

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisotumab vedotin (Tivdak[®])

Genmab Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.08.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 6 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 14 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 24 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 28 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 31 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-7: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA (Beratungsanforderung 2019-B-067) (erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs, mit mind. 1 systemische Therapie) | 11 |
| Tabelle 1-8: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA (Beratungsanforderung 2023-B-383) (erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie) | 12 |
| Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse der Studie innovaTV 301 (ITT-Population) | 16 |
| Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse der Studie innovaTV 301 für Sicherheit (Safety-Population) | 17 |
| Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |
| Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 26 |
| Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 27 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 28 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 29 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|----------------|---|
| ADC | Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CPS | Combined Positive Score |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DCR | Disease control rate (Krankheitskontrollrate) |
| EORTC-QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire |
| EORTC-QLQ-CX24 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cervical Cancer Module |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | Hazard Ratio |
| ITT | Intention to treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| N | Anzahl an Patienten in der Gesamtpopulation |
| n | Anzahl an Patienten mit Ereignis/Merkmal |
| n/a | Not available (nicht verfügbar) |
| nab-Paclitaxel | Nanoparticle albumin bound Paclitaxel |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| ORR | Overall response rate (Gesamtansprechrage) |
| OS | Overall survival (Gesamtüberleben) |
| PD-1 | Programmed cell death protein-1 |
| PD-L1 | Programmed cell death ligand 1 |
| Q3W | Einmal alle drei Wochen |
| RR | Relatives Risiko |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TF | Tissue Factor (Gewebefaktor) |
| TTR | Time to response (Zeit bis zum Ansprechen) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UESI | Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse |
| UICC | Union for International Cancer Control |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------------|
| VAS | Visual Analogue Scale |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Genmab Germany GmbH |
| Anschrift: | Oskar-von-Miller-Ring 20 c/o WeWork 80333 München |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Genmab A/S |
| Anschrift: | Carl Jacobsens Vej 30 2500 Valby Denmark |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--|
| Wirkstoff: | Tisotumab vedotin |
| Handelsname: | Tivdak® |
| ATC-Code: | L01FX23 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 42774 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 19695571 |
| ICD-10-GM-Code | C53.- |
| Alpha-ID | I133673; I133671; I133115; I133115; I133654; I23916; I105360; I104502; I102266; I103096; I23917; I133674; I134750; I133656; I134033; I133112; I134749; I133655; I134812; I133653; I133675; I133672; I133116; I110395; I133658; I23846; I102157; I23847; I23845; I133676; I134752; I133660; I134034; I133113; I134748; I133659; I134813; I133657; I133677; I133679; I133117; I133662; I133923; I102267; I102269; I104503; I102090; I102268; I133678; I108631; I134751; I133664; I134035; I133114; I134747; I133663; I134814; I133661; I16815; I127395; I127396; I112792; I17012; I127397; I102158; I102159; I23128; I17011; I127398; I23132; I17014; I128973; I17010; I30750; I127399; I127400; I130410; I130411; I23129; I17013; I112025; I23131; I127401; I116427; I20284; I20285; I128974; I127402; I134811; I128972; I23130 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Tivdak® wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet. | 28.03.2025 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“.s | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| kein weiteres Anwendungsgebiet | --- |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c} |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | <i>Patientenpopulation a</i> Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie, die <i>nicht</i> mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt. | Cemiplimab |
| | <i>Patientenpopulation b</i> Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach <ul style="list-style-type: none"> einer platin-freien Erstlinienchemotherapie 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 und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt. | Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> Nab-Paclitaxel Vinorelbin Ifosfamid Topotecan Pemetrexed Irinotecan Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥ 1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b,c} |
|--|-----------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |
| b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. | | |
| c: Genmab zieht eine abweichende zVT heran, als vom G-BA festgelegt. | | |
| Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für den Wirkstoff Tisotumab vedotin fanden zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Das erste Beratungsgespräch fand am 29. Mai 2019 mit der Beratungsanforderung 2019-B-067 statt. In diesem Beratungsgespräch wurde für Tisotumab vedotin für das Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt: „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“.

