

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisotumab vedotin (Tivdak®)

Genmab Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 28.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Strukturformel von Tisotumab vedotin	7
Abbildung 2-2: Darstellung des Wirkmechanismus von Tisotumab vedotin	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody-drug conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity (Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität)
ADCP	Antibody-dependent cellular phagocytosis (antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose)
APC	Antigen-presenting cell (antigen-präsentierende Zelle)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHO	Chinese Hamster Ovary (Ovarien des Chinesischen Zwerghamsters)
FVIIa	Aktivierter Faktor VII
ICD	Immunogenic cell death (immunogener Zelltod)
Ig	Immunglobulin
mAb	Monoclonal antibody (monoklonaler Antikörper)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PABC	p-Aminobenzylcarbamid
PI3K	Phosphoinosit 3-Kinase
PZN	Pharmazentralnummer
TF	Tissue Factor (Gewebefaktor)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tisotumab vedotin
Handelsname:	Tivdak®
ATC-Code:	L01FX23

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19695571	EU/1/25/1911/001	40 mg	1 Stück

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tisotumab vedotin (Tivdak®) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody-drug conjugate [ADC]) bestehend aus einem monoklonalen Antikörper, der spezifisch gegen Gewebefaktor (Tissue Factor [TF]) gerichtet ist, und dem Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE) [1; 2]. Beim TF handelt es sich um ein Transmembranprotein, das im menschlichen Körper hauptsächlich die extrinsische Blutgerinnungskaskade einleitet [1; 3] und in einer Vielzahl von Organen exprimiert wird, darunter Gehirn, Herz, Darm, Niere, Lunge, Plazenta, Gebärmutter und Hoden [2]. Hier findet sich der TF unter physiologischen Bedingungen in den Zellen der subendothelialen Gefäßwand [2] und nicht in der extrazellulären Matrix und hat somit keinen direkten Kontakt mit dem Blut [4]. Tritt eine Verletzung an der Gefäßwand auf, kommt der membrangebundene TF im Organgewebe mit dem frei zirkulierenden aktivierten Faktor VII (FVIIa) in Kontakt und die Blutgerinnung wird aktiviert [2]. Zusätzlich wird durch den an der Zellmembran gebildeten Komplex aus TF und FVIIa über eine Aktivierung des Protease-aktivierten Rezeptors 2 (PAR-2) eine intrazelluläre Signalkaskade gestartet, was zur Produktion von proangiogenen Faktoren, Zytokinen und Adhäsionsmolekülen führt [2].

Durch verschiedene onkogene Ereignisse, wie beispielsweise die konstitutive Aktivierung der Signalwege der Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK) und Phosphoinosit 3-Kinase (PI3K), den Übergang von Epithel zu Mesenchym, die Hypoxie-induzierte Signalübertragung und den Verlust von Tumorsuppressorgenen, wird in soliden Tumoren und deren Gefäßsystem TF verstärkt exprimiert [2; 3]. Infolgedessen ist TF auch in zahlreichen soliden Tumoren, z. B. Bauchspeicheldrüsen-, Lungen-, Gebärmutterhals-, Prostata-, Blasen-, Eierstock-, Brust- und Dickdarmkrebs zu finden [2]. Es wird angenommen, dass durch TF bei Tumorzellen sowohl seine gerinnungsfördernden Eigenschaften als auch die TF:FVIIa-vermittelte intrazelluläre Signalübertragung dazu beiträgt, dass die Erkrankung weiter fortschreitet [2]. Tumore nutzen diesen intrazellulären Signalweg, um das Überleben der malignen Zellen, das Tumorwachstum, die Angiogenese und die Metastasierung zu fördern [1; 3; 5]. Die Expressionsniveaus von TF konnten bei mehreren soliden Tumorarten mit schlechten klinischen Ergebnissen und einem höheren Metastasierungspotenzial in Verbindung gebracht werden [2; 3].

Durch das Binden von zielgerichteten monoklonalen Antikörpern an TF wird das Tumorwachstum, die Tumor-assoziierte Angiogenese und das Potential zur Metastasierung des Tumors reduziert. Dabei haben diese TF-spezifischen Antikörper nur einen minimalen Einfluss

auf die Blutgerinnung, wodurch ein spezifisches Targeting von Gewebefaktor-positiven Tumoren ermöglicht wird [2].

