der Patientinnen kann somit unter oder nach einer systemischen Kombinations-Chemotherapie oder unter einer platin-basierten Chemotherapie (sequenziell oder in Kombination in 1 – 2 vorherigen Therapielinien) erfolgen. Für Patientinnen mit Zervixkarzinom stellt die Behandlung mit einem PD-(L)1 Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) eine Therapieoption dar, deren Einsatz sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Vortherapie möglich ist.</p> <p>Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen umfasst, die bereits mit einem PD-(L)1-Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) vorbehandelt sein können. In Hinblick auf eine erneute Behandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper stellen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung fest, dass es derzeit unklar ist, ob die</p>
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 <sup>d</sup>	
	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>			
	Die ZVT deckt die Situationen in den verschiedenen Populationen, je nach Vortherapie ab, ist aber ungewöhnlich komplex.			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 1 betrifft in erster Linie die Patientinnen, die einen Combined Positive Score (CPS) &lt; 1 aufweisen. Die meisten anderen Patientinnen werden in Zukunft mit einem Checkpoint-Inhibitor vortherapiert sein.</p> <p>Ein Kompromiss wird bei Fragestellung 2 in Bezug auf die konventionellen Chemotherapien gemacht, die überwiegend nicht für die Indikation spezifisch zugelassen sind. Angesichts der geringen Ansprechraten für alle Zytostatika in dieser Therapielinie ist die Verwendung von Gemcitabin für viele Patientinnen in der Studie demgegenüber nachrangig. In den NCCN-Leitlinien ist Gemcitabin auch als eine mögliche Option der Zweitlinientherapie aufgelistet (2).</p> <p>Die Definition von Fragestellung 3 ist schwer verständlich, da es sich auch bei Tisotumab vedotin um eine antineoplastische Therapie handelt. Interessant wären hier die Patientinnen, die angesichts von Ansprechraten im einstelligen Prozentbereich keine konventionelle Chemotherapie erhalten sollen oder erhalten wollen.</p>	<p>Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist.</p> <p>In aktuellen Leitlinien erfolgt die Therapieempfehlung in Abhängigkeit von einer PD (L)1-Antikörper-Vortherapie. Darüber hinaus ist die Therapieentscheidung abhängig von der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie.</p> <p>Insgesamt wird die Therapieentscheidung in der vorliegenden Therapiesituation in Abhängigkeit von der (Immuncheckpointinhibitor-)Vortherapie und der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei Patientengruppen zu unterscheiden:</p> <p>a) <u>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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für Patientinnen mit Krankheitsprogression nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie ohne einen PD-(L)1-Antikörper empfiehlt die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie<sup>2</sup> den PD-1-Antikörper Cemiplimab. In der S3-Leitlinie<sup>3</sup> ist – aufgrund der Aktualität der Zulassung von Cemiplimab – der Wirkstoff Cemiplimab noch nicht abgebildet. Für den für die vorliegende</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapiesituation ebenfalls formal zugelassene Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen für diese Patientengruppe ableiten. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Fachgesellschaften erläutern in ihrer schriftlichen Äußerung, dass der bisherige Standard in der Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie die Immuntherapie mit Cemiplimab war. Die Zulassung von Cemiplimab setzt explizit eine Vortherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie voraus. In der entsprechenden Nutzenbewertung wurde für Cemiplimab für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Oktober 2023).</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Cemiplimab als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u>  <u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für die vorliegende Therapiesituation wird laut S3-Leitlinie bei Therapiewunsch für geeignete Patientinnen in der Regel eine Mono-Chemotherapie empfohlen. Auch die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie benennt die Möglichkeit einer Chemotherapie. Hierfür werden in der S3-Leitlinie die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. In Bezug auf Cemiplimab ist festzustellen, dass – wie oben beschrieben – Cemiplimab nur nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist. Zudem wird in der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie der Einsatz von Cemiplimab auf Patientinnen, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben, eingeschränkt. Weiterhin ist in der vorliegenden Therapiesituation Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugelassen. Jedoch liegt aus den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Fachgesellschaften keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften in der Erstlinientherapie gesehen. Cemiplimab und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab werden somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Laut den Fachgesellschaften stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar, wobei auf die in der S3 Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen wird. Hierzu wird in der S3-Leitlinie und von den Fachgesellschaften angegeben, dass es für die vorliegende Therapiesituation bislang keine Therapiestudien gibt, die für eine Therapieoption bei oben genannten Patientinnen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut den Fachgesellschaften entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch, laut der S3-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften, eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score <math>\geq 1</math>]) bestimmt. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Die zugelassenen Behandlungsoptionen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab sowie eine Monotherapie mit Cemiplimab kommen aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II Studie referenziert <sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>. 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 für die Patientenpopulation b), gegenüber den im Anwendungsgebiet</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>4 Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5</p> <p>5 Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43</p> <p>6 Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>7 Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>8 Lorusso, D., 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Ann Oncol, 2010. 21(1): p. 61-6.</p> <p>9 Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol, 1997. 15(2): p. 625-31.</p> <p>10 Chung, H.C., 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): p. 1470-1478</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere systemische, antineoplastische Therapie gemäß dem derzeitigen Behandlungsstandard (siehe obenstehende Ausführungen) nicht in Frage kommt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab (Beschluss vom 19.10.2023) zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet beigemessen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere systemische antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>
	<p><b><u>Eingeschlossene Daten</u></b></p> <p>Es wurden Daten der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie der Phase III „innovaTV 301“ (3) zum Vergleich von Tisotumab vedotin mit einer Chemotherapie nach Wahl der Prüferin oder des Prüfers unter Auswahl einer Monotherapie mit Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach Chemotherapie eingereicht.</p> <p>Die Einschlusskriterien der Studie sind sehr komplex. Eine Vorbehandlung mit Bevacizumab und/oder einem Checkpoint-Inhibitor bei vorhandener Indikation wurde nur vorausgesetzt, falls diese Arzneimittel auch verfügbar waren. Dies führte dazu, dass die Vortherapie der Patientinnen nicht dem Standard entspricht, was die Übertragbarkeit auf die hiesige Versorgungspraxis erheblich</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einschränkt. Dies mag durch die ökonomische Situation in vielen Studienländern im Zeitraum der Studiendurchführung beeinflusst sein (Herkunft der Patientinnen: USA 6 %, Europa 41,8 %, Asien 34,5 %, andere Regionen 17,7 %).</p> <p>In der Studie wurden insgesamt 502 Patientinnen mit einem medianen Alter von 50 Jahren randomisiert (253 in den Tisozumab vedotin-Arm [TV-Arm] und 249 in den Chemotherapie-Arm [CH-Arm]).</p> <p>Insgesamt hatten 63,9 % der Patientinnen Bevacizumab in der Vortherapie erhalten und 27,5 % anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Therapien.</p> <p>Insgesamt 72,5 % der Patientinnen hatten keine Vortherapie mit einem PD-L1-Inhibitor und wären im Großteil der Fragestellung 1 zuzuordnen. Cemiplimab war keine im CH-Arm verabreichte Therapie.</p> <p>Für Fragestellung 1 sind somit laut IQWiG keine relevanten Daten eingereicht worden.</p> <p>Nur insgesamt 32 der Patientinnen im TV-Arm und 31 der Patientinnen im CH-Arm sind Fragestellung 2 zuzuordnen. Diese relevante Teilpopulation ist so klein, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) hierzu keine Daten liefert. Für Fragestellung 2 sind somit laut IQWiG keine relevanten Daten eingereicht worden.</p> <p>Für Fragestellung 3 sind ebenfalls keine relevanten Daten eingereicht worden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der AkdÄ wurde die ZVT in der Studie innovaTV 301 (auch aufgrund der veränderten Zulassungssituation seit Planung der Studie) nicht adäquat umgesetzt.</p> <p>Die Übertragbarkeit der zur Verfügung stehenden Studie auf die Versorgungsrealität in Deutschland ist dementsprechend stark eingeschränkt.</p> <p>Zumindest für die Patientinnen mit CPS <math>\geq 1</math> wäre entweder in der ersten oder in der zweiten Therapielinie der Einsatz eines Checkpoint-Inhibitors als Standardtherapie anzusehen gewesen (4). In der Studie innovaTV 301 hatten jedoch weniger als 30 % der Patientinnen in den vorangegangenen Therapielinien einen Checkpoint-Inhibitor erhalten, und erhielten diesen auch im Rahmen der Studientherapie nicht.</p> <p>Ein Sonderfall ist die potenzielle Behandlung mit Cemiplimab für Patientinnen mit CPS <math>&lt; 1</math>. Bei diesen ist der Vorteil für Cemiplimab geringer als bei CPS <math>\geq 1</math> (5, 6). Ein Vergleich, wie in Fragestellung 1 definiert, wäre also für diese Patientinnen von besonderem Interesse.</p> <p>Insbesondere der geringe Teil an Patientinnen, die bereits eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten hatten, ist für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse problematisch. Angesichts der geringen Ansprechraten aller in der Zweitlinie verwendeten Zytostatika ist die häufige Verwendung von Gemcitabin demgegenüber nachrangig.</p> <p>Der pU führt an, dass für keine der untersuchten Subgruppen der Gesamtstudie ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben besteht. Im Dossier des pU sind diese deshalb</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht im Detail dargestellt. In den Daten der Originalpublikation sieht man einen deutlichen Unterschied in Bezug auf die vorherige Gabe von Bevacizumab (die nicht damit vorbehandelten Patientinnen haben in der Studie weniger profitiert). Es findet sich kein Hinweis in Bezug auf eine Vorbehandlung mit Checkpoint-Inhibitoren.</p> <p>Wie vom IQWiG ausführlich kritisiert ist nicht nachzuvollziehen, dass die Daten des zweiten Datenschnitts nicht präsentiert werden, obwohl diese bereits vorliegen.</p> <p>Für Patientinnen, die zuvor keine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten haben, liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies ist insbesondere für Patientinnen mit CPS &lt; 1 bedauerlich, da die Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber Chemotherapie vermutlich geringer ist als bei CPS ≥ 1.</p> <p>Für Patientinnen, die bereits einen Checkpoint-Inhibitor erhalten haben, ist eine Betrachtung des Gesamtergebnisses der Studie innovaTV 301 im Unterschied zur Einschätzung des IQWiG zumindest orientierend sinnvoll.</p> <p>In den vorgelegten Daten ergibt sich weder ein Hinweis, dass eine Chemotherapie mit Gemcitabin (die als ZVT nicht empfohlen war) besonders schlechte Ergebnisse erbringt und deshalb den konventionellen Therapiearm benachteiligt, noch ein Hinweis, dass die Subgruppe, der mit Checkpoint-Inhibitor vorbehandelten Patientinnen anders einzuschätzen ist als die der nicht vorbehandelten Patientinnen.</p> <p>In der Gesamtpopulation der Originalpublikation (3, 7) war das Gesamtüberleben (OS) im TV-Arm statistisch signifikant verlängert</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber dem CH-Arm (medianes OS im TV-Arm 11,5 Monate vs. CH-Arm 9,5 Monate; p = 0,004).</p> <p>Allerdings war auch die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) höher im TV-Arm (14,8 %) als im CH-Arm (3,8 %).</p> <p>Schwere UE Grad <math>\geq 3</math> CTCAE waren jedoch häufiger im CH-Arm (62,3 %) als im TV-Arm (52,0 %).</p> <p>Es ereigneten sich vier Todesfälle aufgrund von UE im TV-Arm und fünf im CH-Arm.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Tisotumab vedotin ist eine für einen Teil der Patientinnen wirksame Therapie, wie in der Originalpublikation gezeigt.</p> <p>Eine ausreichend belastbare Bewertung der Daten für die Versorgung in Deutschland ist jedoch angesichts erheblich eingeschränkter Übertragbarkeit auf die hiesige Versorgungspraxis nicht hinreichend möglich.</p> <p>Der pU hat dementsprechend keine ausreichend relevanten Daten für die frühe Nutzenbewertung eingereicht.</p> <p>Aus diesem Grund stimmt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG zu, dass ein Zusatznutzen für Tisotumab vedotin in vorliegender Indikation nicht belegt ist.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen S. 10: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tisotumab vedotin wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>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 systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>- <u>einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  - <u>einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u>  - <u>einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Begründung:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe a keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u>  <u>- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  <u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u>  <u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden Zulassungsstudie innovaTV 301 zu Tisotumab vedotin vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tisotumab vedotin gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl der Prüferin oder des Prüfers. Als Therapieoptionen standen Monotherapien mit Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed zur Wahl. In die Studie wurden insgesamt 502 Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinfreien oder</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper mit einem rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom jeglicher Histologie eingeschlossen. Die Patientinnen konnten diese systemischen Therapien in 1 oder 2 Therapielinien erhalten haben. Es wurden 253 Patientinnen dem Interventionsarm und 249 Patientinnen dem Chemotherapiearm im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt.</p> <p>Die seit 2021 laufende Studie wird in 25 Studienzentren in Asien, Europa sowie Nord- und Südamerika durchgeführt.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum primären und finalen Datenschnitt vom 24. Juli 2023 vor.</p> <p>[...]</p> <p>Relevante Teilpopulation und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die Patientengruppe b Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 supportiv vorgelegt und begründet dies mit einer geringen Populationsgröße nach Zuschnitt der Patientenpopulation für die Nutzenbewertung. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation zu Patientengruppe b umfasst entsprechend der vom G-BA definierten Kriterien Patientinnen mit Vorbehandlung mit einer platinfreien Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper, einer Erstlinientherapie bestehend aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper oder einer sequentiell durchgeführten platin-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>haltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper. Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnten die Patientinnen eine Therapieoption im Rahmen einer individualisierten Therapie aus den vom G-BA benannten Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) erhalten haben. Die Anzahl der Patientinnen, die in der Studie innovaTV 301 den Kriterien für die Vorbehandlung entsprach und die gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Therapieoptionen Vinorelbin, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan erhalten haben, entsprach 63 Patientinnen. Dabei waren 32 Patientinnen dem Interventionsarm und 31 Patientinnen dem Kontrollarm zugeordnet. Unter den vom G-BA benannten Komparatoren war die in der Studie eingesetzte Therapieoption Gemcitabin nicht enthalten. Desweiteren wurden die vom G-BA im Rahmen der individualisierten Therapie benannten Therapieoptionen Nab-Paclitaxel, Ifosfamid und Pembrolizumab nicht in der Studie innovaTV 301 eingesetzt.</p> <p>Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich Patientengruppen, die sich in Abhängigkeit von der Vortherapie unterscheiden. Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientengruppe b ausschließlich Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studie innovaTV 301 vor. Er begründet die Darstellung der Daten zur Gesamtpopulation anstelle des Zuschnitts für die relevante Teilpopulation damit, dass die Analysepopulation aufgrund geringer Populationsgröße und daraus folgenden Unsicherheiten bezüglich Effektschätzungen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und eingeschränkter Robustheit der daraus gezogenen Schlussfolgerungen ungeeignet sei.</p> <p>Die Darstellung der Daten zur Gesamtpopulation wird als nicht sachgerecht erachtet. Die Daten zur Gesamtpopulation sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Patientengruppe b nicht geeignet, da in die Studie innovaTV 301 in einem Anteil von 72 % Patientinnen mit Progression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie eingeschlossen wurden, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt waren. Diese Patientinnen werden in der Nutzenbewertung der Patientengruppe a zugeordnet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe a – Cemiplimab – war keine Therapieoption der Studie innovaTV 301. Für Patientengruppe b wurden für die relevante Teilpopulation, die bezüglich der Vorbehandlung und den Kriterien für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach, keine Daten vorgelegt. Somit liegen keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten für Patientengruppe b zur Bewertung des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin vor. Ein Zusatznutzen von Tisotumab vedotin ist somit für Patientengruppe b nicht belegt.</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Begründung:</p> <p>Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe c keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Trastuzumab vedotin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für Tisotumab vedotin bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in keiner der drei untersuchten Fragestellungen ein Zusatznutzen belegt.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Literatur