Tabelle 1-7: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA (Beratungsanforderung 2019-B-067) (erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs, mit mind. 1 systemische Therapie)

| Patientenpopulation | zVT |
|--|---------------------------------------|
| Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs, die zuvor mindestens eine systemische Therapie erhalten haben. | Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes |
| Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. | |

Das zweite Beratungsgespräch fand am 14. März 2024 statt (Beratungsanforderung 2023-B-383). In diesem Beratungsgespräch wurde für Tisotumab vedotin das Anwendungsgebiet minimal angepasst „Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie“ und die in Tabelle 1-8 dargestellte zVT vom G-BA festgelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Festlegung der zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA (Beratungsanforderung 2023-B-383) (erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie)

| Patientenpopulation | | zVT |
|---|---|---|
| a) | Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten 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. | Cemiplimab |
| b) | Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach <ul style="list-style-type: none"> einer platin-freien Erstlinienchemotherapie 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. | Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> Nab-Paclitaxel Vinorelbin Ifosfamid Topotecan Pemetrexed Irinotecan Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score ≥ 1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind) |
| 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. | Best-Supportive-Care (BSC) |
| Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. | | |

Genmab stimmt nur bedingt der Festlegung der zVT seitens des G-BA zu. Die spezifizierte Einteilung der Patientenpopulation b in Bezug auf vorherige Therapien, sowie die Patientenpopulation c spiegeln aus Sicht von Genmab nicht die aktuelle Therapielandschaft wider. Nähere Erläuterungen zur Begründung der zVT-Anpassungen finden sich im nachfolgenden Abschnitt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Patientenpopulation a

Genmab folgt für das vorliegende Dossier der vom G-BA festgelegten Definition der Patientenpopulation a sowie der zVT.

Patientenpopulation b

Genmab stimmt der vom G-BA festgelegten Definition der Patientenpopulation b und dessen zVT nicht zu, jedoch folgt Genmab der zVT für dieses Dossier.

Aus Sicht von Genmab wird durch die spezifische Eingrenzung der vorherigen Therapien in Population b die aktuelle medizinische Therapielandschaft nicht korrekt dargestellt bzw. zu stark eingegrenzt. Die aktuelle Therapieentscheidung unterscheidet zwischen vorheriger PD-(L)1-Inhibitor-Gabe und keiner PD-(L)1-Inhibitor-Gabe. Eine weitere Eingrenzung, wie nach platinhaltiger Therapie, findet hier durch den G-BA nicht statt.

Es ist zudem zu erwähnen, dass auch Gemcitabin in der Versorgung der Patientinnen in Deutschland eine Rolle spielt und demnach auch in der Studie innovaTV 301 eine Therapiealternative darstellt. Gemcitabin ist ebenfalls eine zu den anderen gleichwertige Monotherapie die regelhaft verwendet wird. Aufgrund des Zulassungsstatus von Gemcitabin wurde es aber nicht in der vom G-BA festgelegten zVT für Patientenpopulation b definiert, gilt jedoch als klinisch relevante Therapieoption im Rahmen der Patientenversorgung. Als eine Option unter vielen Monotherapien sollte Gemcitabin für die Akzeptanz der Studie innovaTV 301 und der Studiendaten für die Nutzenbewertung akzeptiert werden.

Patientenpopulation c

Die Patientenpopulation c umfasst gemäß G-BA 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.

Nach Ansicht von Genmab ist Patientenpopulation c für die vorliegende Indikation von Tisotumab vedotin nicht relevant und somit zu vernachlässigen. Als Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate [ADC]) kombiniert Tisotumab vedotin die Eigenschaft von monoklonalen Antikörpern, Tumore zielgerichtet anzugreifen, mit der antitumoralen Wirkung zytotoxischer Wirkstoffe. Somit ist Tisotumab vedotin als antineoplastische Therapie einzuordnen. Patientinnen, die für eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommen, sind daher auch nicht geeignet, mit Tisotumab vedotin behandelt zu werden.

