

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tisotumab vedotin (Tivdak®)*

Genmab Germany GmbH

### **Modul 3 A**

*Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit  
rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und  
Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V**

Stand: 28.08.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	80
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	81
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	85
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	87

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie) .....	11
Tabelle 3-2: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA (Beratungsanforderung 2023-B-383) (erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer systemischen Therapie) .....	13
Tabelle 3-3: FIGO-Stadieneinteilung von Zervixkarzinomen .....	19
Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung von Zervixkarzinomen .....	20
Tabelle 3-5: Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland .....	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation von Tisotumab vedotin (Tivdak®) in der Indikation rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom .....	31
Tabelle 3-8: Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V in der Indikation Zervixkarzinom .....	32
Tabelle 3-9: Prognose der Zielpopulation von Tisotumab vedotin für die Jahre 2026 – 2030 .....	33
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	34
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	56
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	58
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	60
Tabelle 3-18: Ablauf der Dosisreduktion .....	65
Tabelle 3-19: Dosisanpassungen .....	66
Tabelle 3-20: Nebenwirkungen .....	73

Tabelle 3-21: Zusammenfassungstabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominderungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken .....	78
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	81
Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	86

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
µg	Mikrogramm
ADC	Antibody-drug conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWK	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
BSC	Best-Supportive-Care
CPS	Combined Positive Score
CrCl	Kreatininclearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EK	Expertenkonsens
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HPV	Humane Papillomviren
i. v.	Intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (internationale Einheit)
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
n/a	Not available (nicht verfügbar)
nab Paclitaxel	Nanoparticle albumin bound Paclitaxel

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
P-gp	P-Glykoprotein
Pop.	Population
PZN	Pharmazentralnummer
R	Residual
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SCC	Squamous cell carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
STIKO	Ständige Impfkommission
TF	Tissue Factor (Gewebefaktor)
TNM	Tumor / Node / Metastasis (Primärtumor / regionäre Lymphknoten / Fernmetastasen)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper limit of normal
US	United States
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Tisotumab vedotin wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet [1].

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Sicht von Gen Mab kann das vorliegende Anwendungsgebiet in zwei Teilanwendungsgebiete und damit verbunden in zwei Patientenpopulationen unterteilt werden (siehe Tabelle 3-1). Für die Einteilung der Patientenpopulationen werden die bereits verabreichten Therapien und die Eignung der Patientinnen für weitere Therapien beurteilt und jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zugeordnet.

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie (erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter 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"> <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> aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt.	Individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie 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 (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS-Score <math>\geq 1</math>] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind)</li> </ul>
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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 bestimmt: „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“.

Tabelle 3-1: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA (Beratungsanforderung 2019-B-067) (erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs, mit mind. 1 systemischen 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. Quelle: [2]	

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 3-2 dargestellte zVT vom G-BA festgelegt [3].

Tabelle 3-2: 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"> <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> 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"> <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 1</math>] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind)</li> </ul>
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. Quelle: [3]		

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*

*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 [4-6] und demnach auch in der Studie innovaTV 301 eine Therapiealternative darstellt. Gemcitabin ist eine zu den anderen genannten Monochemotherapien gleichwertige, regelhaft verwendete Monochemotherapie, die in der Behandlung der Patienten auch verwendet wird. Aufgrund des Zulassungsstatus von Gemcitabin wird es aber nicht als Teil der vom G-BA definierten Patientenpopulation b eingebunden, jedoch als klinisch relevante Therapieoption im Rahmen der Patientenversorgung. Als eine Option unter vielen Monochemotherapien, sollte Gemcitabin für die Akzeptanz der Studie innovaTV 301 und der Studiendaten akzeptiert werden.

**Patientenpopulation c**

Die Patientenpopulation c umfasst gemäß der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA 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 [3].

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 [7]. 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.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Erstellung des Abschnittes 3.1 wurde die Indikation von Tisotumab vedotin der Fachinformation entnommen, die Angaben zur Festlegung der zVT stammen aus den Niederschriften der Beratungen durch den G-BA sowie aus Leitlinien und publizierter Fachliteratur.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Genmab A/S 2025. Fachinformation Tisotumab vedotin Tivdak® 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 06/2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-067 Tisotumab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs, die zuvor mindestens eine systemische Therapie erhalten haben.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-383 Tisotumab Vedotin zur zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom.
4. CCC München– Comprehensive Cancer Center 2022. Zervixkarzinom: Standard Operating Procedure (SOP), Behandlungskonzept Version 6.0.
5. LMU Klinikum - Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner & Zusammenstellung: Fabian Trillsch) 2025. Entscheidungswege LMU-Strategie Erstdiagnose Zervixkarzinom und Systemtherapie Zervixkarzinom.
6. Tumorzentrum München 2024. Manual Zervix-, Vulva- und Vaginalkarzinome. *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.*
7. 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.



### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Einleitung

Das Zervixkarzinom ist mit 6,5 % der neu aufgetretenen Malignome und geschätzt 604.000 Neuerkrankungen im Jahr 2020 weltweit die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen und hat die vierthöchste Sterblichkeitsrate unter den Krebserkrankungen bei Frauen [1]. In Deutschland war das Zervixkarzinom im Jahr 2020 mit 2 % der neu aufgetretenen Krebsfälle bei Frauen das zwölft häufigste Karzinom [2].

Die Indikation rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom bezieht sich auf einen Anteil von Patientinnen mit Zervixkarzinom, bei denen entweder eine Fernmetastasierung diagnostiziert wurde (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO]-Stadium IVB) oder bei denen ursprünglich ein Zervixkarzinom im Frühstadium (FIGO-Stadium I-III) oder im FIGO-Stadium IVA diagnostiziert wurde und die nach einer Erstbehandlung mit kurativer Absicht ein Krankheitsrezidiv erlitten haben [3]. Patientinnen mit dieser Untergruppe an Zervixkarzinomen haben eine erhebliche Krankheitslast und ihre Prognose ist besonders schlecht. Beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom ist keine Heilung möglich, nur eine palliative Therapie, und das Gesamtüberleben ist für diese Patienten sehr niedrig (18 % bis 21 % nach 5 Jahren für Patientinnen mit Union for International Cancer Control [UICC]-Stadium IV) [2; 3]. Mit einem medianen Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von 53 Jahren [2], sind im Vergleich zu anderen Krebsarten bei Frauen, wie Brust- oder Eierstockkrebs, vor allem jüngere Patientinnen betroffen [4-7], die sich in Bezug auf Familie und Karriere mit in der produktivsten Zeit ihres Lebens befinden.

#### Klinische Aspekte

##### *Pathogenese von Zervixkarzinomen*

Zervixkarzinome entstehen, wenn abnormale Zellen, die den Gebärmutterhals oder den untersten Teil der Gebärmutter, der mit der Vagina verbunden ist, auskleiden, unkontrolliert wachsen. Der Gebärmutterhals ist von zwei Arten von Zellen bedeckt: Plattenepithelzellen in der äußeren Schicht des Gebärmutterhalses (Ektozervix) und Drüsenzellen im Gebärmutterhalskanal (Endozervix). Der Bereich, an dem ektozervikales und endozervikales Epithel aufeinandertreffen, wird als Übergangzone oder Junktionszone bezeichnet. Hier entstehen im Allgemeinen Zervixkarzinome [8; 9].

Obwohl die genauen Ursachen für die Entstehung eines Zervixkarzinoms noch nicht vollständig verstanden sind und wahrscheinlich verschiedene Faktoren zusammenkommen, wird als ein Hauptrisikofaktor eine Infektion mit humanen Papilloma-Viren (HPV) angenommen [3]. Dabei ist das Zervixkarzinom eine seltene, langfristige Folge einer persistierenden Infektion des unteren Genitaltrakts durch einen der etwa 15 Hochrisiko-Typen des HPV [10], hauptsächlich HPV-Typ 16 und Typ 18 [3]. Obwohl die meisten Frauen im Laufe ihres Lebens mindestens einen Hochrisiko-HPV-Typ erwerben, wird nur ein Zehntel der Infektionen persistent, was zur Entwicklung von Krebsvorstufen führt [1; 9; 11]. Von den Frauen, die mit Papillomaviren infiziert sind, bekommen ca. 3 % ein Zervixkarzinom [3]. Die Impfung gegen HPV wird als eine vorteilhafte, effektive und nachhaltige Intervention zur Reduktion der Inzidenz sowie der Krankheitslast von HPV-assoziierten Neoplasien betrachtet [12] und von den Fachgesellschaften als Primärprävention des Zervixkarzinoms angesehen [3].

Zu den weiteren Risikofaktoren für ein Zervixkarzinom gehören neben einer HPV-Infektion einige sexuell übertragbare Infektionen (Humanes Immundefizienz-Virus, Chlamydia trachomatis und weitere), ein geschwächtes Immunsystem, Rauchen, eine höhere Anzahl von Geburten, die langfristige Einnahme oraler Kontrazeptiva und das Fehlen regelmäßiger Gebärmutterhalsuntersuchungen [1; 3; 9; 11].