1. Genmab A/S. Fachinformation "Tivdak 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung"; Juni 2025.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Cervical Cancer: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources> (letzter Zugriff: 09. Dezember 2025). Fort Washington, Version 2.2026, Stand: 10. November; 2025.
3. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagaméri A, Ghamande S et al. Tisotumab vedotin as second- or third-line therapy for recurrent cervical cancer. *N Engl J Med* 2024; 391(1):44–55. doi: 10.1056/NEJMoa2313811.
4. Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - Update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(5):649–66. doi: 10.1136/ijgc-2023-004429.
5. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, Melo AC de, Kim H-S et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med* 2022; 386(6):544–55. doi: 10.1056/NEJMoa2112187.
6. Oaknin A, Monk BJ, Melo AC de, Kim HS, Kim YM, Lisyanskaya AS et al. Cemiplimab in recurrent cervical cancer: Final analysis of overall survival in the phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial. *Eur J Cancer* 2025; 216:115146. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115146.
7. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagaméri A, Ghamande S et al. Tisotumab vedotin as second- or third-line therapy for recurrent cervical cancer (Appendix). *N Engl J Med* 2024; 391(1):44–55. doi: 10.1056/NEJMoa2313811.

**5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)**

Datum	22. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Tisotumab Vedotin
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Tisotumab Vedotin (Tyvdak®) ist das erste Verfahren zu diesem Antikörperkonjugat und ein weiteres Arzneimittel beim Zervixkarzinom. Tisotumab Vedotin ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Tisotumab Vedotin</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppe</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nicht mit einem PD-L1 Inhibitor vorbehandelt</td> <td>Cemiplimab</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nach Vortherapie mit platinhaltiger Chemotherapie und PD-L1 Inhibitor</td> <td>Nab-Paclitaxel Vinorelbin Ifosfamid Topotecan Pemetrexed Irinotecan Pembrolizumab</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA		pU		IQWiG		Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	nicht mit einem PD-L1 Inhibitor vorbehandelt	Cemiplimab	nicht belegt	-	nicht belegt	-	nach Vortherapie mit platinhaltiger Chemotherapie und PD-L1 Inhibitor	Nab-Paclitaxel Vinorelbin Ifosfamid Topotecan Pemetrexed Irinotecan Pembrolizumab	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>			
G-BA		pU		IQWiG																									
Subgruppe	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
nicht mit einem PD-L1 Inhibitor vorbehandelt	Cemiplimab	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								
nach Vortherapie mit platinhaltiger Chemotherapie und PD-L1 Inhibitor	Nab-Paclitaxel Vinorelbin Ifosfamid Topotecan Pemetrexed Irinotecan Pembrolizumab	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																								

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht für systemische Therapie geeignet	Best Supportive Care	-	-	nicht belegt	-	
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) nimmt aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften auf. Standard in dieser Indikation ist jetzt die Therapie mit Cemiplimab. Bei vorbehandelten Patientinnen fehlt Gemcitabin, das in der Versorgung regelmäßig eingesetzt.</li> <li>Basis der frühen Nutzenbewertung ist innovaTV 301, eine randomisierte Phase-III-Studie bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie zum Vergleich von Tisotumab Vedotin versus einer Monochemotherapie nach ärztlicher Wahl.</li> <li>Tisotimab Vedotin führte zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</li> <li>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag unter Tisotumab Vedotin niedriger als in der Kontrolle, die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag höher. Besonders zu beachtende Nebenwirkungen sind okuläre Symptome, sensorische Neuropathie und Störungen der Blutgerinnung.</li> <li>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die Abweichung zwischen dem Kontrollarm der Zulassungsstudie und der ZVT.</li> <li>In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Tisotumab Vedotin den Grad 3 (Skala für die nicht-kurative Therapie 1 (niedrig) – 5 (hoch)).</li> </ul>						

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tisotumab Vedotin erweitert das Therapiespektrum bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund der Veränderungen in der Standardtherapie nicht möglich.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Im Jahr 2023 erkrankten 4.300 Frauen neu an einem Zervixkarzinom. Die Inzidenz und die Zahl der Sterbefälle sinken weiterhin leicht. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate lag 2023 bei 64% [1, 2]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms beträgt aktuell 55 Jahre.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht die Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie [3]. Diese sollte in Form einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie durchgeführt werden. Bei Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollte Bevacizumab simultan, unabhängig von der Vorbehandlung mit einer Radio(-chemo)therapie, zur palliativen Erstlinientherapie Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel ergänzt werden. Bei Nachweis einer PD-L1-Expression (CPS <math>\geq 1</math>) wird die Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor empfohlen.</p> <p>Bei Progress nach systemischer Erstlinientherapie wurde der Patientin bisher eine systemische Monotherapie angeboten [3]. Mögliche Therapieoptionen waren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed oder Irinotecan, wobei die hier erreichbaren Ansprechraten und Ansprechdauer sehr unbefriedigend sind. International wird auch Gemcitabin empfohlen und eingesetzt.</p> <p>Diese Empfehlungen haben sich im letzten Jahr grundlegend durch die Zulassung von Cemiplimab auf der Basis der Phase-III-Studie EMPOWER-Cervical 1 geändert [4]. Eine weitere Option für die Zweitlinien- und höhere</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Therapielinien ist der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom auf der Basis der einarmigen Keynote-028-Studie [5].</p> <p>Tisotumab Vedotin ist ein Antikörperkonjugat, bestehend aus einem monoklonalen Antikörper gegen Tissue Factor (TF) und dem Monomethyl-Auristatin E (MMAE). In der Zulassungsstudie wurde es in einer Dosierung von 2 mg / kg KG intravenös alle 3 Wochen appliziert. Daten zur Wirksamkeit von Tisotumab Vedotin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Tisotumab Vedotin beim rezidierten/refraktären Zervixkarzinom nach systemischer Vortherapie</b></p> <table border="1" data-bbox="165 730 1379 1010"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patientinnen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>PFÜ<sup>4</sup> (HR<sup>3</sup>)</th> <th>ÜL<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>innovaTV 301 [6]</td> <td>rezidiert oder metastasiert</td> <td>Chemotherapie nach Wahl des Arztes</td> <td>Tisotumab vedotin</td> <td>502</td> <td>5 vs 18<sup>6</sup>  p &lt; 0,0001</td> <td>2,86 vs 4,24  0,67<sup>7</sup>  p = 0,0001</td> <td>9,49 vs 11,47  0,70  p = 0,0039</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben; Ereignisrate; <sup>5</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>6</sup> n. e. – nicht erreicht; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>Tisotumab Vedotin wurde im September 2021 von der FDA und im März 2025 in der EU in dieser Indikation zugelassen.</p>	Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	innovaTV 301 [6]	rezidiert oder metastasiert	Chemotherapie nach Wahl des Arztes	Tisotumab vedotin	502	5 vs 18 <sup>6</sup>  p < 0,0001	2,86 vs 4,24  0,67 <sup>7</sup>  p = 0,0001	9,49 vs 11,47  0,70  p = 0,0039	
Studie	Patientinnen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )										
innovaTV 301 [6]	rezidiert oder metastasiert	Chemotherapie nach Wahl des Arztes	Tisotumab vedotin	502	5 vs 18 <sup>6</sup>  p < 0,0001	2,86 vs 4,24  0,67 <sup>7</sup>  p = 0,0001	9,49 vs 11,47  0,70  p = 0,0039										