Aufbau und Wirkmechanismus von Tisotumab vedotin

Das ADC Tisotumab vedotin besteht aus einem humanen anti-TF Immunglobulin (Ig) G1-kappa Antikörper, der durch einen proteolytisch spaltbaren Peptid-Linker, bestehend aus einer Valin-Citrullin-Struktur, mit MMAE verbunden ist [1; 2; 6]. Durch ADC-Wirkstoffe, wie Tisotumab vedotin, wird die Eigenschaft von monoklonalen Antikörpern, Tumore zielgerichtet anzugreifen, mit der antitumoralen Wirkung zytotoxischer Wirkstoffe kombiniert [2]. Der Antikörperteil von Tisotumab vedotin wird in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary [CHO]-Zellen) hergestellt, der Peptid-Linker sowie MMAE werden durch chemische Synthese produziert. Jedes Molekül des monoklonalen Antikörpers ist durchschnittlich mit 4 Molekülen MMAE verbunden [6]. In Abbildung 2-1 ist die Strukturformel von Tisotumab vedotin dargestellt.

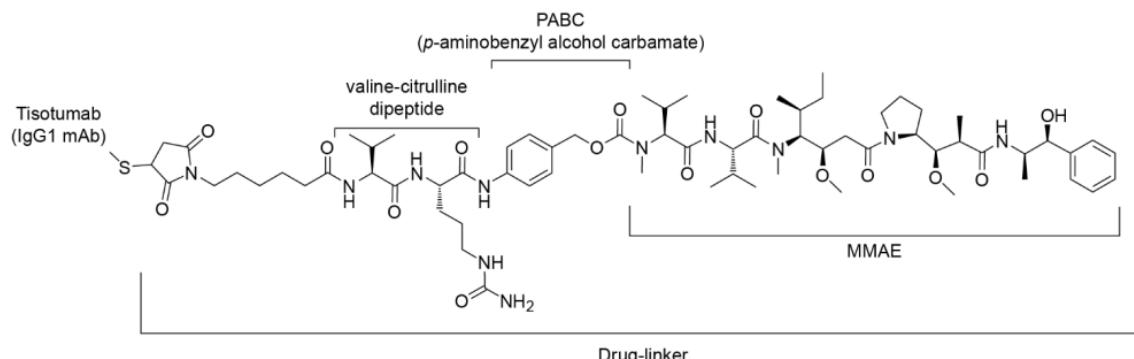


Abbildung 2-1: Strukturformel von Tisotumab vedotin

Quelle: [6]

Tisotumab vedotin bindet an TF-exprimierende Tumorzellen, der sich bildende Komplex aus ADC und TF wird internalisiert und zum Lysosom transportiert, wo über eine proteolytische Spaltung intrazellulär MMAE freigesetzt wird [7]. Das hochpotente Zytostatikum MMAE bindet bei sich teilenden Zellen an Tubulin, was zur Folge hat, dass die Polymerisation der Mikrotubuli gestört wird, der Zellteilungszyklus zum Erliegen kommt und letztlich zur Apoptose der Zelle führt. Das Zytostatikum zeigt noch eine zusätzliche Zytotoxizität: MMAE diffundiert in die Mikroumgebung des Tumors, wo es benachbarte, sich teilende Zellen abtöten kann (Bystander-Killing) [7]. Tisotumab vedotin bindet auch an benachbarte natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Antigen-präsentierende Zellen (antigen-presenting cell [APC]), wodurch zusätzlich eine Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity [ADCC]) entsteht sowie eine Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (antibody-dependent cellular phagocytosis [ADCP]) eingeleitet wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass MMAE-basierte ADC den immunogenen Zelltod (ICD) induzieren, der die angeborene und adaptive Immunantwort auf Tumorantigene aktivieren kann [1; 7].

Somit ist der Wirkmechanismus von Tisotumab vedotin gekennzeichnet durch eine Anti-Tumor-Aktivität aufgrund direkter Zytotoxizität, Bystander-Killing benachbarter Krebszellen und immunmodulatorische Aktivität [7] (siehe Abbildung 2-2).