### ***Krankheitsprogression bei Zervixkarzinomen***

Beim rezidierten Zervixkarzinom handelt es sich um Karzinome des Gebärmutterhalses, die im FIGO-Stadium I bis Stadium IVA diagnostiziert wurden und die nach einer potentiell kurativen Erstbehandlung jedoch ein Krankheitsrezidiv aufweisen [3]. Dabei kann die Malignität erneut in der Zervix auftreten oder auch mit einer Ausbreitung auf entfernte Organe zurückkehren (Fernmetastasen). Vom metastasierten Zervixkarzinom spricht man, wenn eine Fernmetastasierung diagnostiziert wurde (FIGO-Stadium IVB) [3]. Gemäß der FIGO-Klassifikation von 2018 wird das FIGO-Stadium IVA nicht der Definition „metastasierte Erkrankung“ zugeordnet, sondern als regionäre Metastasen bezeichnet, um eine Vereinheitlichung der Definitionen unter den gynäkologischen Krebserkrankungen zu erreichen [3].

Zervixkarzinome können sich über eine lokale Invasion, über die regionalen Lymphgefäße oder über das vaskuläre System ausbreiten [9]. Metastasen sind beim Zervixkarzinom in den lokalen und regionalen Lymphknoten und Fernmetastasen in Lunge, Leber und Knochen häufig zu finden [9]. Beim Zervixkarzinom liegt die Rezidivrate über alle Tumorstadien und Therapieformen zwischen 22 % und 31 %, ein Großteil der Krankheitsrezidive (ca. 75 %) treten innerhalb der ersten zwei Jahre auf [3] und die mediane Zeit bis zum Krankheitsrezidiv kann zwischen 7 Monaten und 36 Monaten nach der primären Therapie liegen [10]. Durch die kurze Zeitspanne ist eine klinische Tumornachsorge nach Abschluss der primären Therapie sehr wichtig, um ein mögliches Rezidiv frühzeitig zu entdecken. In den ersten drei Jahren sollte die Nachsorge alle drei Monate und in den anschließenden zwei Jahren alle sechs Monate erfolgen [3].

Nachgewiesene Risikofaktoren für Krankheitsrezidive (lokal oder lokoregional) beim Zervixkarzinom sind das FIGO-Stadium (und somit der Tumordurchmesser, eine parametrale Tumordinvasion sowie ein metastatischer Befall pelviner Lymphknoten), ein jüngeres Alter der Patientin (< 45 Jahre), der histologische Subtyp, sowie eine Lymphgefäßinvasion L1 [3]. Somit können ungefähr 25 % der Patientinnen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (FIGO-Stadium IB bis Stadium IIA) als Hoch-Risiko-Patientinnen für ein Krankheitsrezidiv angesehen werden [13].

### **Prävention**

Es gibt zwei Hauptstrategien zur Prävention und Früherkennung von Zervixkarzinomen: HPV-Impfung und Krebsvorsorge beim Gynäkologen mit Screening auf Krebsvorstufen [10]. Durch die Einführung von Früherkennungsuntersuchungen konnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland deutlich reduziert werden [3]. Diese beinhalten eine gezielte Anamnese, die visuelle Inspektion des Zervix und der Portio, Spiegeleinstellung der Portio, Entnahme von zytologischem Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervixkanal (PAP-Abstrich). Zusätzlich wird eine gynäkologische Tastuntersuchung durchgeführt [3].

Ein weiterer, zukünftiger Rückgang der Inzidenzzahlen in Deutschland kann durch die Einführung der Impfstoffe gegen HPV und deren Empfehlung durch die Ständige Impfkommission (STIKO) ab dem Jahr 2007 angenommen werden [3]. Für gegen HPV-geimpfte Frauen konnte bereits eine deutliche Reduktion an Krebsvorstufen am Gebärmutterhals und für Frauen bis 30 Jahre eine generelle Abnahme an Zervixkarzinomen ermittelt werden [2].

### **Histologie**

Zervixkarzinome werden in drei histologische Hauptsubtypen unterschieden: Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und adenosquamöse Karzinome. Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma [SCC]) geht von den Plattenepithelzellen des Gebärmutterhalses aus und machen 70 % bis 90 % der Zervixkarzinomfälle aus [9; 14-18]. Bei den verbleiben 10 % bis 30 % der Zervixkarzinomfälle machen Adenokarzinome den größten Teil aus. Diese entwickeln sich aus den Drüsenzellen des Gebärmutterhalses und sind durch einen PAP-Abstrich generell schwieriger zu diagnostizieren als Plattenepithelkarzinome [19], da diese Karzinome höher im Gebärmutterhals beginnen und mit der Bürste oder dem Spatel, die beim routinemäßigen Gebärmutterhals-Screening verwendet werden, schwieriger zu erreichen sind. Bei einer kleinen Anzahl von Patientinnen (~ 10 %) betrifft das Zervixkarzinom sowohl Plattenepithel- als auch Drüsenzellen. Diese Karzinome sind als adenosquamöse Karzinome oder Mischkarzinome bekannt [3; 20].

### **Stadiendefinition mittels FIGO-Klassifikation und UICC-Einteilung**

Durch klinische und pathologische Untersuchungen werden Zervixkarzinome basierend auf der Tumorgöße und dem Ausmaß der Erkrankung klassifiziert und in Stadien eingeteilt, die Aufschluss über die Prognose und Therapieansätze geben. Das Staging-System der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), das zuletzt im Jahr 2018 aktualisiert wurde, ist ein standardisiertes Klassifikationssystem, das zur Stadieneinteilung

gynäkologischer Krebserkrankungen verwendet wird (siehe Tabelle 3-3) [10]. Bei der Erstdiagnose wird zusätzlich zu der FIGO-Klassifikation die TNM-Klassifikation sowie die R-Klassifikation (UICC) verwendet. Da die Anpassungen in der aktuellen FIGO-Klassifikation (2018) haben teilweise wesentliche Auswirkungen auf die Stadieneinteilung sowie auf die darauf basierende Therapie haben, wird von Fachgesellschaften die TNM-Klassifikation bevorzugt [3]. Viele klinische Studien verwendeten jedoch die FIGO-Klassifikation von 2018 oder von 2009 bei der Rekrutierung von geeigneten Patientinnen und diese Klassifikationen wurden somit für die Therapieentscheidung und für die Prognose herangezogen. Da je nach Quelle sowohl die FIGO-Klassifikation als auch die UICC-Einteilung verwendet wird, sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 3-3 sowie Tabelle 3-4) beide Einteilungen dargestellt.

Tabelle 3-3: FIGO-Stadieneinteilung von Zervixkarzinomen

Stadium	Definition
<b>I</b>	Tumor begrenzt auf Zervix
	IA Invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert, bis maximal 5,0 mm Tiefe.
	IB Invasives Karzinom mit gemessener tiefster Invasion > 5 mm (> Stadium IA); auf die Zervix uteri begrenzte Läsion, Größe gemessen am maximalen Tumordurchmesser.
<b>II</b>	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
	IIA Auf die oberen zwei Drittel der Vagina beschränkter Befall ohne Beteiligung der Geschlechtsorgane.
	IIB Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
<b>III</b>	Befall des unteren Drittels der Vagina und/oder Ausdehnung auf die Beckenwand und/oder Verursachung einer Hydronephrose oder einer stummen Niere und/oder Befall der pelvinen und/oder para-aortalen Lymphknoten.
	IIIA Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand.
	IIIB Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/ oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere (sofern nicht eine andere Ursache bekannt ist).
	IIIC Metastasen in pelvinen und/oder para-aortalen Lymphknoten (einschließlich Mikrometastasen), ungeachtet der Tumorgöße und -ausbreitung (mit der Notation „r“ [Bildgebung] und „p“ [Pathologie]).
<b>IV</b>	Tumor erstreckt sich über das Becken hinaus oder betrifft die Schleimhaut von Blase oder Rektum.
	IVA Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens.
	IVB Fernmetastasen.
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [3; 10]	

Weiterhin können Zervixkarzinome, den FIGO-Stadien entsprechend, in lokale, regionale und distante Karzinome eingeteilt werden. Bei lokalen Zervixkarzinomen gibt es keine Anzeichen dafür, dass sich der Krebs außerhalb der Zervix oder des Uterus ausgebreitet hat (entsprechend FIGO-Stadien IA und IB). Wenn sich die Malignität sich über den Gebärmutterhals und die Gebärmutter hinaus auf die nahe gelegenen Lymphknoten ausgebreitet hat, handelt es sich um ein regionales Zervixkarzinom (entsprechend FIGO-Stadien IIA bis IIIC) und wenn sich der Krebs sich auf nahe gelegene Organe (wie die Blase oder das Rektum) oder entfernte Körperteile wie die Lunge oder die Knochen ausgebreitet hat spricht man von einem distanten Zervixkarzinom (entsprechend FIGO-Stadium IVA und IVB) [10].

Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung von Zervixkarzinomen

UICC-Stadium	Entsprechende TNM-Kategorien		
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IA1	T1a	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3B	Jedes N	M0
IVA	T4	Jedes N	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [3]			

### ***Symptome des Zervixkarzinoms***

Obwohl Zervixkarzinome oft asymptomatisch sind, können bei frühen Stadien unspezifische Symptome wie vaginale Blutungen zwischen den Perioden, nach der Menopause oder nach dem Geschlechtsverkehr, Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs oder allgemein in der Beckenregion, Menstruationsblutungen, die stärker sind oder länger anhalten als gewöhnlich, sowie ungewöhnlicher vaginaler Ausfluss auftreten [3; 9]. Im Vergleich zu den frühen Stadien besteht bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen, häufig schon bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen, eine ausgeprägte Symptomatik mit hoher Symptomlast [3]. Diese Symptome beinhalten Fatigue, malignes Lymphödem mit daraus resultierenden geschwollenen Beinen, Schmerzen im unteren Beckenbereich oder im Abdomen, komplexe Schmerzsyndrome, gastrointestinale Beschwerden (Obstipation bis hin zur malignen intestinalen Obstruktion), Husten, maligne Wunden, Depression sowie Probleme beim Urinieren [3; 9]. Ähnlich sind die Symptome beim Lokalrezidiv. Hier treten häufig die Symptomtrias Gewichtsverlust, Beinödeme und pelvine Schmerzen auf, die ggf. noch von einem wässrig-blutigem vaginalem Ausfluss begleitet werden [3].