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Tisotumab Vedotin</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Bisheriger Standard in der Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie war die Immuntherapie mit Cemiplimab. Unklar ist derzeit, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist. In der Zulassungsstudie von Cemiplimab waren Patientinnen mit einer Anti-PD-1/PD-L1-Therapie ausgeschlossen.</p> <p>Bei Kontraindikationen gegen den (erneuten) Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird eine Monochemotherapie mit dem Ziel der Symptomlinderung empfohlen.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen S. 3 ff: 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</i></p> <p><u>[...]</u></p> <p><u>zu 4.</u></p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) vor (im Folgenden: die Fachgesellschaften).</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Das zugelassene Anwendungsgebiet setzt eine „Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie“ voraus. Die systemische Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst eine Chemotherapie die mit oder ohne Bevacizumab und/oder mit oder ohne PD-(L)1-Antikörper entsprechend der Zulassung der</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Chemotherapeutika bzw. Wirkstoffkombinationen kombiniert sein kann. Die Progression der Patientinnen kann somit unter oder nach einer systemischen Kombinations-Chemotherapie oder unter einer platin-basierten Chemotherapie (sequenziell oder in Kombination in 1 – 2 vorherigen Therapielinien) erfolgen. Für Patientinnen mit Zervixkarzinom stellt die Behandlung mit einem PD-(L)1 Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) eine Therapieoption dar, deren Einsatz sowohl in der Erstlinientherapie als auch nach Vortherapie möglich ist.</p> <p>Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patientinnen umfasst, die bereits mit einem PD-(L)1-Antikörper (entweder als Kombinationstherapie oder als Monotherapie) vorbehandelt sein können. In Hinblick auf eine erneute Behandlung mit einem PD-(L)1-Antikörper stellen die Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung fest, dass es derzeit unklar ist, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In aktuellen Leitlinien erfolgt die Therapieempfehlung in Abhängigkeit von einer PD (L)1-Antikörper-Vortherapie. Darüber hinaus ist die Therapieentscheidung abhängig von der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie.</p> <p>Insgesamt wird die Therapieentscheidung in der vorliegenden Therapiesituation in Abhängigkeit von der (Immuncheckpointinhibitor-)Vortherapie und der Eignung der Patientinnen für eine weitere antineoplastische Therapie getroffen. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei Patientengruppen zu unterscheiden:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Patientinnen mit Krankheitsprogression nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie ohne einen PD-(L)1-Antikörper empfiehlt die aktuelle ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie<sup>2</sup> den PD-1-Antikörper Cemiplimab. In der S3-Leitlinie<sup>3</sup> ist – aufgrund der Aktualität der Zulassung von Cemiplimab – der Wirkstoff Cemiplimab noch nicht abgebildet. Für den für die vorliegende Therapiesituation ebenfalls formal zugelassene Wirkstoff Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab lassen sich aus der vorliegenden Evidenz keine Empfehlungen für diese Patientengruppe ableiten. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Fachgesellschaften erläutern in ihrer schriftlichen Äußerung, dass der bisherige Standard in der Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie die Immuntherapie mit Cemiplimab war. Die Zulassung von Cemiplimab setzt explizit eine Vortherapie mit einer</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>platinbasierten Chemotherapie voraus. In der entsprechenden Nutzenbewertung wurde für Cemiplimab für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 19. Oktober 2023).</p> <p>In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Cemiplimab als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u>  <u>- einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u>  <u>- einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u></p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>- einer sequenziellen Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></p> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Für die vorliegende Therapiesituation wird laut S3-Leitlinie bei Therapiewunsch für geeignete Patientinnen in der Regel eine Mono-Chemotherapie empfohlen. Auch die ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie benennt die Möglichkeit einer Chemotherapie. Hierfür werden in der S3-Leitlinie die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eingesetzt. In Bezug auf Cemiplimab ist festzustellen, dass – wie oben beschrieben – Cemiplimab nur nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist. Zudem wird in der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie der Einsatz von Cemiplimab auf Patientinnen, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben, eingeschränkt. Weiterhin ist in der vorliegenden Therapiesituation Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zugelassen. Jedoch liegt aus den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften in der Erstlinientherapie gesehen. Cemiplimab und Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab werden somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Laut den Fachgesellschaften stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar, wobei auf die in der S3 Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen wird. Hierzu wird in der S3-Leitlinie und von den Fachgesellschaften angegeben, dass es für die vorliegende Therapiesituation bislang keine Therapiestudien gibt, die für eine Therapieoption bei oben genannten Patientinnen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut den Fachgesellschaften entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch, laut der S3-Leitlinie und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften, eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score <math>\geq 1</math>]) bestimmt. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Die zugelassenen Behandlungsoptionen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab sowie eine</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Monotherapie mit Cemiplimab kommen aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II Studie referenziert <sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>. 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 für die Patientenpopulation b), gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>4 Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5</p> <p>5 Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43</p> <p>6 Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>7 Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>8Lorusso, D., et al., Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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): p. 61-6.</p> <p>9 Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol, 1997. 15(2): p. 625-31.</p> <p>10 Chung, H.C., 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): p. 1470-1478</p> <p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere systemische,</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>antineoplastische Therapie gemäß dem derzeitigen Behandlungsstandard (siehe obenstehende Ausführungen) nicht in Frage kommt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab (Beschluss vom 19.10.2023) zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet beigemessen.</p> <p>Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere systemische antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studie</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte Studie innovaTV 301. Sie nahm Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom auf, die bereits 1 oder 2 Linien mit systemischer Therapie erhalten hatten. Kontrollarm war eine zytostatische Therapie nach ärztlicher Wahl. Die Verteilung innerhalb des Kontrollarms war folgendermaßen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Topotecan                    24</li> <li>- Vinorelbin                    18</li> <li>- Gemcitabin                    105</li> <li>- Irinotecan                    16</li> <li>- Pemetrexed                    86</li> </ul> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6].</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt von innovaTV 301. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,70; Median 1,98 Monate). Ein Plateau zeichnet sich nicht ab.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der sekundären Endpunkte von innovaTV 301. Sie wurde ebenfalls signifikant verlängert (HR 0,67; Median 1,38 Monate).</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Ansprechrates im Tisotumab Vedotin-Arm lag mit 18% deutlich höher als im Kontrollarm mit 5%. Der Unterschied ist statistisch signifikant.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24 erhoben. Die Rücklaufquoten lagen bereits zu Zyklus 2 unter 70%. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird ausgeführt, dass die Lebensqualität bis zum fünften Behandlungszyklus durch Tisotumab Vedotin erhalten werden kann.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>In der Zulassungsstudie lag die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> im Tisotumab Vedotin -Arm bei 52%, im Kontrollarm bei 62%. Die unerwünschten Ereignisse sind übersichtlich in der Primärpublikation dargestellt [6], siehe Tabelle 3.</p> <p><b><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]</i></b></p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

**Table 2. Adverse Events That Occurred during the Treatment Period.\***

Event	Tisotumab Vedotin (N = 250)		Chemotherapy† (N = 239)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
<b>Any event</b>	246 (98.4)	130 (52.0)	237 (99.2)	149 (62.3)
Nausea	83 (33.2)	1 (0.4)	96 (40.2)	5 (2.1)
Conjunctivitis	78 (31.2)	0	1 (0.4)	0
Peripheral sensory neuropathy	71 (28.4)	7 (2.8)	6 (2.5)	0
Epistaxis	65 (26.0)	0	6 (2.5)	0
Constipation	62 (24.8)	3 (1.2)	39 (16.3)	0
Alopecia	61 (24.4)	0	7 (2.9)	0
Decreased appetite	59 (23.6)	2 (0.8)	42 (17.6)	1 (0.4)
Anemia	58 (23.2)	21 (8.4)	125 (52.3)	66 (27.6)
Diarrhea	54 (21.6)	4 (1.6)	36 (15.1)	3 (1.3)
Vomiting	44 (17.6)	4 (1.6)	44 (18.4)	3 (1.3)
Pyrexia	42 (16.8)	1 (0.4)	50 (20.9)	2 (0.8)
Asthenia	40 (16.0)	5 (2.0)	38 (15.9)	5 (2.1)
Keratitis	39 (15.6)	5 (2.0)	0	0
Abdominal pain	34 (13.6)	10 (4.0)	23 (9.6)	4 (1.7)
Dry eye	33 (13.2)	0	1 (0.4)	0
Urinary tract infection	33 (13.2)	11 (4.4)	38 (15.9)	17 (7.1)
Fatigue	32 (12.8)	9 (3.6)	39 (16.3)	10 (4.2)
Pruritus	25 (10.0)	1 (0.4)	7 (2.9)	0
Vaginal hemorrhage	25 (10.0)	3 (1.2)	13 (5.4)	1 (0.4)
Increased alanine aminotransferase	18 (7.2)	4 (1.6)	26 (10.9)	5 (2.1)
Increased aspartate aminotransferase	17 (6.8)	1 (0.4)	27 (11.3)	3 (1.3)
Neutropenia	17 (6.8)	9 (3.6)	54 (22.6)	32 (13.4)
Peripheral edema	9 (3.6)	0	30 (12.6)	5 (2.1)

\* Included are adverse events that occurred in at least 10% of patients in either the tisotumab vedotin group or the chemotherapy group. Adverse events that led to death occurred in 4 patients (1.6%) in the tisotumab vedotin group and 5 patients (2.1%) in the chemotherapy group (Table S7).

† Patients in this group received the investigator's choice of chemotherapy: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Besonders relevant sind zum einen die charakteristischen, Vedotin-assoziierten Nebenwirkungen. Dazu gehören ophthalmologische Symptome (52,8% der Patientinnen) und periphere Neuropathie (38,4%). Dazu gehören auch die potenziell TF-assoziierte Nebenwirkungen, insbesondere Blutungsereignisse. Die Rate in allen Schweregraden lag bei 42%, im Grad <math>\geq 3</math> bei 2,4%.</p> <p>Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Tisotumab Vedotin-Arm bei 15%, im Kontrollarm bei 4%.</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er fokussiert auf den methodischen Aspekt des Kontrollarms, der für die Mehrzahl der Patientinnen nicht der ZVT entspricht.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Tisotumab Vedotin wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p><i>aus den Tragenden Gründen S. 23; Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</i></p> <p><i>[...]</i></p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei</u></p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>denen eine Krankheitsprogression während oder nach</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <u>einer platin-freien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper,</u></li><li>- <u>einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1 Antikörper,</u></li><li>- <u>einer sequenziellen Therapie mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD (L)1-Antikörper aufgetreten ist</u></li></ul> <p><u>und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie in Frage kommt</u></p> <p>Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>c) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere systemische, antineoplastische Standardtherapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p> <p>Fachinformation zu Tisotumab vedotin (Tivdak); Tivdak 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: 06/2025</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tisotumab Vedotin anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [7].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1      Tisotumab Vedotin      3</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>7. Diskussion</b></p> <p>Die Therapieoptionen beim fortgeschrittenen/metastasierten Zervixkarzinom haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Das betrifft insbesondere die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei positiver PD-L1-Expression. Die Mehrheit der metastasierten Zervixkarzinome ist PD-L1 positiv (89%). Daher ist die Therapie mit einer PD-L1 gerichteten Immuntherapie mittlerweile Standard in der ersten Linie [4]. Dies schränkt den Einsatz von Cemiplimab in der zweiten Linie stark ein, da diese Population in der Zulassungsstudie ausgeschlossen war. Deswegen besteht weiterhin ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf in dieser Indikation. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind besonders folgende Aspekte zu diskutieren:</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Grundlagen</u></p> <p>Tissue Factor ist ein Rezeptor, der vermehrt auf der Oberfläche der Zellen solider Tumoren exprimiert wird. Aufgrund seiner Funktion in der Aktivierung der Gerinnungskaskade wird er auch als Faktor III bezeichnet. Tisotumab Vedotin bindet spezifisch an den Tissue Factor. Vedotin ist ein zytotoxischer Wirkstoff, bereits eingesetzt und in seinem Nebenwirkungsspektrum bekannt durch die Konjugation mit anderen Antikörpern wie Brentuximab Vedotin oder Enfortumab Vedotin.</p> <p><u>Vortherapie und ZVT</u></p> <p>Auch in dieser frühen Nutzenbewertung ist das zentrale Thema die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie während der Laufzeit der Zulassungsstudie und während des Zulassungsprozesses. Durch die Zulassung und Verfügbarkeit von Cemiplimab hat sich der Therapiealgorithmus beim rezidierten/refraktären Zervixkarzinom im letzten Jahr relevant verändert. Cemiplimab ist jetzt als Standard zu sehen.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der primäre Endpunkt einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit wurde erreicht. Wie bei anderen zytostatischen Therapien wurde der Median verlängert. Im Unterschied zu</p>	