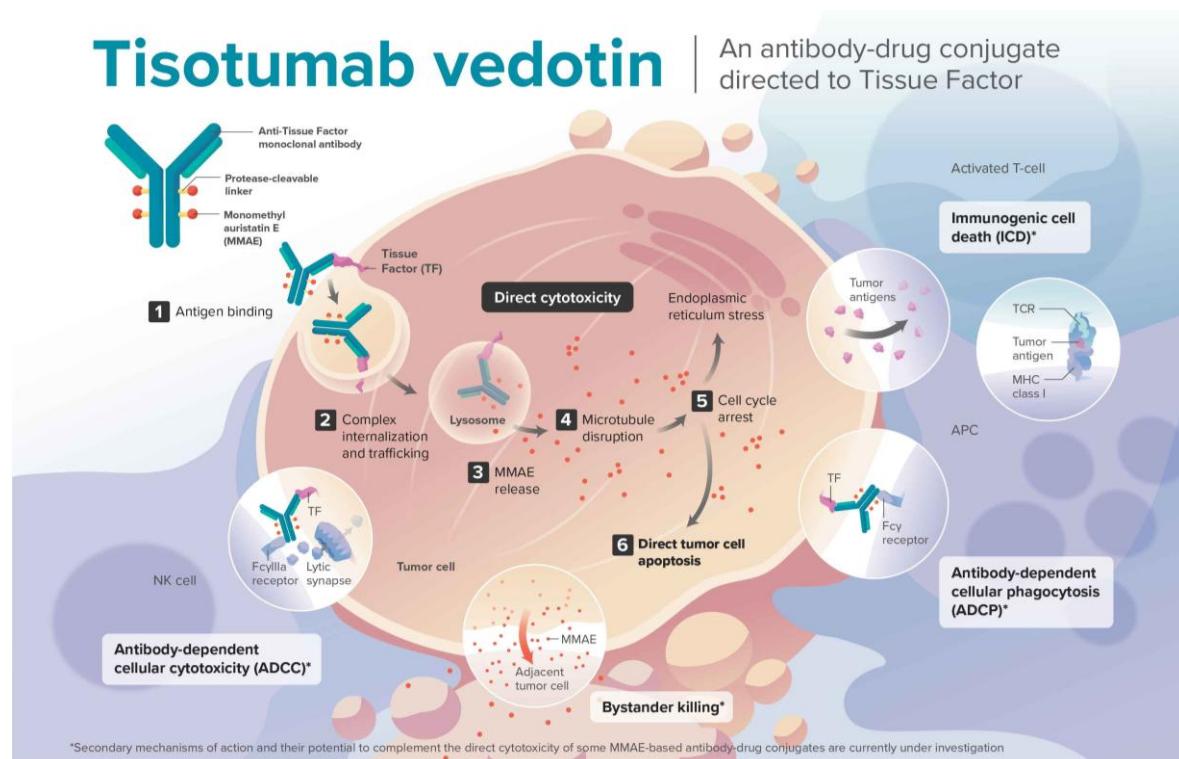


Abbildung 2-2: Darstellung des Wirkmechanismus von Tisotumab vedotin

Quelle: [8]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	28.03.2025	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die oben genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Tivdak® [9].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Allgemeine und administrative Informationen zum Arzneimittel, die Beschreibung des Anwendungsgebietes und die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Fachinformation von Tisotumab vedotin [9] sowie publizierter Fachliteratur entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Yonemori, K., Kuboki, Y., Hasegawa, K., Iwata, T., Kato, H., Takehara, K., Hirashima, Y., Kato, H., Passey, C., Buchbjerg, J. K., Harris, J. R., Andreassen, C. M., Nicacio, L., Soumaoro, I. & Fujiwara, K. 2022. Tisotumab vedotin in Japanese patients with recurrent/metastatic cervical cancer: Results from the innovaTV 206 study. *Cancer science*, 113, 2788–97.
2. 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.
3. De Bono, J. S., Concin, N., Hong, D. S., Thistlethwaite, F. C., Machiels, J.-P., Arkenau, H.-T., Plummer, R., Jones, R. H., Nielsen, D. & Windfeld, K. 2019. Tisotumab vedotin in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*, 20, 383–93.

4. Drake, T. A., Morrissey, J. & Edgington, T. 1989. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *The American journal of pathology*, 134, 1087.
5. Kasthuri, R. S., Taubman, M. B. & Mackman, N. 2009. Role of tissue factor in cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 4834–8.
6. Food and Drug Administration (FDA) 2024. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TIVDAK® (tisotumab vedotin-tftv) for injection, for intravenous use - Revised: 04/2024.
7. Gennigens, C., Jerusalem, G., Lapaille, L., De Cuypere, M., Streel, S., Kridelka, F. & Ray-Coquard, I. 2022. Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments. *ESMO open*, 7, 100579.
8. Seagen 2020. Mechanism of action of Tisotumab vedotin.
9. Genmab A/S 2025. Fachinformation Tisotumab vedotin - Tivdak® 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand: Juni 2025.