### ***Häufigkeit und Zeitpunkt von Krankheitsprogression beim Zervixkarzinom***

Beim Zervixkarzinom ist das Rezidiv-Risiko sehr hoch und die Prognose für die betroffenen Patientinnen schlecht [10; 21]. Selbst Patientinnen, bei denen Zervixkarzinome in früheren Stadien diagnostiziert werden (alle Stadien außer FIGO-Stadium IVB), erleiden nach der Erstbehandlung häufig ein Krankheitsrezidiv. Das Risiko des Auftretens eines Rezidivs liegt bei diesen Patientinnen zwischen 16 % und 30 %, bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom sogar bei bis zu 70 % [21-24]. Dabei treten die meisten Rezidive beim Zervixkarzinom bereits in einem Zeitraum von 2 bis 3 Jahren nach Beginn der initialen Therapie auf [10; 21]. Von den Patientinnen mit Krankheitsrezidiv weist die Mehrheit (50 bis 60 %) eine Krankheit außerhalb des Beckens auf (entsprechend FIGO-Stadium IVB) [21]. Allgemein ist das Zervixkarzinom weltweit die vierthäufigste Ursache für krebssbedingte Behinderungen bei Frauen und steht unter den gynäkologischen malignen Erkrankungen an erster Stelle [25].

### ***Krankheitslast und Prognose des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms***

Das Krankheitsbild von rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinomen ist mit einer erheblichen Krankheitslast und niedriger gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie einer schlechten Prognose assoziiert [25-27]. Eine Heilung ist für Patientinnen in diesem Krankheitsstadium nicht mehr möglich, alle Therapieansätze sind lediglich palliativ und das Gesamtüberleben ist für diese Patienten sehr niedrig (18 % bis 21 % nach 5 Jahren für Patientinnen mit UICC-Stadium IV) [2; 3]. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, einschließlich körperlicher, aktivitätsbezogener, sozialer und kognitiver Einschränkungen, ist bei Patientinnen mit Zervixkarzinom schlecht und bei Frauen, deren Erkrankung zu rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom fortschreiten, weiter reduziert [26; 27].

Die Prognose und Therapieergebnisse für Patientinnen mit neu diagnostiziertem metastasiertem Zervixkarzinom hängen von der Tumorbilogie, dem Ausmaß sowie der Lokalisation der Metastasierung ab. Bei Patientinnen mit rezidiertem Zervixkarzinom werden die Ergebnisse vom genauen Ort des Rezidivs beeinflusst [3].

***Prognose des Gesamtüberlebens beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom***

Obwohl Zervixkarzinome die mit am besten vermeidbaren Krebserkrankungen sind, ist weltweit gesehen das Zervixkarzinom die vierttödlichste maligne Erkrankung bei Frauen und führte im Jahr 2020 zu 342.000 Todesfällen, was 7,7 % aller Todesfälle durch Krebserkrankungen ausmacht [1]. In Deutschland lag im Jahr 2020 der prozentuale Anteil der Zervixkarzinome an allen Krebssterbefällen in Deutschland bei 1,5 % (1.546 Todesfälle) [2]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose eines invasiven Zervixkarzinoms liegt in Deutschland bei 64 % und die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 60 % [2]. Jedoch ist die Überlebensrate stark abhängig vom Krankheitsstadium bei Diagnose des Zervixkarzinoms und somit auch davon, ob ein metastasiertes Zervixkarzinom vorliegt. Für UICC-Stadium I liegt das relative 5-Jahres-Überleben bei 91 %, für UICC-Stadium II bei 73 %, für UICC-Stadium III bei 52 %. Für das UICC-Stadium IV liegt das relative 5-Jahres-Gesamtüberleben lediglich bei 18 % [2]. Somit sind mehr als 80 % der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom im UICC-Stadium IV in einem Zeitraum von 5 Jahren bereits verstorben. Eine weitere Quelle gibt für Patientinnen mit Zervixkarzinom im UICC-Stadium IV ein Gesamtüberleben nach 5 Jahren von 21 % an [3].

Patientinnen, die ein Krankheitsrezidiv erleiden, haben ein niedrigeres medianes Gesamtüberleben als Patientinnen ohne Rezidiv, unabhängig vom Krankheitsstadium [28]. In Publikationen zu Real-World-Daten wird für Patientinnen mit Krankheitsrezidiv während oder nach einer systemischen Erstlinientherapie ein medianes Gesamtüberleben von nur 6,8 bis 9,3 Monaten beschrieben [29-31]. Nur ein geringer Anteil an Patientinnen mit Krankheitsrezidiv (6 %) überleben 3 Jahre oder länger [3]. Somit haben Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom besonders schlechte Überlebensprognosen.

**Charakterisierung der Zielpopulation**

Tisotumab vedotin wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet [32].

Patientinnen mit rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinomen haben eine erhebliche Krankheitslast sowie eine niedrige gesundheitsbezogene Lebensqualität und ihre Prognose ist besonders schlecht [25-27]. Dabei sind bei der vorliegenden Indikation hauptsächlich relativ junge Patientinnen betroffen [4-7], das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 53 Jahre [2], die sich in Bezug auf Familie und Karriere mit in der produktivsten Zeit ihres Lebens befinden. Im Vergleich dazu liegt das mediane Alter von Patientinnen mit Eierstock-, Brust- und Gebärmutterkrebs jeweils bei 63 Jahren und somit sind die betroffenen Patientinnen im Median 10 Jahre älter [4-7] als bei der Indikation Zervixkarzinom.

Eine Heilung ist für die betroffenen Patientinnen mit der Diagnose rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom nicht mehr möglich, alle Therapieansätze sind lediglich palliativ und das Gesamtüberleben ist für diese Patienten sehr niedrig (18 % bis 21 % nach 5 Jahren für Patientinnen mit UICC-Stadium IV) [2; 3]. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität,

einschließlich körperlicher, aktivitätsbezogener, sozialer und kognitiver Einschränkungen, ist bei Patientinnen mit rezidiertem oder metastasierten Zervixkarzinom schlecht [26; 27].

Im Rahmen der palliativen Therapie erfolgt die Auswahl der jeweils besten Behandlung für die betroffene Patientin durch den behandelnden Onkologen sehr patientenindividuell und in Abhängigkeit von den bereits verabreichten Vortherapien und bestehenden Komorbiditäten der Patientin. Bei der Therapieauswahl spielen jedoch nicht nur klinische Aspekte eine Rolle, sondern auch die individuellen Wünsche der betroffenen Patientin.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### **Behandlungsziele beim Zervixkarzinom**

Mögliche Therapieoptionen für Patientinnen mit Zervixkarzinom sind anhängig von der Histologie, dem Krankheitsstadium, dem Alter der Patientin und einem möglichen Einfluss der Behandlung auf die Reproduktionsfähigkeit [3]. Wird ein Zervixkarzinom früh diagnostiziert, wird oft mit kurativer Absicht durch Operation oder Strahlentherapie behandelt [10]. Ein lokal fortgeschrittenes Zervixkarzinom wird auch mit kurativer Absicht behandelt, wobei Langzeittoxizitäten (oft durch Strahlentherapie) und das Risiko eines Krankheitsrezidivs minimiert werden [3].

Dahingegen gilt das in diesem vorliegenden Anwendungsgebiet rezidierte oder metastasierte Zervixkarzinom als unheilbar. Diese Art des Zervixkarzinoms kann nur noch palliativ mit dem Ziel behandelt werden, das Tumorwachstum zu verlangsamen und die maligne Erkrankung zu kontrollieren, das Leben zu verlängern, das Fortschreiten der Metastasierung zu verzögern und die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern [10; 33].

Da gemäß Zulassung Tisotumab vedotin beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet werden darf, beziehen sich die nachfolgenden Abschnitte auf mögliche Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie oder späteren Therapielinien.

#### **Verfügbare Behandlungsoptionen ab der Zweitlinientherapie und Limitationen der aktuell verfügbaren Behandlungsoptionen**

In den letzten fünf Jahren hat sich die Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms durch die Einführung von Immuntherapien gewandelt. Während früher Patientinnen oft nur mit Chemotherapien und danach nur noch mit BSC zur Symptomlinderung behandelt wurden, stehen nun systemische Therapien zur Verfügung, deren Einsatz von Biomarkern wie dem PD-(L)1-Status und vorherigen antineoplastischen Behandlungen



abhängen [3]. Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs sind gezielte Therapien rar. Nicht alle Patientinnen sind aufgrund fehlender PD-(L)1-Expression oder Komorbiditäten für die Erstlinientherapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab geeignet [34]. Zudem kommt es bei 40,3 % der Patientinnen, die Pembrolizumab erhalten, zu einem Therapieabbruch aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung während der Therapie (124 von 308 Patientinnen) [35], was die Notwendigkeit neuer Therapien in der Zweitlinientherapie und in den nachfolgenden Therapielinien unterstreicht [36]. Cemiplimab stellt eine neue Option dar [37], kann jedoch nur bei Patientinnen eingesetzt werden, die zuvor keine Immuntherapie erhalten haben [38; 39]. Dabei liegt unter Therapie mit Cemiplimab der Anteil an Patientinnen, die während der Therapie ein Fortschreiten der Erkrankung erleiden, bei 69,7 % [40]. Ein einheitlicher Behandlungsstandard ab Zweitlinientherapie existiert nicht, Drittlinientherapien werden in der Leitlinie nicht spezifiziert [3] und die Behandlungsoptionen nehmen mit fortschreitender Therapielinie immer weiter ab. Die verfügbaren Therapieoptionen werden patientenindividuell ausgewählt und sind begrenzt wirksam, während BSC in dieser Patientengruppe keine Rolle mehr spielt.