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verschiedenen immunologischen Therapiekonzepten wurde die längerfristige Überlebensrate nicht signifikant gesteigert.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungen von Tisotumab Vedotin sind sowohl durch den zytotoxischen Wirkstoff als auch durch die zelluläre Zielstruktur bedingt. Die Augen Nebenwirkungen erfordern eine strukturierte ophthalmologische Mitbetreuung der Patientinnen. Die frühe Erkennung der sensorischen Neuropathie verhindert langdauernde und potenziell invalidisierende Beeinträchtigungen. Die Aktivierung der Gerinnung durch Bindung an Faktor III erreichte nur bei wenigen Patientinnen den Grad 3. Sie muss beachtet werden, ist aber vermutlich bei der großen Mehrzahl der Patientinnen nicht Therapie-begrenzend.</p> <p>Tisotumab Vedotin erweitert das Therapiespektrum bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie. Diesen Patientinnen steht ansonsten nur eine Monochemotherapie mit eingeschränkter Prognose zur Verfügung. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund der Veränderungen in der Standardtherapie nicht möglich.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). [RKI – Krebs in Deutschland – 2021–2023](#)
2. Stuebs, F.A., et al., The Epidemiology of Cervical Cancer in Germany: A Registry-Based Analysis of Incidence, Survival, and Tumor Characteristics (2003–2021). Dtsch Arztebl Int 122: 483-488, 2025.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OLI\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Zervixkarzinom\\_2021-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-05.pdf)
4. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I et al.: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med 386:544-555, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187)
5. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al.: Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. N Engl J Med 385:1856-1867, 2021; DOI: [10.1056/NEJMoa2112435](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435)
6. 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 391:44-55, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2313811](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313811)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tisotumab vedotin (D-1236)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. Januar 2026

von 16:39 Uhr bis 17:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Genmab Germany GmbH**:

Frau Dr. Rancea

Frau Bulyha

Frau Harder

Frau Dr. Dehning

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**:

Herr PD Dr. Stübs

Angemeldeter Teilnehmender der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)**:

Herr PD Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Krause

Herr PD Dr. Fetscher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Herr Hirsch

Frau Heitzig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Matheiwetz

Frau Neugebauer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 16:39 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst Entschuldigung dafür, dass Sie so lange warten mussten, aber es ist jetzt die achte von neun Anhörungen, und im Verlauf des heutigen Tages hat sich ein gewisser Rückstau gebildet. Ich begrüße Sie herzlich, wünsche Ihnen ein gutes neues Jahr. Das kann man, glaube ich, heute noch sagen. Wir beschäftigen uns jetzt mit Tisotumab vedotin im Indikationsgebiet rezidiviertes oder metastasiertes Zervixkarzinoms nach Vortherapie. Wir haben es mit einer Markteinführung zu tun.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. November des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Genmab Germany, von Fachgesellschaften, namentlich der AkdÄ, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie als gemeinsame Stellungnahme, eine Stellungnahme vom vfa und weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von Regeneron und MSD Sharp & Dohme.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Genmab Germany müssten anwesend sein Frau Dr. Rancea, Frau Bulyha, Frau Harder und Frau Dr. Dehning, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann – er fehlt nach wie vor –, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr PD Dr. Stübs, für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr PD Dr. Grabowski, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Krause und Herr PD Dr. Fetscher, für Regeneron Herr Hirsch und Frau Heitzig, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Matheiwetz und Frau Neugebauer – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Dr. Rancea (Genmab Germany):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Rancea, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Rancea (Genmab Germany):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute zur Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin Stellung zu nehmen. Mein Name ist Dr. Michaela Rancea, ich bin Director Market Access bei Genmab. Mit an der heutigen Anhörung nehmen zudem Frau Dr. Katharina Bulyha aus dem Bereich Medizin teil, sowie Frau Anneke Harder und Frau Dr. Teresa Dehning, die uns bei der Erstellung der Nutzenbewertung und des Dossiers unterstützt haben.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist Tisotumab vedotin im zugelassenen Anwendungsgebiet Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie. Diese Patientinnen befinden sich ausnahmslos in einer palliativen Behandlungssituation, da kurative Therapieoptionen nicht zur Verfügung stehen. Dabei ist die Prognose äußerst ungünstig. Das relative Fünfjahresgesamtüberleben liegt lediglich bei 18 bis 21 Prozent.

Hinzu kommt, dass das Zervixkarzinom im Vergleich zu anderen gynäkologischen Tumorerkrankungen häufig jüngere Frauen betrifft. So liegt das mediane Alter bei Diagnosestellung bei 53 Jahren. Viele der betroffenen Frauen befinden sich somit in einer Lebensphase, die durch Familie und Beruf geprägt ist. In der Zulassungsstudie von Tisotumab vedotin betrug das mediane Alter sogar nur 51 Jahre. Die jüngste eingeschlossene Patientin war erst 26 Jahre alt.

Zum Zeitpunkt der Studienplanung und Studiendurchführung standen für diese Therapiesituationen nur sehr eingeschränkte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Versorgung war geprägt durch im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Mono-Chemotherapien ohne belegten Überlebensvorteil und ohne evidenzbasierte Alternativen.

In den letzten Jahren hat sich die Therapie des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms für ausgewählte Patientinnen durch die Einführung von Immuntherapien und zielgerichteten Substanzen weiterentwickelt. Mit der Zulassung von Pembrolizumab und später Cemiplimab wurden die Erst- und Zweitlinientherapie erweitert. In der Zweitlinientherapie konnte Cemiplimab nach platinbasierter Chemotherapie erstmals einen Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie zeigen. Der G-BA stellte hierfür einen Zusatznutzen fest.

Mit Tisotumab vedotin steht nun ein neuer therapeutischer Ansatz mit einem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat für dieses Anwendungsgebiet zur Verfügung. Tisotumab vedotin adressiert eine bislang bestehende Versorgungslücke für die Patientinnen, die nach vorangegangenen Therapien keine adäquate Behandlungsoption mehr hatten und ist unabhängig des Biomarkerstatus und der Vortherapie.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisotumab vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde in einer randomisierten internationalen Phase-III-Studie, der innovaTV 301, untersucht und resultierte in der Zulassung des Produktes durch die EMA. In dieser Studie zeigte Tisotumab vedotin im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes sowohl statistisch signifikante als auch klinisch relevante Vorteile. Für das Gesamtüberleben ergab sich eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 30 Prozent.

Für die folgende Nutzenbewertung und die Studienplanung haben zwei Beratungen beim G-BA stattgefunden. Das erste Beratungsgespräch im Jahr 2019 stellte die Grundlage für die Konzipierung der Studie dar. Der Vergleichsarm mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes entsprach der damaligen Versorgungssituation.

Im zweiten Beratungsgespräch aus dem Jahr 2024 erfolgte eine Unterteilung der Studienpopulation in drei Subpopulationen. Für die folgende Nutzenbewertung liegen für Population A mit der zVT Cemiplimab keine vergleichenden Daten vor. Cemiplimab wurde aber erst zum Studienende von Tisotumab vedotin zugelassen.

Für Population b wurden Einschränkungen unter anderem in der Festlegung der Vortherapien, die weit über den PD-L1-Status der Vortherapie hinausgehen und auch die Auswahl der Chemotherapie betreffen, bestimmt und führen dazu, dass lediglich etwa 10 Prozent der Studienteilnehmerinnen der innovaTV 301-Studie diesen Kriterien zugeordnet werden können.

Eine valide statistische Auswertung mit ausreichender Aussagekraft ist für diese stark selektierte Subgruppe methodisch leider nicht durchführbar. Zudem besteht ein erhebliches Verzerrungspotenzial. Für diese Population b haben wir die zulassungsbegründende Studie dargestellt, da sie auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar ist.

Bezüglich der vom G-BA definierten Patientenpopulation c, für die keine weitere antineoplastische Therapie infrage kommt, möchten wir darauf hinweisen, dass diese Population aus unserer Sicht für Tisotumab vedotin nicht relevant ist, da es sich bei Tisotumab vedotin selbst um eine antineoplastische Therapie handelt. Daher ist aus unserer Sicht die Population c für das vorliegende Verfahren nicht relevant.

Die aktuell gültige deutsche S3-Leitlinie zum Zervixkarzinom bildet die jüngsten Entwicklungen in dieser Therapielandschaft noch nicht ab und befindet sich derzeit in Überarbeitung. Dadurch ergibt sich eine Diskrepanz zwischen Leitlinienempfehlungen und klinischer Praxis des Zervixkarzinoms. In der klinischen Praxis zeigt sich zunehmend eine Abkehr von unspezifischen Chemotherapien hin zu zielgerichteten Therapien mit nachgewiesenem Nutzen.

In unserer Stellungnahme haben wir daher exemplarisch Therapieleitpfade aus deutschen Kliniken eingereicht, um die aktuelle Versorgungssituation darzustellen. Dort wird Tisotumab vedotin ab zweiter Linie empfohlen. Auch in internationalen Leitlinien, wie zum Beispiel des NCCN, wird Tisotumab vedotin unter anderem in zweiter Therapielinie als bevorzugte Therapieoption empfohlen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, die Therapie mit Tisotumab vedotin bildet einen nachgewiesenen Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie für eine vergleichsweise junge Patientenpopulation. Dadurch adressiert die Substanz eine relevante Versorgungslücke in einer palliativen Therapiesituation mit hoher Krankheitslast. Die rasche Aufnahme in internationale Leitlinien und klinische Therapieleitpfade unterstreicht den Stellenwert von Tisotumab vedotin in der Versorgung. Vor dem Hintergrund des randomisierten Studiendesigns und der Ergebnisse sehen wir für Tisotumab vedotin gegenüber der Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes einen geringen Zusatznutzen für Patientenpopulation b im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Rancea. – Inhaltlich habe ich keine Frage, sondern nur eine formale. Wir waren ein wenig verwirrt. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass die prädefinierte und präspezifizierte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens, also erster Datenschnitt vom Juli 2023, bereits vom Unabhängigen Komitee zur Datenüberwachung als finale Analyse und primärer Datenschnitt der Studie angesehen und entsprechend im CSR dargestellt worden ist. Damit sei der zweite prädefinierte Datenschnitt, der ursprünglich als finale Analyse geplant war, nicht mehr erfolgt und nicht mehr existent. Des Weiteren führen Sie aus, dass ein weiterer Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben mit Datenschnitt vom 16. Januar 2024 im Zulassungsprozess ohne Aufforderung durch die EMA zur Verfügung gestellt worden sei. Wie kann man das hintereinander bringen, oder können Sie uns vielleicht noch einmal erklären, was für eine Ratio dahinter liegt?

**Frau Dr. Rancea (Genmab Germany):** Ich beantworte Ihnen die Frage sehr gerne, um den Studienverlauf bzw. das Studienprotokoll und den Statistischen Analyseplan zu erklären: Es wurden im Protokoll und im Statistischen Analyseplan zwei Datenschnitte geplant, einmal dieser Interimsdatenschnitt, geplant nach 262 Ereignissen, und dann sollte ein finaler Datenschnitt nach 336 Überlebensereignissen sein. Dann ist aber bei diesem Interimsdatenschnitt, bei dem ersten Datenschnitt, das war dann bei 263 Ereignissen, das Gesamtüberleben schon statistisch signifikant verbessert gewesen. Dadurch hat dieses internationale Komitee gesagt, okay, das ist jetzt der finale Datenschnitt. Wir brauchen keinen Datenschnitt mehr und damit ist die Studie final ausgelesen.

Bei der Zulassungsbehörde, bei der EMA, war es so – wir gehen davon aus, wir wissen es nicht genau –, dass interpretiert wurde, im Protokoll wurde ein zweiter Datenschnitt geplant, und deshalb haben sie gesagt, wenn wir den vorliegen haben, könnten wir den noch einmal einreichen. Wir hatten das OS vorliegen, haben es berechnet und eingereicht. Es wurde unkommentiert übernommen, und das hat das OS noch einmal bestätigt. Nichtsdestotrotz war dieser Datenschnitt rein deskriptiv. Es ist kein statistisch valider Datenschnitt mehr, weil der erste bereits statistisch signifikant und der finale ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Frau Nink dazu, bitte.

**Frau Nink (IQWiG):** Ich habe eine kurze Frage dazu. Sie haben das beschrieben. Es ist aber so, die EMA hat nach Daten nachgefragt, und dann haben Sie der EMA diesen Datenschnitt vorgelegt, der zu einem Zeitpunkt gemacht wurde, zu dem die ursprünglich final geplante Analyse stattgefunden hätte. Von der Ereigniszahl her, das waren 350 Ereignisse, entspricht das der ursprünglich geplanten finalen Analyse. Deshalb hat uns das erstaunt, dass Sie diese Daten mit dem Dossier nicht vorgelegt haben. Ich habe die Frage, ob Sie die Daten publiziert haben. Insgesamt wird das Ergebnis zum OS dort etwas schlechter als in dem Datenschnitt zuvor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Rancea, bitte.