Aus Sicht von Genmab ist BSC in der vorliegenden Indikation nicht relevant und wird daher nicht als zVT herangezogen und diese Patientenpopulation nicht weiter betrachtet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Tisotumab vedotin ist gemäß Fachinformation indiziert als „Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie“.

Zum Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens von Tisotumab vedotin und zur Bestimmung seines Ausmaßes wird für die vorliegende Indikation die randomisierte, kontrollierte Phase-3-Zulassungsstudie innovaTV 301 (Evidenzstufe 1b) dargestellt. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des primären Datenschnittes vom 24.07.2023.

Population a

Für diese Patientenpopulation liegen keine Daten vor, deshalb können keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

Population b

Es wurde die Studie innovaTV 301 (Evidenzstufe 1b) identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Es wurden 253 Patientinnen in den Tisotumab vedotin-Arm und 249 Patientinnen in den Komparator-Arm randomisiert. Die ITT-Population wird supportiv für Population b dargestellt. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie innovaTV 301 wurden in Modul 4 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert.

ITT-Population der innovaTV 301 Studie (supportiv für Population b)

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 Prüfarztes in der zweiten oder dritten Therapielinie bei Patientinnen rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom vergleicht. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 entweder Tisotumab vedotin 2,0 mg/kg i. v. alle drei Wochen (Q3W) oder eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (unter der Auswahl von Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan, Pemetrexed entsprechend internationalen Behandlungsempfehlungen) zugeteilt. In

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Studie innovaTV 301 wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Alle dargestellten Endpunkte werden von Genmab als patientenrelevant angesehen.

Die Studie innovaTV 301 erlaubt einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Tisotumab vedotin. In Bezug auf relevante Patientencharakteristika der vorliegenden Indikation wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie innovaTV 301 auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Zusätzlich wird die Verabreichung von Tisotumab vedotin im Rahmen der Studie gemäß der Zulassung durchgeführt.

Die nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10) zeigen die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien. Für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse siehe Modul 4.4.2.

Die Ergebnisse der Studie innovaTV 301 zeigen sowohl statistisch signifikante als auch klinisch relevante Vorteile von Tisotumab vedotin gegenüber Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse der Studie innovaTV 301 (ITT-Population)

| Endpunkt | Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie n/N (%) Median [95 %-KI] (Monate) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | 123/253 (49 %) vs. 140/249 (56 %) 11,47 [9,758; 14,949] vs. 9,49 [7,918; 10,743] HR: 0,70 [0,543; 0,890], p = 0,0039 | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Morbidität | | |
| Zeit bis zur Progression oder bis zum Tod (gemäß Prüfarzt) | | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Progressionsfreies Überleben | 198/253 (78 %) vs. 194/249 (78 %) 4,24 [3,975; 4,402] vs. 2,86 [2,628; 3,055] HR: 0,67 [0,545; 0,819], p = 0,0001 | |
| Ansprechen | | |
| Gesamtansprechrates (ORR) | 45/253 (18 %) vs. 13/249 (5 %) n/a RR: 3,41 [1,892; 6,150], p < 0,0001 | |
| Krankheitskontrollrate (DCR) | 192/253 (76 %) vs. 145/249 (58 %) n/a RR: 1,31 [1,152; 1,482] p < 0,0001 | |
| Zeit bis zum Ansprechen (TTR) | 45/253 (18 %) vs. 13/249 (5 %) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 3,12 [1,679; 5,798], p = 0,0001 | |
| Patientenberichtete Endpunkte: Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung | | |
| EQ-5D VAS (um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline) | Rücklaufquote unter 70 % | |
| EORTC QLQ-C30 (um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline) | Rücklaufquote unter 70 % | |
| EORTC-QLQ-CX24 (um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline) | Rücklaufquote unter 70 % | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Patientenberichtete Endpunkte: Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung | | Zusatznutzen nicht belegt |
| EORTC QLQ-C30 (um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline) | Rücklaufquote unter 70 % | |
| EORTC-QLQ-CX24 (um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline) | Rücklaufquote unter 70 % | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie n/N (%) Median [95 %-KI] (Monate) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|-----------------------------|
| Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. | | |