### ***Einsatz von Immuntherapien in der Zweitlinientherapie***

#### ***Cemiplimab***

Als erstes zielgerichtetes Medikament ab der Zweitlinientherapie ist der PD-(L)1-Inhibitor Cemiplimab indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie [37]. Somit ist Cemiplimab nur für eine begrenzte Teilpopulation an betroffenen Patientinnen mit platinhaltiger Erstlinientherapie zugelassen, sofern sie zuvor keine Immuntherapie erhalten haben [38; 39]. Zwar ist Cemiplimab unabhängig vom Biomarker-Status Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Zweitlinie indiziert, die größte Wirksamkeit zeigen PD-(L)1-Inhibitoren jedoch bei Patientinnen mit PD-(L)1-positiven Tumoren [39], während der klinische Nutzen bei Patientinnen mit PD-(L)1-negativen Tumoren umstritten ist [41].

#### ***Pembrolizumab***

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler PD-1-Antikörper, der in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS-Score  $\geq 1$ ) bei Erwachsenen indiziert ist [34]. Für die Kombinationstherapie der Chemotherapie wird eine Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel oder Topotecan und Paclitaxel empfohlen, wobei die Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel mit Bevacizumab als Standard angesehen wird. Cisplatin kann ggf. auch durch Carboplatin ersetzt werden. Somit ist Pembrolizumab nur als Kombinationstherapie unabhängig der Therapielinie bei rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom zugelassen.

Zwar liegt für Pembrolizumab in der Europäischen Union (EU) keine einsprechende Zulassung vor, jedoch wird dieser Wirkstoff in Deutschland auch ab der Zweitlinie als Monotherapie in der S3-Leitlinie empfohlen [3] sowie vom G-BA als zVT für die Patientenpopulation angesehen

[42]. Gemäß Leitlinie wird Pembrolizumab als weitere Therapieoption in der Zweitlinie oder auch in höheren Therapielinien für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score  $\geq 1$ ) angesehen [3]. Voraussetzung für die Therapie mit Pembrolizumab ab der zweiten Therapielinie ist, dass die Patientinnen noch keine Therapie mit einem PD-(L)1-Inhibitor erhalten haben.

### ***Chemotherapien als Behandlungsoption in der Zweitlinie***

In der Zweitlinientherapie gibt es, außer die Behandlung mit Cemiplimab und Pembrolizumab für Patientinnen ohne Vorbehandlung mit Immuntherapie, keinen weiteren eindeutigen Therapiestandard für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Inhibitor aufgetreten ist und die für eine weitere antineoplastische Therapie geeignet sind (Patientenpopulation b) [3; 38; 43]. Die Auswahl aus den möglichen Therapieoptionen für diese Patientinnen geschieht nach der Eignung einer Therapie und in Abstimmung mit den Präferenzen der betroffenen Patientin. Aus diesem Grund entsprechen die eingesetzten Therapien nicht immer den Empfehlungen der Leitlinien und den Zulassungen der Arzneimittel. In der Zweitlinientherapie wird regelhaft eine weitere, nicht-zielgerichtete antineoplastische Therapie in Form einer Monotherapie unter einer möglichen Auswahl der folgenden Therapien verwendet:

- Nab-Paclitaxel,
- Vinorelbin,
- Ifosfamid,
- Topotecan,
- Pemetrexed,
- Irinotecan oder
- Gemcitabin.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen Leitlinie gelten somit vor allem Off-Label-Chemotherapien als Monotherapie als Therapiestandard für die Zweitlinientherapie des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms [3; 43], aber auch die Gabe von Kombinationstherapien wird im internationalen Kontext empfohlen [43; 44]. Die aufgeführten Therapien werden regelhaft in den Leitlinien genannt, jedoch wird dabei auch darauf hingewiesen, dass auch weitere Chemotherapien für die betroffenen Patientinnen in Frage kommen können. Da es sich um eine sehr heterogene Gruppe von antineoplastischen Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil handelt, können die behandelnden Onkologen die Therapie auf die betroffene Patientin und auf ihre individuelle Therapiesituation abstimmen. Spezifischen Empfehlungen für die Drittlinietherapie bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom liegen in den Leitlinien nicht vor [3; 43]. Nach Ausschöpfung der genannten Mono-Chemotherapien bleibt nur noch als letzte Wahl BSC für Patienten, die nicht mehr für eine antineoplastische Therapie infrage kommen.

Somit stellen nicht explizit zugelassene Chemotherapien die Versorgungsrealität für Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom dar. Viele Patientinnen erhalten eine Chemotherapie als Mono- oder Kombinationstherapie, für die es in dieser Therapielinie jedoch nur wenig Hinweise auf eine Wirksamkeit gibt [43; 44]. Es konnte in Studien auch keine Vorteile 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 Chemotherapie die effektivste Zweitlinienbehandlung ist [43].

### **Behandlungsoption Tisotumab vedotin**

Trotz der jüngsten Fortschritte bei Behandlung von rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom ab der zweiten Therapielinie besteht nach wie vor ein erheblicher Bedarf an wirksamen und dauerhaften Therapien, die das Überleben bei einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis verlängern können und die bei einer breiten Patientenpopulation eingesetzt werden können. Es besteht ein ungedeckter Bedarf an Therapien ab der Zweitlinie mit einem zielgerichteten Wirkmechanismus, der das Ansprechen und das Überleben der Patienten optimieren kann und unabhängig von der Histologie, dem Biomarker-Status und der vorherigen Erstlinienbehandlung, einschließlich Pembrolizumab- oder Bevacizumab-Exposition, eingesetzt werden kann.

Tisotumab vedotin ist das erste gegen Gewebefaktor (Tissue Factor [TF]) gerichtete ADC, das statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen des Überlebens und des Tumorsprechens im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes als Zweit- oder Drittlinientherapie in einer breiten, stark vorbehandelten Population von Patientinnen mit rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs zeigt, die nur wenige wirksame Behandlungsoptionen haben [45]. 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.

Tisotumab vedotin adressiert diese Versorgungslücke und deckt den therapeutischen Bedarf, da es sich um eine zielgerichtete Therapie mit gleichzeitigem Überlebensvorteil und Vorteil im sehr gutem Gesamtansprechen handelt (gegenüber einer Chemotherapie). So kann Tisotumab vedotin unabhängig des PD-(L)1-Expressionsstatus 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, oder die PD-(L)1-negativ sind und somit nicht für eine Immuntherapie in Frage kommen.

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 [46].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Tisotumab vedotin (Tivdak®) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet [32].

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) stellt gemäß § 2 Bundeskrebsregisterdatengesetz epidemiologische Kennzahlen onkologischer Erkrankungen in Deutschland bereit. Dafür werden die Daten der Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammengefasst. Das ZfKD stellt somit die umfassendste Quelle für die Prävalenz und Inzidenz onkologischer Erkrankungen in Deutschland dar.

In Tabelle 3-5 ist die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland ab dem Jahr 2010 dargestellt. Inzidenzangaben sind bis einschließlich 2022 verfügbar. Da diese jedoch laut des ZfKD noch nicht final sind, werden ausschließlich Angaben bis 2021 dargestellt. Für die 5-Jahres-Prävalenz stehen Daten bis einschließlich 2019 zur Verfügung. Anhand der in Tabelle 3-5 dargestellten Angaben ist zu erkennen, dass die Inzidenz und somit auch die 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms leicht rückläufig ist. Dies bestätigt auch aktuelle Literatur [2; 3]. Grund dafür ist insbesondere eine verbesserte Primärprävention (z. B. HPV-Impfung und Früherkennungsuntersuchungen), wie bereits unter Abschnitt 3.2.1 beschrieben.

Tabelle 3-5: Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms (ICD-10 C53) in Deutschland

Jahr	Inzidenz (pro Jahr)		5-Jahres-Prävalenz	
	Fallzahlen	Rohe Rate (pro 100 000 Frauen)	Fallzahlen	Rohe Rate (pro 100 000 Frauen)
2010	5 048	12,1	18 996	45,6
2011	4 965	12,1	18 800	45,2
2012	4 898	11,9	18 580	45,2
2013	4 786	11,6	18 195	44,2
2014	4 765	11,5	17 715	42,8
2015	4 729	11,4	17 414	41,8
2016	4 540	10,9	17 054	40,8
2017	4 645	11,1	16 849	40,2
2018	4 627	11	16 827	40,0
2019	4 679	11,1	16 912	40,1
2020	4 738	11,2		
2021	4 652	11		

Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, 2024 [47]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tisotumab vedotin (Tivdak®)	470 – 1 106 Patientinnen	413 – 974 Patientinnen
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Tisotumab vedotin erfolgte in mehreren Schritten. Diese sind in Tabelle 3-7 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben. Die detaillierte Berechnung ist der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [48].