**Frau Dr. Rancea (Genmab Germany):** Die Daten sind nicht publiziert, weil es kein offizieller Datenschnitt ist. Es ist so, wie ich es zuvor gesagt habe, der erste Interimsdatenschnitt ist der finale Datenschnitt und es gibt keine weiteren. Es war keine Aufforderung von der EMA. Es war, glaube ich, eine Klarstellung, und es gibt auch nur die OS-Ergebnisse. Die finden Sie im EPAR, also die sehen Sie da, die sind frei verfügbar und bestätigen Ihnen das OS.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rancea. – Frau Nink.

**Frau Nink (IQWiG):** Ja, genau. Die sind im EPAR. Ansonsten sind die meiner Kenntnis nach nicht publiziert. Es ist für mich nicht so richtig nachvollziehbar, warum man Daten auswertet, um sie dann nicht öffentlich zu machen. Insbesondere, weil es die ursprünglich geplante Analyse war, ist das in dem Sinne von der Ereigniszahl, zu der Sie den Datenschnitt gemacht haben, jetzt auch nicht – Es ist durchaus einmal so geplant gewesen. Das wollte ich dazu nur anmerken.

**Frau Dr. Rancea (Genmab Germany):** Ja, das war die Entscheidung des Komitees. Es wurde festgelegt, dass die Studie abgeschlossen ist.

**Frau Nink:** Ja klar, aber Sie haben die Daten ausgewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir nehmen zur Kenntnis, sie sind nicht veröffentlicht worden. Wir sehen sie im EPAR, und dann müssen wir über die Beweggründe spekulieren. Weitere Fragen, Frau Nink oder der Bänke oder Patientenvertretung? – Frau Nink noch einmal und Herr Broicher.

**Frau Nink (IQWiG):** Ich habe eine Frage zu der Studie und den Auswertungen von innovaTV 301. In die Studie wurden – Ich habe leider das Eingangsstatement zum Teil verpasst, weil wir hier einen Feueralarm hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Den zweiten für heute.

**Frau Nink (IQWiG):** Den zweiten für heute, genau. Ich sitze hier noch relativ durchgefroren. In der Studie innovaTV 301 wurden überwiegend Patientinnen eingeschlossen, die noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben. Die wären eigentlich der Fragestellung 1 zuzuordnen, weil hier der Vergleich gegenüber Cemiplimab der relevante Vergleich war.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme beschrieben, dass es diese zwei Studien gegenüber Chemotherapien gibt, einmal die Cemiplimab-Studie und hier die Studie für Tisotumab vedotin. Das Cemiplimab ist schon früher bewertet worden, bereits 2023. In der Cemiplimab-Studie EMPOWER-Cervical 1 sind im Vergleichsarm die gleichen Wirkstoffe als Monotherapie eingesetzt worden, wie wir sie auch hier in der Tisotumab-Studie sehen. Unsere Frage hierzu wäre: Haben Sie darüber nachgedacht, einen adjustierten indirekten Vergleich zu machen, weil das interessant gewesen wäre, um den Vergleich von Tisotumab vedotin gegenüber Cemiplimab zu ermöglichen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nink. – Frau Harder, bitte.

**Frau Harder (Genmab Germany):** Ja, wir haben das durchaus geprüft. Wir haben uns auch die beiden Studien im Detail angesehen, und die sind leider nicht ausreichend vergleichbar gewesen, um den Anforderungen hier im Rahmen des AMNOG gerecht zu werden. Wir hatten

zum einen Unterschiede in den Patientencharakteristika, und wir haben auch Unterschiede in den eingesetzten Chemotherapeutika bzw. in den entsprechenden Dosierungen dahinter. Die Wirkstofflisten an sich sind zwar gleich gewesen, aber es ergaben sich Unterschiede in den Dosierungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Harder. – Frau Nink, Nachfrage?

**Frau Nink (IQWiG):** Ja, vielen Dank. Sie haben in Ihrem Dossier nichts dazu geschrieben. In der ersten Inaugenscheinnahme sieht es erst einmal so aus, als wenn die Studien ähnlich wären. Das muss man im Detail prüfen. Das haben Sie offensichtlich getan und sich dazu im Dossier aber nicht geäußert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Broicher von der KBV, bitte.

**Herr Broicher (KBV):** Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Können Sie zum Stellenwert vom Gemcitabin in der Versorgungslandschaft hier im Anwendungsgebiet ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Frau Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das ist eine ganz wichtige Frage. Gemcitabin ist eine der Substanzen, die man bei diesen schwerkranken Frauen gut einsetzen kann. Sie sind jung, das wurde vorhin sehr schön ausgeführt, sie haben alle einen hohen Therapiewunsch. Gemcitabin kann man sehr gut einsetzen. Das heißt, ich würde sagen, sehr viele klinische Kollegen werden auf Gemcitabin zugreifen, wenn sie eine Kontraindikation hätten oder in früheren Zeitpunkten. Gemcitabin hat einen hohen Stellenwert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Gibt es andere Positionierungen, weitere Wortmeldungen von den Kliniken? – Das sehe ich nicht. Herr Broicher, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Broicher (KBV):** Die Frage ist beantwortet. Ich habe eine Anschlussfrage an den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Broicher (KBV):** Wenn Sie die Personen, die mit Gemcitabin behandelt wurden, in eine mögliche Analyse einschließen würden, würde Sie das über die Schwelle bringen, von der Sie sagen würden, dass die Verzerrung so gering wäre, dass man sich die Daten anschauen könnte? – Alles hypothetisch gesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Rancea, bitte.

**Frau Dr. Rancea (Genmab Germany):** Ich beantworte einen Teil, dann gebe ich an meine Kollegin Harder weiter. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Broicher, sagen Sie, dass wir die Kriterien der Vortherapien von Population b hinzuziehen, aber Gemcitabin hinzufügen?

**Herr Broicher (KBV):** Genau. Sie haben gesagt, Sie gehen so vor, dass Sie zuerst alle Personen oder alle Patientinnen ausschließen, die Gemcitabin vor Randomisierung zugewiesen bekommen haben in der Studie. Dann gehen Sie weiter und schauen, wie viele Leute für diese Gruppe 2 übrig bleiben. Wenn wir uns angenommen einmal dazu entschließen würden, Gemcitabin als Komparator oder als Teil der zVT anzuerkennen, würden Sie dann denken, dass es sinnvoll wäre, so einen Vergleich vorzulegen, bzw. würden Sie dann Daten nachreichen können, die uns einen Vergleich erlauben würden oder den anschauen könnten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich lasse das einmal so stehen. – Frau Harder, bitte.

**Frau Harder (Genmab Germany):** Ich kann es Ihnen so noch nicht beantworten, weil wir nicht alle Varianten durchprobiert haben. Dieser Zuschnitt, den wir für die Population b gewählt haben, war durchaus nicht so trivial, und wir haben nicht alle Varianten durch. Es kommt ein großer Teil der Patienten hinzu, das stimmt. Wir können Ihnen aber gerade nicht sagen,

welche Patienten übrigbleiben und wie die Charakteristika sind, weil wir uns die Gruppe nicht angeschaut haben. Das müssten wir noch einmal prüfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei ich ausdrücklich sage, dass das ein isolierter Wunsch von Herrn Broicher ist, den ich nicht für das gesamte Gremium artikulieren möchte. Aber gut, sei es drum. Herr Broicher, bitte.

**Herr Broicher (KBV):** Wenn Sie sagen, dass Sie das nicht nachreichen könnten, dann haben wir keine Daten für diese Population 2 und dann – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Fetscher, bitte.

**Herr PD Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich habe eine Frage an den pU: Das ist eine Studie zur Sichtbarmachung des Präparates, der Substanz und Markteinführungsinteresse. Aber mich interessiert die Frage: Wie wollen Sie weitergehen? Planen Sie eine vergleichende Studie mit Cemiplimab?

Wenn man sich ein wenig beliest, ist es so, dass die Expression von Tissue-Factor und von PD-L1 bei dieser Erkrankung in diesem Stadium zumindest gleichzeitig vorkommt, also zusammen vorkommt und getrennt vorkommt. Der Mechanismus der Wirksamkeit legt sogar nahe, dass es Sinn machen könnte, sequenziell oder kombiniert zu behandeln. Das heißt, die Frage an Sie ist: Wollen Sie mit dieser Substanz in den Vergleich zu Cemiplimab treten, oder wollen Sie eine sequenzielle Studiengestaltung machen, in der Sie die Substanzen in einer noch zu definierenden biologisch-sinnvollen Reihenfolge applizieren? Das wäre für die Einführung der Substanz in diese Patientengruppe auch eine interessante Hypothese.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fetscher, ich lasse die Frage zu, aber üblicherweise ist es so, dass auch die AkdÄ gefragt wird und keine Fragen an den pU stellt.

**Herr PD Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich bitte um Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber wir können es gerne noch machen. Wenn sich der pU dazu äußern möchte, kann er es tun, er muss es aber nicht. Die Experten sind normalerweise nicht da, um Fragen zu stellen, sondern Fragen zu beantworten. Frau Bulyha, bitte.

**Frau Bulyha (Genmab Germany):** Von unserer Seite ist keine weitere vergleichende Studie geplant. Tisotumab vedotin kann unabhängig vom Biomarker-Status, sei es PD-L1-Expression oder auch Tissue-Factor-Expression, eingesetzt werden. In unserer Studie war das Assessment des Tissue Factors nicht verpflichtend. Wir haben das rückwirkend bei den Patientinnen, bei denen wir eine Biopsie hatten, analysiert. Es hat sich herausgestellt, dass die Wirksamkeit bei unterschiedlichen Tissue-Factor-Expressionen sichtbar war. Somit kann Tisotumab vedotin unabhängig von der Tissue-Factor-Expression eingesetzt werden und hat auch so eine Zulassung bekommen. Eine weitere vergleichende Studie zu Cemiplimab planen wir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Krause von der AkdÄ und Frau Groß vom GKV-Spitzenverband. Herr Professor Krause.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Ich wollte in die gleiche Richtung wie Herr Fetscher. Insofern ziehe ich die Frage zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Groß, bitte.

**Frau Groß (GKV-Spitzenverband):** Die Ausführungen von Herrn Professor Fetscher und Herrn Professor Krause haben die Frage vorweggenommen, wie der Stellenwert der Substanz im Vergleich zu Cemiplimab in Bezug auf die aktuelle Versorgungssituation einzuschätzen ist, wo davon auszugehen ist, dass bereits in der ersten Therapielinie ein PD-L1-Inhibitor gegeben wurde. Wie würde man jetzt vorgehen? Wie ist jetzt der Stellenwert von Tisotumab vedotin im Vergleich zu Cemiplimab an dieser Stelle einzuschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. – Frau Professor Lüftner, hat sich zuerst gemeldet. Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das ist eine sehr gute Frage, Frau Groß. Sie legen den Finger in die Wunde. Der First-Line-Standard ist Carboplatin, Taxol, Pembrolizumab plus/minus Bevacizumab. Das heißt, diese Patientinnen, die wir heute sehen, alle meine Patientinnen, die ich mit Tisotumab vedotin behandelt habe, hatten bereits einen Checkpoint-Inhibitor erhalten. Die Sequenz Checkpoint-Inhibitor, First-Line, gefolgt von Second-Line, ist weder geprüft, noch ist sie irgendwie inhaltlich begeisterungswürdig, würde ich einmal sagen. Das heißt, ich verstehe das zwar akademisch, aber eigentlich muss sich Tisotumab vedotin gerade nicht mit Cemiplimab irgendwie herumschlagen, weil die Patienten bereits einen Checkpoint-Inhibitor erhalten haben. Deshalb wäre der heute übliche klinische Standard außerhalb von Kontraindikationen Carbo, Taxol, Pembrolizumab plus/minus Bevacizumab, gefolgt von Tisotumab vedotin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr PD Dr. Grabowski von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, bitte.

**Herr PD Dr. Grabowski (NOGGO):** Auch ich finde die Frage sehr wichtig. Tatsächlich haben wir eine große therapeutische Lücke gehabt, da wir die Checkpoint-Inhibitoren in der First-Line schon einsetzen, was Professor Lüftner erwähnt hat. In dem Sinne haben wir keine weitere Option, weil Checkpoint nach Checkpoint weder überprüft noch die Wirksamkeit bewiesen ist. Von daher sind wir auf neue Substanzen angewiesen. Diese neue Substanz ist Tisotumab vedotin, die wir regelmäßig in dieser Situation nutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Grabowski. – Herr Professor Krause von der AkdÄ, bitte.

**Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ):** Ich wollte kurz ergänzen: Cemiplimab ist unabhängig vom CPS-Status zugelassen. Insofern gibt es in dem Bereich eine Konkurrenz, weil diese First-Line-Therapie nur bei PD-L-Expression zugelassen ist, jedenfalls meines Wissens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krause. – Frau Lüftner, Sie nicken. Wollten Sie etwas zu dieser Anmerkung von Herrn Krause ergänzen?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das ist völlig richtig. Das stimmt ganz genau. Aber eine große Vielzahl der Patienten ist CPS-positiv. Sie haben recht. Für Einzelfälle können wir unabhängig vom PD-L1-Status in der zweiten Linie wählen. Aber die meisten der Patientinnen sind vorbehandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüfter. – Jetzt zurück zu Frau Groß. Frau Groß, Frage beantwortet? Weitere Fragen, Nachfragen?

**Frau Groß (GKV-Spitzenverband):** Ja, die Frage ist im Grunde beantwortet. Es ist schade, dass wir auch für Tisotumab die Daten nach der Checkpoint-Therapie nicht vorliegen haben. Aber vielen Dank für Ihre Ausführungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keine Fragen mehr. Dann gebe ich Frau Dr. Rancea noch einmal die Möglichkeit, kurz die wesentlichen Punkte zu adressieren, sofern das gewünscht ist. Dann können wir zur nächsten Anhörung übergehen. Frau Dr. Rancea, bitte.

**Frau Dr. Rancea (Genmab Germany):** Sehr gerne. Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den Austausch und die konstruktiven Fragen. Abschließend möchten wir festhalten, Tisotumab vedotin adressiert eine klar definierte, bislang unzureichend versorgte Patientenpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet. Für diese Patientinnen bestand lange Zeit keine evidenzbasierte Therapieoption mit nachgewiesenem Überlebensvorteil. Mit Tisotumab vedotin wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Sterberisikos um 30 Prozent gezeigt. Vor diesem Hintergrund sehen wir für Tisotumab vedotin im Vergleich zur Chemotherapie nach

Maßgabe des Arztes einen geringen Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten und Expertinnen, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren und wägen. Damit beende ich diese Anhörung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 17:12 Uhr



**2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2023-B-383 Tisotumab Vedotin**

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Tisotumab Vedotin**

**[Behandlung des rezidierten/metastasierten Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"><li>- Cemiplimab: Beschluss vom 19. Oktober 2023</li><li>- Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2023</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tisotumab Vedotin N.A. Tivdak	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Tisotumab Vedotin ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie.
Zytostatika	
Bleomycin L01DC01 Bleo-cell	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: - Plattenepithelkarzinomen (SCC) von [...] Zervix
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist zur palliativen Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung angezeigt.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet in Kombination mit einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Palliative Cisplatin/Ifosfamid-Kombinationschemotherapie (ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO Stadium IV B (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie.
Mitomycin L01DC03 generisch	Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes Zervixkarzinom - [...]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Topotecan L01CE01 generisch	In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser zu rechtfertigen.
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab L01FG01 Avastin	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet.
Cemiplimab L01FF06 Libtayo	Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) bei Erwachsenen angezeigt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2023-B-383 (Tisotumab Vedotin)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 6. Februar 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	15
Referenzen .....	18

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie.

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Zervixkarzinom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 03.05.2023 durchgeführt, die folgende am 15.01.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2413 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

### 3.3 Leitlinien

---

#### **AWMF, 2022 [1,5,6,7]**

*Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe) (DGGG)*

Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2 (März 2022); AWMF-Registernummer: 032/033OL

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: 31.10.2025 (in Überarbeitung)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Es erfolgte eine systematische Suche in Medline (via Pubmed) und Cochrane zu drei verschiedenen Zeitpunkten: am 21.10.2017; 23.05.2018 und am 31.12.2018. Es wurde insgesamt ein Suchzeitraum vom 01.03.2013 bis zum 31.12.2018 abgedeckt.

LoE/GoR

**Tabelle 3: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN**

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias) .
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias).
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias).
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist.
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

## Empfehlungen

### 18.3.5. Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation

18.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen.  Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [444, 447, 696]	
	Starker Konsens	
18.5	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence <b>1+</b>	Kombinationstherapien haben eine höhere Morbidität und Toxizität als die Monotherapie.  Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrates.  In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte bisher nur für die Kombination Cisplatin mit Topotecan ein geringer absoluter Überlebensvorteil gezeigt werden.	
	Literatur: [444, 693, 695]	
	Starker Konsens	

Eine medikamentöse Systemtherapie von Metastasen beinhaltet nach Aussage der Cochrane-Analyse von 2012 optimaler Weise die Gabe von Cisplatin [444]. Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen mit 50 mg/m<sup>2</sup>. Eine Dosiserhöhung auf 100 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage resp. 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag 1-5 alle 21 Tage erhöhte die Ansprechrates, aber nicht das Überleben. Bei den Kombinationschemotherapien mit Cisplatin konnte im Vergleich zu einer Monotherapie die Ansprechrates und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden. Lediglich bei der Kombination aus Cisplatin plus Topotecan konnte eine geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden [445]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Vergleich aller Kombinationstherapien vs. Monotherapie konnte in der vorliegenden Meta-Analyse nicht gezeigt werden [444].

Im Vergleich zu einer cisplatinhaltigen Monotherapie erhöht eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin erwartungsgemäß das Risiko für Nebenwirkungen. Im Cochrane-Review wurden für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zur Monotherapie die folgenden Toxizitätsraten (nach CTCAE 2006) ermittelt:

- Neutropenien Grad 3/4 (4 Studien, n=1073): risk ratio 0,04, 95 % KI 0,02-0,12 (1,4 % vs. 36,7 %)
- Thrombozytopenien Grad 3/4 (4 Studien, n=1104): risk ratio 0,16, 95 % KI 0,05-0,48 (2,1 % vs. 18,3 %)
- Infektionen Grad 3/4 (2 Studien, n=552): risk ratio 0,42, 95 % KI 0,22-0,81 (4 % vs. 9,8 %)
- Renale Dysfunktion Grad 3/4 (3 Studien, n=980): risk ratio 0,81, 95 % KI 0,46-1,41 (5 % vs. 5,5 %, n.s.)
- Neuropathie Grad 3/4 (2 Studien, n=552): risk ratio 1,39, 95 % KI 0,45-4,33 (2,5 % vs. 1,8 %, n.s.)

Daten zur Lebensqualität wurden lediglich in 3 von 26 Studien berichtet. Hierbei zeigten die verfügbaren Daten trotz der erhöhten Toxizitätsdaten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer cisplatinhaltigen Monotherapie und der Kombinationchemotherapie mit Cisplatin [444].

Patientinnen, die auf eine palliative Chemotherapie ansprechen, zeigen trotz erhöhter Toxizität bei den Kombinationstherapien kaum Einschränkungen in der Lebensqualität [444].

Nach den vorliegenden vergleichenden Studien ist eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel den anderen Chemotherapieregimen in Bezug auf Ansprechrates und PFS überlegen [697, 698]. Der Endpunkt Überleben wurde bei fehlender Überlegenheit einer der 4 Substanzkombinationen und somit konsekutivem Abbruch der Studie nicht verfolgt. Es wurde extrapoliert, dass die Kombination aus Cisplatin mit

Topotecan und Cisplatin mit Paclitaxel äquipotent sind. Die empfohlenen Dosierungen sind: Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen. Eine Alternative ist die Gabe von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin [693].

Long et al. 2005 konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie aus Cisplatin/Topotecan zu einem leicht aber signifikant erhöhten Gesamtüberleben (6,5 vs 9,4 Monate [HR 0,76]) im Vergleich zur Cisplatinmonotherapie führt [695]. Diese Studie wurde auch in der Cochrane-Analyse von 2012 aufgenommen. Aufgrund der inkompletten und insuffizienten Darstellung der Gesamtüberlebensdaten in den anderen Studien (z. B. häufiger primärer Endpunkt Ansprechrate) konnte aber keine gepoolte Analyse durchgeführt werden. Daher wurden in der Cochrane-Analyse die Ergebnisse der Einzelstudien deskriptiv beschrieben [444].

18.6	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad: <b>0</b>	Alternativ zu Cisplatin kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden.	
Level of evidence: <b>1+</b>	Literatur: [447, 696]	
	Starker Konsens	
18.7	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad: <b>B</b>	Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden.	
Level of evidence: <b>1-</b>	Literatur: [447]	
	Starker Konsens	

Cisplatin kann durch Carboplatin ersetzt werden Dies gilt insbesondere bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patientinnen, die bereits Cisplatin im Rahmen einer Radiochemotherapie erhalten haben. Im Rahmen der JCOG 0505-Studie erhielten die Patientinnen entweder 6 Zyklen Cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>) d2 / Paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) d1 oder Carboplatin AUC5 d1 / Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) d1 alle drei Wochen [447]. 43 % bzw. 50 % der Patientinnen hatten bereits eine Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw Carboplatin (nur 2 Patientinnen) erhalten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,99; 90 %-KI 0,79-1,25) sowie der Gesamtansprechrate (63 % versus 59 %). Im Carboplatinarm wurden signifikant weniger Neutropenie sowie Raten an Niereninsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen gesehen. Allerdings war die Rate an Thrombozytopenien und sensorischer Neuropathien höher. Im Rahmen einer Posthoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass die vorherige Gabe von Cisplatin das Therapienansprechen auf Carboplatin beeinflusst. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens in der cisplatin-vorbehandelten Gruppe. Hingegen hatten chemo-naive Patientinnen mit Carboplatin tendentiell ein geringeres Überleben (medianes Überleben 13 Monate versus 23 Monate, HR 1,57 95 % - KI 1,06 -2,23). Im Rahmen eines systematischen Reviews, der insgesamt 17 Studien mit über 1181 Patientinnen einschloss, konnten die Ergebnisse der JCOG 0505 bestätigt werden. Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin / Taxol und Carboplatin / Taxol bezüglich PFS (6,9 Monate versus 5 Monate; p=0,03), jedoch kein Unterschied hinsichtlich OS (12,87 Monate versus 10 Monate; p=0,17) sowie RR (48,5 % versus 49,3 %)[696].

Für Patientinnen, die bereits im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radio(chemo)therapie Cisplatin erhalten haben, steht somit im Rahmen der palliativen Chemotherapie alternativ zu einer erneuten Therapie mit Cisplatin auch Carboplatin zur Verfügung [699].

### 18.3.5.1. Zielgerichtete Therapie

18.8	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patientinnen mit metastasierten oder rediziviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio (-chemo) therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten.	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [446]	
	Konsens	

Der Stellenwert einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (15 mg/kg, q3w) zu einer platinhaltigen (Cisplatin/Paclitaxel) bzw. platinfreien Kombinationstherapie (Topotecan/Paclitaxel) wurde in der vierarmig randomisierten GOG-Studie 240 (Phase III) evaluiert. Sie zeigten in der finalen Auswertung, dass durch die zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) zur palliativen Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel bzw. Topotecan/Paclitaxel) ein kombinierter Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) erreicht werden konnten. Es konnte ein negativer Rebound-Effekt nach Bevacizumab (kürzeres Überleben nach Bevacizumab) ausgeschlossen werden, da das Überleben nach Progression („post progression survival“) sich nicht signifikant unterschied (8,4 Monate versus 7,1 Monate; HR 0,83 [95 %-KI 0,66-1,05]; p=0,06) [446]. Auf Grund dieser Daten erhielt Bevacizumab 2015 die Zulassung in Deutschland für diese Indikationsstellung mit den entsprechenden Chemotherapieregimes. Im klinischen Alltag wird allerdings häufig Cisplatin durch Carboplatin auf Grund der vergleichbaren Effektivität (JCOG0505-Studie) und der geringeren Raten an Neutropenien und Niereninsuffizienz ersetzt. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]

Beide Chemotherapieregimes (Cisplatin/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab vs. Topotecan/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab) zeigten ein ähnliches Gesamtüberleben, in der Topotecan/Paclitaxelgruppe wurde aber ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben festgestellt [9]. Ein direkter Vergleich der Anwendung von Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab gegen die einzige in dieser Situation in Deutschland zugelassene Kombinationstherapie mit Cisplatin/Topotecan liegt nicht vor. Die Chemotherapiepartner zu Bevacizumab in der GOG 240-Studie [9] sind auf Basis der Daten von Monk et al. [14], die ebenfalls in der Cochrane Meta-Analyse von 2012 [5] von genannt werden, ausgewählt worden.