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse der Studie innovaTV 301 für Sicherheit (Safety-Population)

| Endpunkt | Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie n/N (%) Median [95 %-KI] (Monate) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| Sicherheit | | |
| Unerwünschte Ereignisse | | Anhaltspunkt für einen nicht- quantifizierbaren Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten UE | 246/250 (98 %) vs. 237/239 (99 %) 0,57 [0,429; 0,714] vs. 0,71 [0,571; 0,857] HR: 1,02 [0,852; 1,227], p = 0,8108 | |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3) ¹ | | |
| Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) | 130/250 (52 %) vs. 149/239 (62 %) 27,29 [19,714; NA] vs. 6,29 [4,143; 12,143] HR: 0,67 [0,530; 0,854], p = 0,0011 | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | | |
| Zeit bis zum ersten SUE | 82/250 (33 %) vs. 94/239 (39 %) NA [NA; NA] vs. 78,14 [57,429; NA] HR: 0,76 [0,563; 1,023], p = 0,0695 | |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | |
| Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE | 37/250 (15 %) vs. 9/239 (4 %) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 3,60 [1,735; 7,483], p = 0,0001 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie n/N (%) Median [95 %-KI] (Monate) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|-----------------------------|
| <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Augenerkrankungen</i> | | |
| Zeit bis zum ersten UESI "Augenerkrankungen" | 132/250 (53 %) vs. 15/239 (6 %) 12,86 [9,571; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 11,98 [7,005; 20,498], p < 0,0001 | |
| Zeit bis zum ersten nicht schweren UESI "Augenerkrankungen" (CTCAE Grad 1 – 2) | 132/250 (53 %) vs. 15/239 (6 %) 12,86 [9,571; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 11,98 [7,005; 20,498], p < 0,0001 | |
| Zeit bis zum ersten schweren UESI "Augenerkrankungen" (CTCAE Grad ≥ 3) | 10/250 (4 %) vs. 0/239 (0 %) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: NA [NA; NA], NA | |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Augenerkrankungen" | 2/250 (1 %) vs. 0/239 (0 %) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: NA [NA; NA], NA | |
| <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Periphere Neuropathie</i> | | |
| Zeit bis zum ersten UESI "Periphere Neuropathie" | 96/250 (38 %) vs. 10/239 (4 %) NA [40,286; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 10,29 [5,361; 19,757], p < 0,0001 | |
| Zeit bis zum ersten nicht schweren UESI "Periphere Neuropathie" (CTCAE Grad 1 – 2) | 94/250 (38 %) vs. 9/239 (4 %) NA [40,286; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 11,14 [5,616; 22,090], p < 0,0001 | |
| Zeit bis zum ersten schweren UESI "Periphere Neuropathie" (CTCAE Grad ≥ 3) | 14/250 (6 %) vs. 1/239 (0,4 %) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 11,36 [1,490; 86,574], p = 0,0010 | |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Periphere Neuropathie" | 3/250 (1 %) vs. 0/239 (0 %) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: NA [NA; NA], NA | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Tisotumab vedotin vs. Chemotherapie n/N (%) Median [95 %-KI] (Monate) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|-----------------------------|
| <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Blutungen</i> | | |
| Zeit bis zum ersten UESI "Blutung" | 105/250 (42 %) vs. 34/239 (14 %) NA [33,429; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 3,38 [2,295; 4,986], p < 0,0001 | |
| Zeit bis zum ersten nicht schweren UESI "Blutung" (CTCAE Grad 1 – 2) | 100/250 (40 %) vs. 28/239 (12 %) NA [45,429; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 3,91 [2,566; 5,947], p < 0,0001 | |
| Zeit bis zum ersten schweren UESI "Blutung" (CTCAE Grad ≥ 3) | 6/250 (2 %) vs. 7/239 (3 %) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 0,73 [0,245; 2,186], p = 0,5750 | |
| Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI "Blutung" | 6/250 (2 %) vs. 9/239 (4 %) NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA] HR: 0,56 [0,199; 1,578], p = 0,2666 | |
| 1: UE nach Schweregrad „mild“ (Grad 1), „moderat“ (Grad 2) werden in Anhang 4-G dargestellt. Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. | | |

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | <i>Patientenpopulation a</i> Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie, die <i>nicht</i> mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt. | Nein |
| | <i>Patientenpopulation b</i> Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach <ul style="list-style-type: none"> einer platin-freien Erstlinienchemotherapie 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 und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt. | Ja (Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**Zusatznutzen**

Die Ergebnisse der Studie innovaTV 301 zeigen sowohl statistisch signifikante als auch klinisch relevante Vorteile von Tisotumab vedotin gegenüber Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie.