### **Basis: Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom**

Als Basis für die Herleitung der Anzahl an Patientinnen in der Zielpopulation von Tisotumab vedotin diente die Inzidenz. Dies stellt das vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) präferierte Vorgehen in dieser Indikation dar [49]. Wie bereits beschrieben, berichtet das ZfKD finale Angaben zur Inzidenz ausschließlich bis zum Jahr 2021. Um den vorab beschriebenen Rückgang der Inzidenz zu berücksichtigen, wurde eine Extrapolation der Inzidenzrate berechnet. Dies erfolgte unter Annahme einer linearen Entwicklung. Dafür wurden die unter Abschnitt 3.2.3 dargestellten zehn aktuellen finalen rohen Inzidenzraten des ZfKD herangezogen (Jahre 2012 – 2021). Basierend auf diesen Angaben ergab sich folgende lineare Regressionsgleichung:  $y = -0,0842x + 181,1448$  ( $R^2 = 0,6357$ ). Für das Jahr 2024 berechnet sich daraus eine Inzidenz von 10,6/100 000 Frauen pro Jahr. Im selben Jahr betrug die weibliche Population in Deutschland laut Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes 43 000 600 Frauen [50]. Somit erkrankten im Jahr 2024 etwa 4 575 Frauen an einem Zervixkarzinom.

Die Zielpopulation von Tisotumab vedotin umfasst ausschließlich Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom. Die Herleitung dieser Patientenpopulation erfolgte analog zu dem vom IQWiG vorgeschlagenem Vorgehen in der Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®). Hierbei geht das IQWiG von einer Spanne zwischen 31 – 39 % mit

rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom aus [3; 51]. Aus dem beschriebenen Vorgehen ergibt sich eine Basispopulation von 1 418 – 1 784 Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom.

### **Patientinnen mit Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie**

Für die Schätzung des Anteils von Patientinnen mit Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie wurden für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier eine im Jahr 2022 veröffentlichte Auswertung von United States (US)-Versichertendaten (Musa *et al.*, 2022) [52] sowie Ergebnisse aus einem Qualitätssicherungsprogramm der AGO-Studiengruppe (Denschlag *et al.*, 2024) [53] herangezogen.

Die Analyse von Musa *et al.* [52] basiert auf einer retrospektiven Auswertung einer US-amerikanischen kommerziellen Versicherungsdatenbank, um erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom zwischen dem Jahr 2015 und dem ersten Quartal 2020 zu identifizieren. Dabei wurde Erstlinientherapie als erste Verabreichung einer systemischen Therapie ohne begleitende Radiochemotherapie oder Operation definiert. Es wurden Patientencharakteristika, Therapieschemata, Therapiedauer und Gesamtkosten pro Therapielinie ausgewertet. Laut der Publikation erhielten 438 von 1.323 Patientinnen (33 %) eine Zweitlinientherapie. Dieser Wert wurde als untere Grenze verwendet.

Die Analyse von Denschlag *et al.* [53] beruht auf einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten aus 31 gynäkologischen Krebszentren in Deutschland. Hier wurden Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom identifiziert, die zwischen dem Jahr 2018 und dem Jahr 2022 diagnostiziert wurden. Laut der Publikation erhielten 176 von 283 Patientinnen (62 %), die eine Krankheitsprogression entwickelt hatten, eine Zweitlinientherapie. Dieser Wert wurde als obere Grenze verwendet.

Bei dieser Spanne von **33 % bis 62 %** ergibt sich eine absolute Anzahl von **470 – 1.106 Patientinnen** mit Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie.

### **GKV-versicherte Gesamtpopulation**

Somit ergibt sich insgesamt für die Gesamtpopulation eine Spanne von **470 – 1 106 Patientinnen** und für die GKV-versicherte Gesamtpopulation eine Spanne von **413 – 974 Patientinnen**.

Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation von Tisotumab vedotin (Tivdak®) in der Indikation rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom

Referenzjahr: 2024	Anteil (%)	Inzidenz (pro 100 000 Frauen)	Anzahl an Patientinnen (n)	
			Untergrenze	Obergrenze
Basis				
Patientinnen mit Zervixkarzinom <sup>1,2</sup>		10,6	4 575	
Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom <sup>3,4</sup>	31 – 39		1 418	1 784
Patientinnen mit Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie <sup>5,6</sup>	33 – 62		470	1 106
Gesamtpopulation			470	1 106
GKV-versicherte Gesamtpopulation <sup>7</sup>	88		413	974

<sup>1</sup> Statistisches Bundesamt (Destatis), 2025 [50]

<sup>2</sup> Zentrum für Krebsregisterdaten, 2024 [47]

<sup>3</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft & Deutsche Krebshilfe & AWMF) 2022 [3]

<sup>4</sup> Sonawane, 2022 [51]

<sup>5</sup> Denschlag et al., 2024 [53]

<sup>6</sup> Musa, 2022 [52]

<sup>7</sup> Bundesministerium für Gesundheit, 2024 [54]

Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Für die Indikation Zervixkarzinom gibt es bisher drei Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (siehe Tabelle 3-8). Dabei ist keine der spezifischen Patientenpopulationen identisch zu der von Tisotumab vedotin, weshalb ein direkter Vergleich limitiert ist.

Die Zielpopulation von Cemiplimab hat die größten Überschneidungen mit der von Tisotumab vedotin. Jedoch ist Cemiplimab ausschließlich nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie indiziert [55]. Dieser Anteil wurde bei der Herleitung der Anzahl an Patientinnen in der Zielpopulation jedoch nicht berücksichtigt, weshalb eine Überschätzung der Zahlen vorliegt [49].



Tabelle 3-8: Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V in der Indikation Zervixkarzinom

Nutzenbewertungsverfahren	Patientenpopulation gemäß Dossier	Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation gemäß G-BA Beschluss
Pembrolizumab (KEYTRUDA®); 2025	Erwachsene Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA gemäß FIGO 2014), die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben <sup>1</sup>	750 <sup>2</sup>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®); 2023	a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1); Erstlinie b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt <sup>3</sup>	a) 1 060 – 1 230 b) 255 – 295 <sup>4</sup>
Cemiplimab (LIBTAYO®); 2023	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie <sup>5</sup>	380 – 1 450 <sup>6</sup>
<sup>1</sup> MSD Sharp & Dohme GmbH, 2024 [56] <sup>2</sup> G-BA, 2025 [57] <sup>3</sup> MSD Sharp & Dohme GmbH, 2022 [58] <sup>4</sup> G-BA, 2023 [59] <sup>5</sup> Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2023 [55] <sup>6</sup> G-BA, 2023 [60] Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Wie bereits unter Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms rückläufig, weshalb eine lineare Extrapolation basierend auf den verfügbaren aktuellen Inzidenzen aus den Jahren 2012 – 2021 gerechnet wurde. Diese Ergebnisse wurden ebenfalls für die Prognose für die nächsten fünf Jahre verwendet. Für die weiteren Anteile, die für die Berechnung herangezogen wurden (z. B. Metastasierung, Behandlung, GKV), wurde angenommen, dass diese in den kommenden fünf Jahren stabil bleiben.

Die berechnete Prognose ist in Tabelle 3-9 dargestellt. Aufgrund des Rückgangs der Inzidenz kann beobachtet werden, dass sich die Anzahl der Patientinnen in Population a und Population b in den kommenden Jahren geringfügig reduziert.

Tabelle 3-9: Prognose der Zielpopulation von Tisotumab vedotin für die Jahre 2026 – 2030

	2026	2027	2028	2029	2030
Inzidenz (pro 100 000 Frauen)	10,5	10,4	10,3	10,2	10,1
Patientinnen mit Zervixkarzinom	4.517	4.487	4.455	4.422	4.387
Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom	1.401 – 1.762	1.391 – 1.750	1.382 – 1.738	1.371 – 1.725	1.360 – 1.711
Patientinnen mit Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie	463 – 1.093	460 – 1.085	457 – 1.078	453 – 1.070	449 – 1.061
Gesamtpopulation (n)	463 – 1.093	460 – 1.085	457 – 1.078	453 – 1.070	449 – 1.061
<b>GKV-versicherte Gesamtpopulation (n)</b>	<b>408 – 962</b>	<b>405 – 955</b>	<b>403 – 949</b>	<b>399 – 942</b>	<b>396 – 934</b>

Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.