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhöht die Nebenwirkungsrate. Hierzu gehören Bluthochdruck (CTCAE Grad II oder höher: 25 % vs. 2 %), thromboembolische Ereignisse (CTCAE Grad III oder höher: 8 % vs. 2 %), Neutropenien (CTCAE Grad IV oder höher: 36 % versus 26 %) sowie gastrointestinale Fisteln (Grad III oder höher: 3 % vs. < 1 %) bzw. urogenitale Fisteln (Grad II: 4 % vs. < 1 %). Fisteln traten in der Regel nur bei Patientinnen mit vorangegangener Strahlentherapie auf. Keine der unter einer Bevacizumab aufgetretenen Fisteln führte zu einer notfallmäßigen chirurgischen Intervention, Tod oder Sepsis [446]. Febrile Neutropenien (CTCAE Grad III oder höher), gastrintestinal Blutungen (CTCAE Grad III oder höher) und Schmerzen (CTCAE Grad II oder höher) traten in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede auf [221]. Die Lebensqualität der Patientinnen wurde in dieser Studie anhand einer Zusammenstellung einzelner Fragen aus verschiedenen Instrumenten (FACT-Cx-TOI, BPI, FACT/GOG-NTX) ermittelt. Bis zu 9 Monaten nach dem ersten Zyklus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. der Lebensqualität [221].

### 18.3.5.2. Second-line Therapien beim Zervixkarzinom

Für Patientinnen mit Progress nach Erst-Linientherapie wird bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt derzeit keine Therapiestudie, die in diesem Setting einen Overall-Survival-Benefit gegenüber „Best supportiv care“ gezeigt hat. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem dar: Nab-Paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup> d1,8,15 q3w) [700], Vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>, d1,8, q3w) [701], Ifosfamid (1,2 mg/m<sup>2</sup>, d1-5, q4w)[702], Topotecan (1,5mg/m<sup>2</sup> d1-5, q3w) [703], Pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup> q3w ) [704] oder Irinotecan (125 mg/m<sup>2</sup> q1w) [705].

18.9	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
<b>EK</b>	Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit.	
	Konsens	

Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score  $\geq 1$ ) (siehe Kapitel 7.3) [687]. Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrate unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der multipel vorherbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4,1 - 7,5 Monate). An therapiebedingten Nebenwirkungen traten am häufigsten Rash (21 %) und Pyrexie (17 %) auf. Die Testung auf eine PD-L1 sollte nach Möglichkeit bereits in der ersten Therapielinie erfolgen. Aktuell können Testung auf PD-L1 mehrere Tage dauern. Es bietet sich daher an die Testung bereits zu Beginn der Metastasierung durchzuführen, damit in der zweiten Linie kein Zeitverzug eintritt.

Die Ergebnisse der einarmigen Keynote 158 Studie (Phase II) wurden 2019 publiziert und führten in der USA zur Zulassung von Pembrolizumab [449]. Es handelt sich hierbei um ein Basket-Trial, bei dem unter anderem 77 Zervixkarzinompatientinnen mit positiver PD-L1 Expression und Progress unter oder nach First-Line Therapie eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab für die Dauer von zwei Jahren oder bis zum Progress. Die Gesamtansprechrate lag bei 14,6 % (95 % KI, 7,8 % -24,2 %); mit 2 Komplettrespondern in der PD-L1 positiven Kohorte nach First-Line Therapieversagen. Die geschätzte 6-Monats-PFS-Rate betrug 25 % bei einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten (95% KI, 9,1 -14,1 Monate) in der PDL-1 positiven Gesamtkohorte (9,4 Monate ((95% KI, 7,7 – 13,1) in der Gesamtpopulation). Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (10,2 %), Appetitsverlust (9,2 %), sowie Fatigue (9,2 %) und Diarrhoe (8,2 %). Grad 3/4 -Toxizitäten traten in 12,2 % der Patientinnen auf. Die wichtigsten immunvermittelten Toxizitäten waren Hypothyreose (11,2 %) sowie Hyperthyreose (9,2 %). Die FDA hat im Juni 2018 Pembrolizumab für die Therapie des rezidierten oder metastasierten PD-L1 positiven Zervixkarzinoms nach 1st-line Therapieversagen basierend auf den Ergebnissen der Keynotestudie 158 in dieser Subgruppe die Zulassung erteilt. In Deutschland muss bei entsprechender Indikation und Vorliegen eines positiven PD-L1-Status eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen beantragt werden.

#### Referenzen aus Leitlinien

221. Tewari, K.S., et al., *Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer*. N Engl J Med, 2014. 370(8): p. 734-43.
444. Scatchard, K., et al., *Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 10: p. CD006469.
446. Tewari, K.S., et al. *Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)*. Lancet, 2017. (no pagination), DOI: 10.1016/S0140-6736%2817%2931607-0.
447. Kitagawa, R., et al. *Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2015. 33, 2129-35 DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4391
448. Rosen, V.M., et al., *Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer*. Int J Gynecol Cancer, 2017. 27(6): p. 1237-1246.
693. Hirte, H.W., et al. *Chemotherapy for recurrent, metastatic, or persistent cervical cancer: a systematic review (Structured abstract)*. International Journal of Gynecological Cancer, 2007. 17, 1194-1204.
695. Long, H.J., 3rd, et al., *Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 2005. 23(21): p. 4626-33.
696. Lorusso, D., et al., *A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2014. 133(1): p. 117-23.
699. Kitagawa, R., et al., *A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer*. Gynecol Oncol, 2012. 125(2): p. 307-11.
700. Alberts, D.S., 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): p. 451-5.
701. Muggia, F.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): p. 639-43.
702. Sutton, G.P., et al., *A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium*. Gynecol Oncol, 1996. 63(1): p. 25-7.

703. Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*, 2000. 77(3): p. 446-9.
704. Lorusso, D., 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): p. 61-6.
705. Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 1997. 15(2): p. 625-31.

---

## **Cibula D et al., 2023 [2,3,4]**

*ESGO/ESTRO/ESP* - Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

[...] to improve and to homogenize the management of patients with cervical cancer within a multidisciplinary setting.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Original: January 1997 to January 2017 in MEDLINE
- Update: between January 2017 and March 2022

#### LoE/ GoR

<b>LEVELS OF EVIDENCE</b>	
<b>I</b>	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted, randomized trials without heterogeneity
<b>II</b>	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
<b>III</b>	Prospective cohort studies
<b>IV</b>	Retrospective cohort studies or case-control studies
<b>V</b>	Studies without control group, case reports, experts opinions
<b>GRADES OF RECOMMENDATIONS</b>	
<b>A</b>	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
<b>B</b>	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
<b>C</b>	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...), optional
<b>D</b>	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
<b>E</b>	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

**Figure 2** Levels of evidence and grades of recommendations.

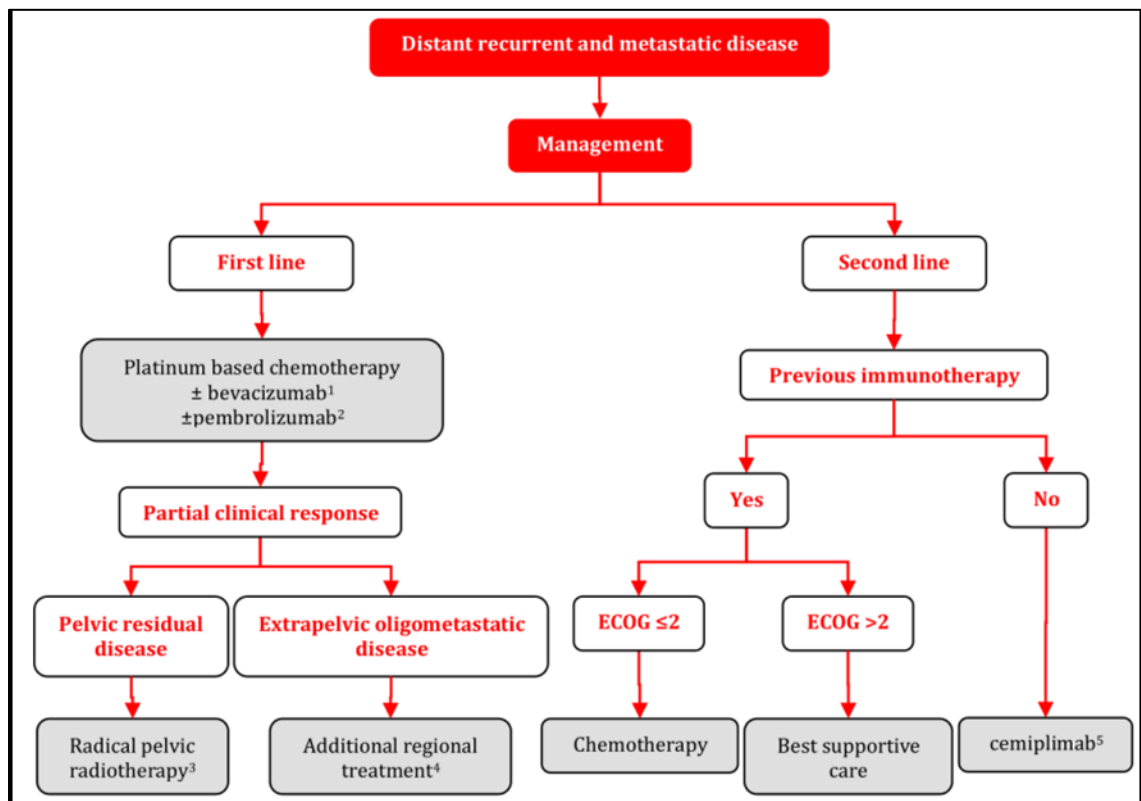
### Sonstige methodische Hinweise

Es fehlen Angaben zu Interessenkonflikten der Leitliniengruppenmitglieder. Evidenz wird als Hintergrundtext indirekt zu den Empfehlungen präsentiert.

## Recommendations

### Distant Recurrent and Metastatic Disease

- Patients with recurrent/metastatic disease should have a full clinical-diagnostic evaluation to assess the extent of disease and the most appropriate treatment modality including best supportive care [V, A]
- Platinum-based chemotherapy±bevacizumab is recommended for chemo-naïve, medically fit patients with recurrent/metastatic disease. Carboplatin/paclitaxel and cisplatin/paclitaxel are the preferred regimens [I, A].
- The addition of bevacizumab to platinum-based chemotherapy is recommended when the risk of significant gastrointestinal/genitourinary toxicities has been carefully assessed and discussed with the patient [I, A].
- The addition of pembrolizumab to platinum-based chemotherapy±bevacizumab is recommended in patients with PD-L1 positive tumors, assessed as combined positive score (CPS) of 1 or more [I, A].
- Patients who progressed after first-line platinum-based chemotherapy should be offered treatment with the anti PD-1 agent, cemiplimab, regardless of PDL-1 tumor status as long as they had not previously received immunotherapy [I, A].
- Patients with distant metastatic disease at diagnosis, who have responded to systemic chemotherapy, could be considered for additional radical pelvic radiotherapy (including IGBT in selected cases). Those with residual oligometastatic disease after systemic treatment could also be considered for additional regional treatment (surgery, thermal ablation, radiotherapy) to involved sites [IV, C].
- Inclusion of patients with recurrent/metastatic disease in clinical trials is strongly recommended [V, A].



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

<sup>1</sup>The addition of bevacizumab to platinum-based chemotherapy is recommended when the risk of significant gastrointestinal/genitourinary toxicity has been carefully assessed and discussed with the patient; <sup>2</sup>The addition of pembrolizumab to platinum-based chemotherapy is recommended in patients with PD-L1 positive tumours, assessed as combined positive score of 1 or more; <sup>3</sup>The patients with distant metastatic disease at diagnosis, who have responded to systemic chemotherapy, could be considered for additional radical pelvic radiotherapy (including image-guided brachytherapy in selected cases); <sup>4</sup>Those with residual oligometastatic disease after systemic treatment could also be considered for additional regional treatment (surgery, thermal ablation, radiotherapy) to involved sites; <sup>5</sup>Patients who progressed after first-line platinum based chemotherapy should be offered anti PD-1 cemiplimab if they had not previously received immunotherapy).