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil für Tisotumab vedotin im Vergleich zu Chemotherapie. Eine Behandlung mit Tisotumab vedotin reduzierte das Sterberisiko im Vergleich zum Kontrollarm um 30 % (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,543; 0,890]; $p = 0,0039$). Die mediane OS-Zeit betrug 11,5 Monate im Tisotumab vedotin-Arm und 9,5 Monate im Chemotherapie-Arm.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität

Auch beim Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tisotumab vedotin. Bei Patientinnen, die Tisotumab vedotin erhielten, zeigte sich eine Verringerung des Progressionsrisikos und des Sterberisiko um 33 % verglichen mit Patientinnen, die mit Chemotherapie behandelt wurden (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,545; 0,819]; $p = 0,0001$). Dies entspricht einer klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die mediane Zeit zur Progression oder Tod betrug 4,24 Monate im Tisotumab vedotin-Arm und 2,86 Monate im Chemotherapie-Arm.

Die positiven Ergebnisse übertragen sich auch im Therapieansprechen. Beim Ansprechen auf die Therapie (Gesamtansprechrates [ORR]) und bei der Krankheitskontrollrate (DCR) ist Tisotumab vedotin der Chemotherapie statistisch signifikant überlegen. Die ORR war im Tisotumab vedotin-Arm signifikant höher (18 %) als im Chemotherapie-Arm (5 %) (Relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 3,41 [1,892; 6,150]; $p < 0,0001$) und auch die DCR zeigte statistisch signifikante Vorteil bei der Behandlung mit Tisotumab vedotin (RR [95 %-KI]: 1,31 [1,152; 1,482]; $p < 0,0001$). Ebenso zeigt sich bei Patientinnen, die mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Zeit bis zum objektiven

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ansprechen (TTR) gegenüber Patientinnen im Chemotherapie-Arm, ein objektives Ansprechen wurde mehr als zweimal schneller unter Behandlung mit Tisotumab vedotin erreicht als bei Patientinnen im Chemotherapie-Arm (HR [95 %-KI]: 3,12 [1,679; 5,798]; $p = 0,0001$).

Für die patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS und Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-CX24 kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden, da die Rücklaufquoten unter 70 % liegen.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich insgesamt ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die patientenberichteten Endpunkte Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC-QLQ-CX24 darf auf Grundlage der IQWiG-Methoden für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet werden, da die Rücklaufquoten in dem Chemotherapie-Arm bereits zu Zyklus 2 unter 70 % liegen. Allerdings zeigt der deskriptive Vergleich, dass Tisotumab vedotin die Lebensqualität der Patientinnen bis zum fünften Behandlungszyklus erhalten kann (siehe Modul 4).

Sicherheit

In der Studie innovaTV 301 traten bei nahezu allen Patientinnen im Tisotumab vedotin- und Chemotherapie-Arm ein UE auf (246 Patientinnen [98 %] versus 237 Patientinnen [99 %]). Die meisten Ereignisse waren mild (CTCAE Grad 1) oder moderat (CTCAE Grad 2) und die mediane Zeit bis zum ersten UE betrug im Tisotumab vedotin-Arm 0,57 Wochen und im Chemotherapie-Arm 0,71 Wochen (HR [95 %-KI]: 1,02 [0,852; 1,227]; $p = 0,8108$).

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte Tisotumab vedotin einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil: (130 Patientinnen (52 %) versus 149 Patientinnen (62 %)). Die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE betrug im Tisotumab vedotin-Arm 27,29 Wochen und im Chemotherapie-Arm 6,29 Wochen (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,530; 0,854]; $p = 0,0011$).