**3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tisotumab vedotin (Tivdak®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	413 – 974
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Anzahl an Patientinnen ist unter Abschnitt 3.2.4 detailliert beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Für die Identifikation relevanter Quellen für die Abschnitte 3.2.1 – 3.2.5 wurde eine orientierende Handsuche auf verschiedenen Suchportalen (z. B. MEDLINE via PubMed, Google Scholar) durchgeführt. Anhand der Schneeball-Methode wurden weitere relevante Quellen identifiziert. Es wurden die jeweils zitierten Originalpublikationen bzw. darin angegebene Quellen zur Beschreibung der Erkrankung und zum therapeutischen Bedarf herangezogen. Des Weiteren wurden Quellen im Rahmen der Zulassungsunterlagen bei der EMA berücksichtigt. Eingeschlossen wurden alle Referenzen, die relevante Informationen für den Abschnitt 3.2 liefern.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. & Bray, F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71, 209–49.
2. Robert Koch-Institut 2023. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe.
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. National Institutes of Health and National Cancer Institute 2023. SEER Cancer Stat Facts: Cervical Cancer.
5. National Institutes of Health and National Cancer Institute 2023. SEER Cancer Stat Facts: Uterine Cancer.
6. National Institutes of Health and National Cancer Institute 2023. SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer.
7. National Institutes of Health and National Cancer Institute 2023. SEER Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer.
8. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) 2023. What is cervical cancer?
9. National Cancer Institute 2023. Cervical Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version.
10. Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N. & Sankaranarayanan, R. 2021. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*, 155 Suppl 1, 28–44.
11. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW) 2022. What are the risk factors for cervical cancer?
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2020. Evidenz-und konsensbasierte Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien - Langfassung.
13. Ebina, Y., Mikami, M., Nagase, S., Tabata, T., Kaneuchi, M., Tashiro, H., Mandai, M., Enomoto, T., Kobayashi, Y., Katabuchi, H., Yaegashi, N., Udagawa, Y. & Aoki, D. 2019. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2017 for the treatment of uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol*, 24, 1–19.

14. Diaz, A., Baade, P. D., Valery, P. C., Whop, L. J., Moore, S. P., Cunningham, J., Garvey, G., Brotherton, J. M. L., O'Connell, D. L., Canfell, K., Sarfati, D., Roder, D., Buckley, E. & Condon, J. R. 2018. Comorbidity and cervical cancer survival of Indigenous and non-Indigenous Australian women: A semi-national registry-based cohort study (2003-2012). *PLoS One*, 13, e0196764.
15. Mancebo, G., Miralpeix, E., Sole-Sedeno, J. M., Tio, G., Rodrigo-Calvo, T., Lloveras, B. & Alameda, F. 2021. Influence of age on treatment and prognosis of invasive cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 262, 68–72.
16. Compaore, Z. C., Monnet, E., Gerazime, A., Molinie, F., Guizard, A. V., Delafosse, P., Dabakuyo-Yonli, T. S., Coureau, G., Hammas, K., Plouvier, S., Bara, S., Defossez, G., Lapotre-Ledoux, B., Daubisse-Marliac, L., d'Almeida, T., Launoy, G., Mansi, L., Tretarre, B. & Woronoff, A. S. 2022. To what extent do age, stage and treatment influence survival after invasive cervical cancer: a French population-based study. *Cancer Causes Control*, 33, 403–15.
17. Sundqvist, A., Moberg, L., Dickman, P. W., Hogberg, T. & Borgfeldt, C. 2022. Time Trends for Incidence and Net Survival of Cervical Cancer in Sweden 1960-2014-A Nationwide Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 31, 1572–81.
18. Gravdal, B. H., Lonnberg, S., Skare, G. B., Sulo, G. & Bjorge, T. 2021. Cervical cancer in women under 30 years of age in Norway: a population-based cohort study. *BMC Womens Health*, 21, 110.
19. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. & Jemal, A. 2022. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 72, 7–33.
20. Perunovic, B., Sunassee, A. & Askeland, R. 2023. Adenosquamous carcinoma. PathologyOutlines.com website.
21. de Juan, A., Redondo, A., Rubio, M. J., Garcia, Y., Cueva, J., Gaba, L., Yubero, A., Alarcon, J., Maximiano, C. & Oaknin, A. 2020. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol*, 22, 270–8.
22. Vora, C. & Gupta, S. 2018. Targeted therapy in cervical cancer. *ESMO Open*, 3, e000462.
23. Gupta, S., Maheshwari, A., Parab, P., Mahantshetty, U., Hawaldar, R., Sastri Chopra, S., Kerkar, R., Engineer, R., Tongaonkar, H., Ghosh, J., Gulia, S., Kumar, N., Shylasree, T. S., Gawade, R., Kembhavi, Y., Gaikar, M., Menon, S., Thakur, M., Shrivastava, S. & Badwe, R. 2018. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 36, 1548–55.
24. Shrivastava, S., Mahantshetty, U., Engineer, R., Chopra, S., Hawaldar, R., Hande, V., Kerkar, R. A., Maheshwari, A., Shylasree, T. S., Ghosh, J., Bajpai, J., Gurram, L., Gulia,

- S., Gupta, S. & Gynecologic Disease Management, G. 2018. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 4, 506–13.
25. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Kocarnik, J. M., Compton, K., Dean, F. E., Fu, W., Gaw, B. L., Harvey, J. D., Henrikson, H. J., Lu, D., Pennini, A., Xu, R., Ababneh, E., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Elsalam, S. M., Abdoli, A., Abedi, A., Abidi, H., Abolhassani, H., Adedeji, I. A., Adnani, Q. E. S., Advani, S. M., Afzal, M. S., Aghaali, M., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmad, T., Ahmadi, A., Ahmadi, S., Ahmed Rashid, T., Ahmed Salih, Y., Akalu, G. T., Aklilu, A., Akram, T., Akunna, C. J., Al Hamad, H., Alahdab, F., Al-Aly, Z., Ali, S., Alimohamadi, Y., Alipour, V., Aljunid, S. M., Alkhayyat, M., Almasi-Hashiani, A., Almasri, N. A., Al-Maweri, S. A. A., Almustanyir, S., Alonso, N., Alvis-Guzman, N., Amu, H., Anbesu, E. W., Ancuceanu, R., Ansari, F., Ansari-Moghaddam, A., Antwi, M. H., Anvari, D., Anyasodor, A. E., Aqeel, M., Arabloo, J., Arab-Zozani, M., Aremu, O., Ariffin, H., Aripov, T., Arshad, M., Artaman, A., Arulappan, J., Asemi, Z., Asghari Jafarabadi, M., Ashraf, T., Atorkey, P., Aujayeb, A., Ausloos, M., Awedew, A. F., Ayala Quintanilla, B. P., Ayenew, T., Azab, M. A., Azadnajafabad, S., Azari Jafari, A., Azarian, G., Azzam, A. Y., Badiye, A. D., Bahadory, S., Baig, A. A., Baker, J. L., Balakrishnan, S., Banach, M., Barnighausen, T. W., Barone-Adesi, F., Barra, F., Barrow, A., Behzadifar, M., Belgaumi, U. I., Bezabhe, W. M. M., Bezabih, Y. M., Bhagat, D. S., Bhagavathula, A. S., Bhardwaj, N., Bhardwaj, P., Bhaskar, S., Bhattacharyya, K., *et al.* 2022. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*, 8, 420–44.
  26. Pourrahmat, M. M., Kim, A., Kansal, A. R., Hux, M., Pushkarna, D., Fazeli, M. S. & Chung, K. C. 2021. Health state utility values by cancer stage: a systematic literature review. *Eur J Health Econ*, 22, 1275–88.
  27. Oaknin, A., Monk, B. J., Vergote, I., Cristina de Melo, A., Kim, Y. M., Lisyanskaya, A. S., Samouelian, V., Kim, H. S., Gotovkin, E. A., Damian, F., Chang, C. L., Takahashi, S., Li, J., Mathias, M., Fury, M. G., Ivanescu, C., Reaney, M., LaFontaine, P. R., Lowy, I., Harnett, J., Chen, C. I. & Tewari, K. S. 2022. 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.
  28. Cromwell, I., Ferreira, Z., Smith, L., van der Hoek, K., Ogilvie, G., Coldman, A. & Peacock, S. J. 2016. Cost and resource utilization in cervical cancer management: a real-world retrospective cost analysis. *Curr Oncol*, 23, S14–22.
  29. Inocencio, T., Wu, N., Ge, W., Gleeson, M. & Monk, B. 2022. Healthcare costs among real-world patients with recurrent or metastatic cervical cancer (r/mCC) receiving second-line (2L) treatment. *Value Health*, 25, S412–S3.
  30. Alholm, Z., Monk, B. J., Ting, J., Pulgar, S., Boyd, M., Sudharshan, L., Bains, S., Nicacio, L. & Coleman, R. L. 2021. Patient characteristics, treatment patterns, and

- clinical outcomes among patients with previously treated recurrent or metastatic cervical cancer: A community oncology-based analysis. *Gynecol Oncol*, 161, 422–8.
31. McLachlan, J., Boussios, S., Okines, A., Glaessgen, D., Bodlar, S., Kalaitzaki, R., Taylor, A., Lalondrelle, S., Gore, M., Kaye, S. & Banerjee, S. 2017. The impact of systemic therapy beyond first-line treatment for advanced cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 29, 153–60.
  32. Genmab A/S 2025. Fachinformation Tisotumab vedotin Tivdak® 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 06/2025.
  33. Rosen, V. M., Guerra, I., McCormack, M., Nogueira-Rodrigues, A., Sasse, A., Munk, V. C. & Shang, A. 2017. 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*, 27, 1237–46.
  34. Merck Sharp & Dohme B. V. 2025. Fachinformation Pembrolizumab - KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand Juni 2025.
  35. MSD Sharp & Dohme GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 4A.
  36. Colombo, N., Dubot, C., Lorusso, D., Caceres, M. V., Hasegawa, K., Shapira-Frommer, R., Tewari, K. S., Salman, P., Hoyos Usta, E., Yanez, E., Gumus, M., Olivera Hurtado de Mendoza, M., Samouelian, V., Castonguay, V., Arkhipov, A., Toker, S., Li, K., Keefe, S. M., Monk, B. J. & Investigators, K.-. 2021. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 385, 1856–67.
  37. Regeneron Ireland Designated Activity Company 2025. Fachinformation Cemiplimab - LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand Juli 2025.
  38. 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.
  39. Tewari, K. S., Monk, B. J., Vergote, I., Miller, A., de Melo, A. C., Kim, H. S., Kim, Y. M., Lisyanskaya, A., Samouelian, V., Lorusso, D., Damian, F., Chang, C. L., Gotovkin, E. A., Takahashi, S., Ramone, D., Pikiel, J., Mackowiak-Matejczyk, B., Guerra Alia, E. M., Colombo, N., Makarova, Y., Rischin, D., Lheureux, S., Hasegawa, K., Fujiwara, K., Li, J., Jamil, S., Jankovic, V., Chen, C. I., Seebach, F., Weinreich, D. M., Yancopoulos, G. D., Lowy, I., Mathias, M., Fury, M. G., Oaknin, A., Investigators for, G. O. G. P. & En-Cx, E. P. 2022. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 386, 544–55.



40. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment report LIBTAYO (EPAR). *International non-proprietary name: cemiplimab - Procedure No. EMEA/H/C/004844/II/0026.*
41. Monk, B. J., Enomoto, T., Kast, W. M., McCormack, M., Tan, D. S. P., Wu, X. & Gonzalez-Martin, A. 2022. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: Recent data and ongoing trials. *Cancer Treat Rev*, 106, 102385.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-383 Tisotumab Vedotin zur zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom.
43. 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.
44. 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.
45. Vergote, I., González-Martín, A., Fujiwara, K., Kalbacher, E., Bagaméri, A., Ghamande, S., Lee, J.-Y., Banerjee, S., Maluf, F. C. & Lorusso, D. 2024. Tisotumab vedotin as second-or third-line therapy for recurrent cervical cancer. *N Engl J Med*, 391, 44–55.
46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cervical Cancer. Version 4.2025 — March 24, 2025.
47. Zentrum für Krebsregisterdaten 2024. Datenbankabfrage. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html).
48. Genmab Deutschland GmbH 2025. Excel-Datei zur Herleitung der Patientenzahlen.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2023. Cemiplimab (Zervixkarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
50. Destatis - Statistisches Bundesamt 2025. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2).
51. Sonawane, K., Castellano, T., Washington, C., Ting, J., Surinach, A., Kirshner, C., Chhatwal, J., Ayer, T. & Moore, K. 2022. Factors associated with receipt of second-line recurrent or metastatic cervical cancer treatment in the United States: A retrospective administrative claims analysis. *Gynecol Oncol Rep*, 44, 101101.

52. Musa, F. B., Brouwer, E., Ting, J., Schwartz, N. R., Surinach, A., Bloudek, L. & Ramsey, S. D. 2022. Trends in treatment patterns and costs of care among patients with advanced stage cervical cancer. *Gynecologic oncology*, 164, 645–50.
53. Denschlag, D., Heitz, F., Fangmann, L. C., Kerkmann, M., Klecker, P. H., Woelber, L., Mach, P., Fink, A., Bokhua, D., de Gregorio, N., Hemptenmacher, F., Friebe, V., Wimberger, P., Jaeger, A., Mittelstadt, S., Kalder, M., Schröder, W., Bronger, H., Harter, P. & Czogalla, B. 2024. 725P Treatment of patients with metastatic or relapsed cervical cancer: Results from a quality assurance program of the AGO Study Group. *Annals of Oncology*, 35, S553–S4.
54. Bundesministerium für Gesundheit 2025. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024.
55. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2023. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Cemiplimab (LIBTAYO®). Modul 3 D.
56. MSD Sharp & Dohme GmbH 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3 A
57. Gemeinsamer Bundesausschuss 2025. 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom (Stadium III bis IVA), Erstlinie, Kombination mit Radiochemotherapie). Vom 15. Mai 2025.
58. MSD Sharp & Dohme GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3 A
59. Gemeinsamer Bundesausschuss 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression  $\geq 1$  (CPS), Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab). Vom 2. Februar 2023.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss 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: Zervixkarzinom, vorbehandelt). Vom 19. Oktober 2023.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlung en pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungst age pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tisotumab vedotin	Pop. a und Pop. b	Kontinuierlich: alle 3 Wochen 1 x 2 mg/kg KG i. v. (max. 200 mg)	17,4	1	17,4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cemiplimab	Pop. a	Kontinuierlich: alle 3 Wochen 1 x 300 mg i. v.	17,4	1	17,4
Ifosfamid	Pop. b	Kontinuierlich: alle 4 Wochen 5 x 1.200 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. oder 5 x 2.400 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.  oder alle 3 Wochen 5 x 1.200 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. oder 5 x 2.400 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.	13,0  oder 17,4	5  oder 5	65,0  oder 87,0
Irinotecan	Pop. b	Kontinuierlich: alle 7 Tage 1 x 125 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.	52,1	1	52,1
nab-Paclitaxel	Pop. b	Kontinuierlich: alle 3 Wochen 3 x 125 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.	17,4	3	52,2
Pembrolizumab <sup>a</sup>	Pop. b	Kontinuierlich: alle 3 Wochen 1 x 200 mg i. v.	17,4	1	17,4
Pemetrexed	Pop. b	Kontinuierlich: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.	17,4	1	17,4
Topotecan	Pop. b	Kontinuierlich: alle 3 Wochen	17,4	5	87,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		5 x 1,5 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.			
Vinorelbin	Pop. b	Kontinuierlich: alle 3 Wochen 2 x 30 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v.	17,4	2	34,8
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Die Berechnung erfolgte mit ungerundeten Zahlen. Zur besseren Übersicht werden die Zahlen auf die erste Nachkommastelle gerundet angegeben.</p> <p>a: Für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score <math>\geq 1</math>) und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind.</p> <p>Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>Quellen: [1-4]</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Tisotumab vedotin sowie der zVT basierend auf den jeweiligen Fachinformationen [2; 4]. Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, wurden für die Darstellung in Tabelle 3-11 die in der klinischen Praxis üblichen bzw. in dem aktuellen Beschluss dieses Anwendungsgebietes Dosierung hinzugezogen [1; 3].

### **Zu bewertendes Arzneimittel:**

#### ***Tisotumab vedotin***

Tisotumab vedotin wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie angewendet. Die empfohlene Dosis von Tisotumab vedotin beträgt 2 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über 30 Minuten, wobei Fachinformation die Dosierung auf maximal 200 mg pro Patientin pro Behandlung beschränkt. Die Behandlungsdauer entspricht bei Tisotumab vedotin je Tag 1 pro Zyklus 17,4 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr (Tabelle 3-11). Die Patientinnen können mit Tisotumab vedotin bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden [2].

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:*****Cemiplimab***

Cemiplimab ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen. Die empfohlene Dosis von Cemiplimab beträgt 350 mg i. v. einmal alle 3 Wochen [4]. Es wird von 17,4 Behandlungstagen pro Patientin pro Jahr ausgegangen.

***Ifosfamid***

Ifosfamid ist als palliative Cisplatin/Ifosfamid-Kombinationschemotherapie (ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO Stadium IVB (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie zugelassen. Ifosfamids gebräuchliche Dosierung als Monotherapie ist gemäß Fachinformation an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 1,2 – 2,4 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. alle 3 – 4 Wochen [1; 5]. Daraus leiten sich mit 13,0 – 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr 65,0 – 87,0 Behandlungstage pro Patientin pro Jahr ab.

***Irinotecan***

Irinotecan wird in der S3-Leitlinie als Monotherapie für Zervixkarzinom-Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie im Off-label-Einsatz empfohlen. Die Leitlinie gibt eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. einmal alle 7 Tage vor [3]. Es werden 52,1 Behandlungstage pro Patientin pro Jahr angenommen.

***nab-Paclitaxel***

nab-Paclitaxel wird in der S3-Leitlinie als Monotherapie für Zervixkarzinom-Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie im Off-label-Einsatz empfohlen. Die Leitlinie gibt eine Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. an drei Tagen eines jeden 21-Tage-Zyklus vor [3]. Es werden 52,1 Behandlungstage pro Patientin pro Jahr angenommen.

***Pembrolizumab***

Pembrolizumab 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 [6]. Die S3-Leitlinie benennt Pembrolizumab als Monotherapie für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom als Off-label-Option für die Second-line oder höhere Therapielinie mit einer Dosierung von 200 mg i. v. einmal alle 3 Wochen [3]. Daraus leiten sich 17,4 Behandlungstage pro Patientin pro Jahr ab.

***Pemetrexed***

Pemetrexed wird in der S3-Leitlinie als Monotherapie für Zervixkarzinom-Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie im Off-label-Einsatz empfohlen. Die Leitlinie gibt eine

Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. einmal alle 3 Wochen vor [3]. Es werden 17,4 Behandlungstage pro Patientin pro Jahr angenommen.

### **Topotecan**

Topotecan wird in der S3-Leitlinie als Monotherapie für Zervixkarzinom-Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie im Off-label-Einsatz empfohlen. Die Leitlinie gibt eine Dosierung von 1,5 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. an 5 Tagen eines jeden 21-Tage-Zyklus vor [3]. Daraus leiten sich mit 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr 87,0 Behandlungstage pro Patientin pro Jahr ab.