The phase 3 trial, GOG#240 analyzed the addition of bevacizumab, anti-VEGF agent, to the standard of care at that stage, platinum-doublet chemotherapy<sup>207</sup>. The introduction of the antiangiogenic agent bevacizumab has extended median overall survival from about 12 to 17 months, since becoming the standard of care for this population. The addition of bevacizumab to platinum-based chemotherapy led to an unprecedented improvement in median overall survival for those patients with recurrent/metastatic disease, however, a new specific adverse event linked to bevacizumab use appeared, fistula. At final analysis the overall incidence of fistula (Grade 2 and Grade 3) was 8.6% among patients treated with bevacizumab compared with 1.4% for those without. All patients who developed fistula had had prior radiotherapy. No fistulas resulted in surgical emergencies, sepsis, or death, and in addition to pelvic irradiation, other factors associated with fistula included pelvic disease, pre-existing hypertension, and current tobacco use<sup>207</sup>.

MK-3475-826/KEYNOTE-826 is a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study, designed to assess the benefit of adding pembrolizumab to chemotherapy with or without bevacizumab, in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer patients, in the frontline setting<sup>208</sup>. A total of 617 eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive pembrolizumab/placebo plus platinum-based chemotherapy for up to 6 cycles and bevacizumab at the investigators' discretion. The dual primary endpoints were progression-free survival and overall survival, each tested sequentially in patients with a PD-L1 CPS  $\geq 1$ , in the intention-to-treat population, and finally, in patients with a PD-L1 CPS  $\geq 10$ . After a median follow-up of 22.0 months the overall survival at 24 months was 53.0% in the pembrolizumab group and 41.7% in the placebo group (HR 0.64; 95% CI, 0.50 - 0.81; p=0.001), in the PD-L1 CPS  $\geq 1$ , intention-to-treat, and PD-L1 CPS  $\geq 10$  populations, respectively. Regarding the protocol-specified subgroup analysis, the overall survival benefit provided by the addition of pembrolizumab was generally consistent across all patient subgroups. However, PD-L1 CPS < 1 subgroup did not seem to obtain survival benefit among the PD-L1-selected subpopulations. Despite that the trial met its primary endpoint in the intent to treat population, based on the aforementioned subgroup analysis; both FDA and EMA have recently approved the use of pembrolizumab added to platinum-based chemotherapy plus or minus bevacizumab only for those patients whose tumours are CPS  $\geq 1$ .

The phase III trial EMPOWER-Cervical-1/GOG-3061/ENGOT-cx9 compared cemiplimab, an anti-PD-1 antibody, versus the investigator's choice of single-agent chemotherapy in patients with advanced cervical cancer who had progressed after first-line platinum-containing chemotherapy<sup>209</sup>. It is important to underscore the patients were included regardless of PD-L1 expression status. The primary endpoint was overall survival which was analyzed hierarchically in patients with squamous cell carcinoma followed by the intention-to-treat population. The trial was stopped, after the second planned interim analysis, based on pre-specified criteria for efficacy in the squamous-cell carcinoma population that demonstrated significantly improved overall survival in patients receiving cemiplimab monotherapy. Per-protocol final survival analysis was performed after 363 overall survival events were observed in the squamous-cell carcinoma patients' cohort, at a median follow-up of 30 months. These outcomes were recently presented at the 2022 ESMO congress. In the squamous cell carcinoma population, median overall survival was significantly longer with cemiplimab than with chemotherapy (10.9 months versus 8.8 months; HR 0.69; 95% CI, 0.56 - 0.85; p=0.0023), as well as in the overall population (11.7 months versus 8.5 months; HR, 0.65; 95% CI, 0.54 - 0.79; p<0.001). Moreover, overall survival was evaluated according to the status of PD-L1 in an exploratory analysis. In the most recent update, of 608 randomized patients, only 371 (61%) had valid baseline PD-L1 samples (182 in the cemiplimab arm and 189 in the chemotherapy arm). In the PD-L1 tested population, cemiplimab increased overall survival versus chemotherapy in patients with both PD-L1  $\geq 1\%$  (HR 0.61; 95%CI, 0.45 to 0.83) and PD-L1 < 1% (HR 0.65; 95%CI, 0.42 - 0.98), with 38% and 35% lower risk of death, respectively. Following the final overall survival results of this trial, on 13th October 2022, the European Committee for Medicinal Products for Human Use adopted a positive opinion for cemiplimab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer, regardless of PD-L1 status, and disease progression on or after platinum-based chemotherapy.

Chemotherapy is the standard treatment in stage IVB cervical cancer. However, given that many women have a significant pelvic disease burden. Due to this fact, several retrospective series have studied the role of pelvic radiation in addition to chemotherapy for primary treatment<sup>210,211</sup>. The conclusion of all these series is that pelvic radiation in addition to chemotherapy gives a significant overall survival benefit.

Referenzen aus Leitlinien

207. Tewari, K.S., et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 390, 1654-1663 (2017).
208. Colombo, N., et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 385, 1856- 1867 (2021).
209. Tewari, K.S., et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 386, 544-555 (2022).
210. Perkins, V., et al. Incorporation of whole pelvic radiation into treatment of stage IVB cervical cancer: A novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 156, 100-106 (2020).
211. Xu, J.Y., et al. Local treatment improves survival in patients with stage IVB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 165, 538- 545 (2022).

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024)  
am 10.01.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
2	(cervi* OR endocervi* OR ectocervi*):ti,ab,kw
3	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR sarcoma* OR cancer* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 10.01.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	"Uterine Cervical Neoplasms/therapy"[Mesh]
2	cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]
5	#2 AND #3 AND #4
6	(#1 OR #5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]))

#	Suchfrage
	AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	(#6) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Leitlinien in PubMed am 10.01.2024

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	Uterine Cervical Neoplasms[mh]
2	cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	#2 AND #3
5	(#1 OR #4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 15.01.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
  
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Beckmann MW, Stübs FA, Koch MC, Mallmann P, Dannecker C, Dietl A, et al.** Diagnosis, therapy and follow-up of cervical cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-level, AWMF registry no. 032/033OL, may 2021) - part 1 with recommendations on epidemiology, screening, diagnostics and therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022;82(2):139-180.
2. **Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al.** ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer - update 2023. *Virchows Arch* 2023;482(6):935-966.
3. **Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al.** ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer - update 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(5):649-666.
4. **Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, Centeno C, Chargari C, Felix A, et al.** ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer - update 2023. *Radiother Oncol* 2023;184:109682.
5. **Fehm T, Stübs FA, Koch MC, Mallmann P, Dannecker C, Dietl A, et al.** Diagnosis, therapy and follow-up of cervical cancer. Guideline of the DGGG, DKG and DKH (S3-level, AWMF registry no. 032/033OL, may 2021) - part 2 with recommendations on psycho-oncology, rehabilitation, follow-up, recurrence, palliative therapy and healthcare facilities. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022;82(2):181-205.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 15.01.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version\\_2/LL\\_Zervixkarzinom\\_Langversion\\_2.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Langversion_2.2.pdf).
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. 03.2022. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2021. [Zugriff: 15.01.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version\\_2/LL\\_Zervixkarzinom\\_Leitlinienreport\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf).

---

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr.: 2023-B-383

<b>Verfasser</b>	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)
Sachverständige	
Datum	12. Februar 2024

<b>Indikation</b>
Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<b>Zusammenfassung</b>
Bisheriger Standard in der Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie war die Immuntherapie mit Cemiplimab. Unklar ist derzeit, ob die Immuntherapie auch und im selben Maße nach Vortherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor wirksam ist.  Bei Kontraindikationen gegen den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird eine Monochemotherapie mit dem Ziel der Symptomlinderung empfohlen.
<b>Stand des Wissens</b>
Im Jahr 2020 erkrankten 4.640 Frauen neu an einem Zervixkarzinom. Die Inzidenz und die Zahl der Sterbefälle sinken leicht. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate lag 2020 bei 60 % [1, 2]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms beträgt aktuell 53 Jahre.

Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht die Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie. Diese sollte in Form einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie durchgeführt werden. Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Platingabe erfolgen. Bei Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollte Bevacizumab simultan, unabhängig von der Vorbehandlung mit einer Radio(-chemo)therapie, zur palliativen Erstlinientherapie Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel ergänzt werden. Bei Nachweis einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  wird die Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor empfohlen [2].

Bei Progress nach systemischer Erstlinientherapie wurde der Patientin bisher eine systemische Monotherapie angeboten [1]. Mögliche Therapieoptionen waren Nab-Paclitaxel [3], Vinorelbin [4], Ifosfamid [5], Topotecan [6], Pemetrexed [7] oder Irinotecan [8], wobei die hier erreichbaren Ansprechraten und Ansprechdauer sehr unbefriedigend sind.

Diese Empfehlungen haben sich im letzten Jahr grundlegend geändert. In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie EMPOWER-Cervical 1 wurde der Anti-PD-1-Antikörper Cemiplimab versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe getestet. Hier führte Cemiplimab zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit 12,0 vs 8,5 Monaten (HR 0,69;  $p < 0,001$ ). Bei Patientinnen mit einer PD-L1-Expression  $< 1\%$  war der Unterschied der Gesamtüberlebenszeit statistisch nicht signifikant [13], die Zulassung ist aber nicht auf Patientinnen mit PD-L1-Expression begrenzt. Cemiplimab führte in der Zulassungsstudie auch zur Steigerung der Ansprechrate (16,4 vs 6,3%), zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,75;  $p < 0,001$ ) und im Vergleich mit Chemotherapie zur Reduktion schwerer Nebenwirkungen [9]. Cemiplimab führte zur Verbesserung von verschiedenen Parametern der Lebensqualität [10].

Inzwischen wurde mit Pembrolizumab der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zugelassen, begrenzt auf Patientinnen mit positiver PD-L1-Expression (CPS  $\geq 1$ ) [12]. Wie diese Patientinnen in der Zweitlinientherapie auf eine erneute Immuncheckpoint-Inhibition ansprechen, ist aber unklar.

Bei Patientinnen mit Kontraindikationen gegen den Einsatz eines Immuncheckpoint-Inhibitors kann bei Progression der Erkrankung nach platinhaltiger Chemotherapie eine Monochemotherapie angeboten werden. Es gibt allerdings keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Overall-Survival im Vergleich zu „Best Supportive Care“ gibt. Zytostatika führen beim refraktären, rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom nach platinbasierter Vortherapie zu Remissionsraten von maximal 20% und zur Rückbildung symptomatischer Manifestationen.

Eine weitere Option für die Zweitlinien- und höhere Therapielinien ist der Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (Combined positive score (CPS)  $\geq 1$ ). Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrate unter Pembrolizumab in der Kohorte der intensiv vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monaten [12]. Die Wirksamkeit wurde durch Real-World-Daten bestätigt [13].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

*Referenzliste:*

1. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2019/2020. [RKI – Krebs in Deutschland – 2019/2020 \(krebsdaten.de\)](https://www.krebsdaten.de)
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-033OLI\\_S3\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_Zervixkarzinom\\_2021-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-05.pdf)
3. 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* 127:451-455, 2012. DOI: [10.1016/j.ygyno.2012.09.008](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.09.008).
4. 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* 92:639-643, 2004. DOI: [10.1016/j.ygyno.2003.10.045](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.10.045)
5. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD et al.: A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer* 73:1453-1455, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940301\)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x)
6. 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* 77:446-449, 2000. DOI: [10.1006/gyno.2000.5807](https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5807)
7. 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* 21:61-66, 2010. DOI: [10.1093/annonc/mdp266](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp266)
8. 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* 15:625-631, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.2.625](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.625)
9. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I et al.: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 386:544-555, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187)
10. Oaknin A, Monk BJ, Vergote I et al.: EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer. *Eur J Cancer* 174:299-309, 2022. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.03.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.016)
11. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS et al.: First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 41:5505-5511, 2023. DOI: [10.1200/JCO.23.00914](https://doi.org/10.1200/JCO.23.00914)

12. Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol* 35:4035-4041. 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.5471](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5471)
13. Choi MC, Kim Y-M, Lee J-W, et al. Real-world experience of pembrolizumab monotherapy in patients with recurrent or persistent cervical cancer: a Korean multi-center retrospective study (KGOG1041). *Cancers (Basel)* 12:3188-3188, 2020. DOI: [10.3390/cancers12113188](https://doi.org/10.3390/cancers12113188)