Für den Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Patienten im Tisotumab vedotin-Arm hatten eine längere Therapiedauer und somit statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche als im Chemotherapie-Arm (15 % im Tisotumab vedotin-Arm und 4 % im Kontroll-Arm, HR [95 %-KI]: 3,60 [1,735; 7,483]; $p = 0,0001$).

Die Behandlung mit Tisotumab vedotin führte zu ADC-spezifischen Nebenwirkungen von besonderem Interesse (UESI): okulare Toxizitäten, periphere Neuropathien und Blutungen traten statistisch signifikant häufiger auf. Die Mehrheit dieser Ereignisse war jedoch mild bis moderat und gut behandelbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl Vorteile, als auch Nachteile für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für Tisotumab Vedotin versus Chemotherapie woraus sich in der Gesamtschau ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen ableitet.

Fazit

Tisotumab vedotin ist das erste gegen Gewebefaktor (Tissue Factor [TF]) gerichtete ADC und durch den neuen Wirkmechanismus ist es mit dem Einsatz von Tisotumab vedotin unabhängig von erhaltenen Vortherapien möglich, Patientinnen mit rezidiertem oder metastasierten Zervixkarzinom in der Zweitlinientherapie oder in den nachfolgenden Therapielinien zu versorgen, die durch die bisherigen Therapieoptionen nicht oder nur unzureichend versorgt werden konnten.

In der Gesamtschau zeigt sich für Tisotumab vedotin für Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Tisotumab vedotin deckt in dieser stark vorbehandelten Population von Patientinnen, in der es keine wirksame Behandlungsoptionen gibt, diese Versorgungslücke und den therapeutischen Bedarf.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tisotumab vedotin sind erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie. Die Patientinnen in der vorliegenden Indikation sind relativ jung (im Median 53 Jahre) und bereits mehrfach in der nicht-rezidierten und rezidivierter oder metastasierter Erkrankung vorbehandelt.

Sie haben eine erhebliche Krankheitslast, sowie eine besonders schlechte Prognose und nur noch palliative Therapieoptionen ohne Überlebensvorteil. Das Gesamtüberleben ist für diese Patientinnen sehr niedrig und liegt zwischen 18 % bis 21 % nach 5 Jahren (Union for International Cancer Control [UICC]-Stadium IV).

Die palliative Therapie zielt auf die Verlängerung der Überlebenszeit, Reduktion tumorbedingter Symptome, Verbesserung der Lebensqualität bei guter Verträglichkeit ab.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

In der vorliegenden Indikation sind die Patientinnen bereits intensiv vorthapiert und haben dennoch eine fortschreitende rezidierte und/oder metastasierte Erkrankung ohne weitere wirksame und zielgerichtete Therapieoptionen.

Tisotumab vedotin ist das erste gegen den TF gerichtete ADC, das statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen des Überlebens und des Tumoransprechens im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes als Zweit- oder Drittlinientherapie in einer breiten, stark vorbehandelten Population von Patientinnen mit rezidivierendem oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

metastasiertem Gebärmutterhalskrebs zeigt. Durch den neuen, gegen TF-gerichteten Wirkmechanismus haben diese Patientinnen einen Überlebensvorteil und die Möglichkeit versorgt zu werden, wo sie durch die bisherigen Therapieoptionen nicht oder nur unzureichend versorgt werden konnten.

Therapeutischer Bedarf im rezidivieren und/oder metastasierten Zervixkarzinom

In den letzten fünf Jahren hat sich die Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms durch die Einführung von Immuntherapien gewandelt. Es stehen nun systemische Therapien zur Verfügung, deren Einsatz von Biomarkern wie dem PD-(L)1-Status abhängen. Jedoch sind nicht alle Patientinnen für die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab geeignet. Grund dafür kann u.a. die fehlende PD-(L)-1-Expression oder aber auch Komorbiditäten sein. Mit der Einführung von Cemiplimab gibt es in der Zweitlinientherapie eine neue Option, die jedoch nur bei Patientinnen eingesetzt wird, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben. Dennoch schreitet bei etwa 69,7 % der Patientinnen die Erkrankung auch nach Cemiplimab-Therapie weiter fort.

In der Zweitlinientherapie gibt es aktuell keinen einheitlichen Behandlungsstandard, abgesehen von Cemiplimab oder Pembrolizumab für Patientinnen, die vorher keine Immuntherapie erhalten haben. Für Patientinnen nach Erstlinientherapie mit Pembrolizumab, Patientinnen in der Drittlinientherapie oder in späteren Therapielinien gibt es keine empfohlenen Standardtherapien in der S3-Leitlinie. Die Behandlungsoptionen beschränken sich hier gemäß nationalen und internationalen Leitlinien auf eine Auswahl an patientenindividuellen Chemotherapien, wie Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Gemcitabin. Somit stellen nicht explizit zugelassene Chemotherapien die Versorgungsrealität für Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom dar. Die Wirksamkeit der Chemotherapien bei der Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms ist begrenzt und es gibt keine signifikanten Vorteile im Gesamtüberleben gegeneinander.

Trotz der jüngsten Fortschritte bei Behandlung von rezidiertem oder metastasierten Zervixkarzinom ab der zweiten Therapielinie besteht nach wie vor ein erheblicher Bedarf an wirksamen und dauerhaften Therapien, die das Überleben verlängern und die Krankheitslast reduzieren. Patientinnen mit Behandlung durch eine Immuntherapie in der Erst- oder Zweitlinie haben außer wenig wirksamen Chemotherapien keine weiteren Therapieoptionen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tisotumab vedotin

Das ADC Tisotumab vedotin kann unabhängig des PD-(L)-1-Expressionsstatus und vorherigen Therapielinien eingesetzt werden. Tisotumab vedotin stellt dadurch eine Therapieoption für Patientinnen, die während oder nach einer Immuntherapie ein Rezidiv erleiden und die somit nicht erneut mit Immuntherapien behandelt werden können, oder die PD-(L)1-negativ sind und somit nicht für eine Immuntherapie in Frage kommen. Tisotumab vedotin adressiert die dargestellten Versorgungslücken und deckt den therapeutischen Bedarf und zeigt gleichzeitig einen Überlebensvorteil, als auch ein sehr gutes Gesamtansprechen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Therapie mit Tisotumab vedotin wird auch bereits in der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) als bevorzugte Therapieoption für die Behandlung von rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie, unabhängig vom Biomarker-Status, empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie | 413 – 974 Patientinnen |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|---|--|--|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | <i>Patientenpopulation a</i> Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platin-basierten Erstlinienchemotherapie, die <i>nicht</i> mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt. | <i>Patientenpopulation a und b</i> Tivdak [®] wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet. | n/a* | 413 – 974 Patientinnen |
| | <i>Patientenpopulation b</i> Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach <ul style="list-style-type: none">einer platin-freien Erstlinienchemotherapie 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 und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt. | | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen | |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Eine Ableitung zum Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht möglich

Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Patientenpopulation a und b Tivdak® wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet. | 152.622,98 € |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | <i>Population a</i> Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie, die <i>nicht</i> mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt. | Cemiplimab | Pop. a | 72.809,60 € |
| | <i>Population b</i> Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinfreien Erstlinienchemotherapie 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 und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage | Ifosfamid (21-Tage-Zyklus) | Pop. b | 18.991,26 € – 22.534,84 € |
| | | Ifosfamid (28-Tage-Zyklus) | | 25.419,07 € – 30.162,01 € |
| | | Irinotecan | Pop. b | 31.695,04 € |
| | | nab-Paclitaxel | Pop. b | 69.506,91 € |
| | | Pembrolizumab | Pop. b | 83.358,78 € |
| | | Pemetrexed | Pop. b | 20.003,15 € – 20.041,11 € |
| | | Topotecan | Pop. b | 28.755,24 € |
| | | Vinorelbin | Pop. b | 10.032,15 € |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|-----------------|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | kommt. | | | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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

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