### **Vinorelbin**

Vinorelbin wird in der S3-Leitlinie als Monotherapie für Zervixkarzinom-Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie im Off-label-Einsatz empfohlen. Die Leitlinie gibt eine Dosierung von 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche i. v. an zwei Tagen eines 21-Tage-Zyklus vor [3]. Ausgehend von mit 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr leiten sich 34,8 Behandlungstage pro Patientin pro Jahr ab.

## **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Tisotumab vedotin	Pop. a und Pop. b	17,4	2 mg/kg KG i. v. (2 mg x 69,2 kg = 138,4 mg/Gabe) 4 Vials mit je 40 mg: 160 mg	4 x 40 mg x 17,4 = <b>2.784 mg</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Cemiplimab	Pop. a	17,4	350 mg i. v.: 1 Vial mit 350 mg	1 x 350 mg x 17,4 = <b>6.090 mg</b>
Ifosfamid	Pop. b	65,0 oder 87,0	1.200 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. (1.200 mg x 1,77 m <sup>2</sup> = 2.124,0 mg/Gabe) 1 Vial mit 2000 mg + 1 Vial mit 1.000 mg  oder 2.400 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. (2.400 mg x 1,77 m <sup>2</sup> = 4.248,0 mg/Gabe) 1 Vial mit 5.000 mg	1 x 1.000 mg x 65 = 65.000 mg + 1 x 2.000 mg x 65 = 130.000 mg = <b>195.000 mg</b> 1 x 5.000 mg x 65 = <b>325.000 mg</b> oder 1 x 1.000 mg x 87 = 87.000 mg + 1 x 2.000 mg x 87 = 174.000 mg = <b>261.000 mg</b> 1 x 5.000 mg x 87 = <b>435.000 mg</b>
Irinotecan	Pop. b	52,1	125 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. (125 mg x 1,77 m <sup>2</sup> = 221,3 mg/Gabe) 1 Vial mit 300 mg	1 x 300 mg x 52,1 = <b>15.630 mg</b>
nab-Paclitaxel	Pop. b	52,2	125 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. (125 mg x 1,77 m <sup>2</sup> = 221,3 mg/Gabe) 3 Vials mit je 100 mg	3 x 100 mg x 52,2 = <b>15.660 mg</b>
Pembrolizumab <sup>a</sup>	Pop. b	17,4	200 mg i. v. 2 Vials mit je 100 mg	2 x 100 mg x 17,4 = <b>3.480 mg</b>
Pemetrexed	Pop. b	17,4	500 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. (500 mg x 1,77 m <sup>2</sup>	1 x 850 mg x 17,4 = 14.790 mg +



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			= 885,0 mg/Gabe) 1 Vial mit 850 mg + 1 Vial mit 100 mg	1 x 100 mg x 17,4 = 1.740 mg = <b>16.530 mg</b>
Topotecan	Pop. b	87	1,5 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. (1,5 mg x 1,77 m <sup>2</sup> = 2,7 mg/Gabe) 1 Vial mit 3 mg	1 x 3 mg x 87 = <b>261 mg</b>
Vinorelbin	Pop. b	34,8	30 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. (30 mg x 1,77 m <sup>2</sup> = 53,1 mg/Gabe) 1 Vial mit 50 mg + 1 Vial mit 10 mg	1 x 50 mg x 34,8 = 1.740 mg + 1 x 10 mg x 34,8 = 348 mg = <b>2.088 mg</b>
a: Für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score $\geq 1$ ) und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind. Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quellen: [1-5]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin der in Tabelle 3-12 genannten Arzneimittel basieren auf den Angaben der Fachinformation und üblichen Dosierung in der klinischen Praxis [1-5].

Im Fall einer patientenindividuellen Dosierung in Abhängigkeit von Körpermaßen (Tisotumab vedotin, Ifosfamid, Irinotecan, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinorelbin) wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht aus dem Mikrozensus 2021 hinzugezogen und auf Basis der DuBois-Formel berechnet. Gemäß aktuellem Mikrozensus liegt das durchschnittliche Gewicht der erwachsenen Frau bei 69,2 kg und die durchschnittliche Größe 1,66 m [7]. Anhand der DuBois-Formel errechnet sich die durchschnittliche Körperoberfläche von 1,77 m<sup>2</sup> für Frauen.

Auf Basis der patientenindividuellen Dosen wurden die entsprechenden Packungsgrößen ausgewählt, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, und mit der Anzahl der Gaben multipliziert.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Tisotumab vedotin	Tivdak®, 40 mg, 1 Stück, PZN: 19695571 2.289,66 €	2.160,42 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 127,47 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Cemiplimab	Libtayo® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 350 mg; 1 Stück, PZN: 14350100 4.321,44 €	4.076,16 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 243,51 € <sup>b</sup> ]
Ifosfamid	IFO-cell® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 5 g, 1 Stück, PZN: 00170357 177,77 €	168,10 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 7,90 € <sup>b</sup> ]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	IFO-cell N® Infusionslösung 2 g, 1 Stück, PZN: 00834716 80,24 € 1 g, 1 Stück, PZN: 00834662 49,88 €	75,20 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 3,27 € <sup>b</sup> ]  46,28 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 1,83 € <sup>b</sup> ]
Irinotecan	Irinotecan HCl® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg, 1 Stück, PZN: 14279709 568,26 €	500,05 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 26,43 € <sup>b</sup> ; 40,01 € <sup>c</sup> ]
nab-Paclitaxel	Pazenir® Pulver zur Herstellung einer Infusions-Dispersion 100 mg, 1 Stück, PZN: 14375146 429,36 €	407,75 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 19,84 € <sup>b</sup> ]
Pembrolizumab	Keytruda® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 100 mg, 2 Stück, PZN: 19478508 4.962,26 €	4.680,39 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 280,10 € <sup>b</sup> ]
Pemetrexed	Pemetrexed Accord® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 850 mg, 1 Stück, PZN: 16910796 966,21 € 100 mg, 1 Stück, PZN: 16910767 122,87 €	919,12 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 45,32 € <sup>b</sup> ]  115,81 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 5,29 € <sup>b</sup> ]
Topotecan	Topotecan® Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg. 3 mg, 1 Stück, PZN: 09219013 236,46 €	222,22 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 12,47 € <sup>b</sup> ]
Vinorelbin	Navirel® Infusionslösungskonzentrat 50 mg, 1 Stück, PZN: 04636574 152,64 € 10 mg, 1 Stück, PZN: 04636539 38,90 €	144,16 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 6,71 € <sup>b</sup> ]  35,82 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 1,31 € <sup>b</sup> ]
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1, SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [8; 9]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie der Apothekenabgabepreise basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Angaben in Tabelle 3-13 stellen den jeweiligen Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe (Stand 15.08.2025) dar bzw. für Tisotumab vedotin den Apothekenabgabepreis zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens sowie die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. Falls mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde kostengünstigste die Packung oder Kombination von Packungsgrößen gewählt. Die Kosten in Euro sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebener Rabatte berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €,
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V,
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisotumab vedotin	Pop. a und Pop. b	Zubereitung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	1	17,4
		Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 06211) <b>Oder</b> Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (GOP 06212)	1	1
		Topische konservierungsmittelfreie kortikosteroidhaltige Augentropfen (z. B. Dexamethason 0,1 %)	4	69,6
		Topische konservierungsmittelfreie vasokonstriktorische Augentropfen (z B. Brimonidintartrat 0,2 %)	1	17,4
		Topische konservierungsmittelfreie befeuchtende Augentropfen	Patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cemiplimab	Pop. a	Zubereitung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	1	17,4
Ifosfamid	Pop. b	Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	5	65,0 – 87,0
		Ambulante Betreuung und Nachsorge: Dauer mehr als 2 Stunden (GOP 01510)	5	65,0 – 87,0
		Begleitmedikation: Mesna 3 x an Tag 1 - 5	15	195,0 – 261,0
Irinotecan	Pop. b	Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1	52,1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	1	52,1
nab-Paclitaxel	Pop. b	Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3	52,2
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	3	52,2
Pembrolizumab	Pop. b	Zubereitung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	1	17,4
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren	1	1
Pemetrexed	Pop. b	Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1	17,4
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation: Dexamethason 2 x täglich an 3 Tagen eines 21-Tage-Zyklus	3	52,2
		Prämedikation: Folsäure täglich	1	365
		Prämedikation: Vitamin B12 nach jedem dritten Behandlungszyklus	1	5,8
Topotecan	Pop. b	Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	5	87
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	5	87
Vinorelbin	Pop. b	Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	2	34,8
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [2; 4-6; 10-17]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-14 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Zyklus pro Jahr zusammengestellt.

Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patientinnen erforderlich sind. Leistungen, die nicht regelhaft erforderlich sind oder in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jede Patientin infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben, wurden nicht berücksichtigt.

Aufgrund des Risikos möglicher okulärer Nebenwirkungen ist vor dem Beginn der Behandlung mit Tisotumab vedotin eine augenärztliche Untersuchung nötig [2]. Hierbei wird je nach Alter

der Patientinnen die GOP 06211 bzw. GOP 06212 abgerechnet. Zur Berechnung wird der Mittelwert beider GOP herangezogen. Zusätzlich muss einen Tag vor und fortfahrend drei Tage nach der Infusion dreimal täglich in jedes Auge ein Tropfen von topischen konservierungsmittelfreien kortikosteroidhaltigen Augentropfen gegeben werden (z. B. Dexamethason 0,1 %). Hierfür steht beispielsweise DEXA-OPHTAL sine (PZN: 2935433; AVP: 35,26 €) zur Verfügung. Es ergeben sich bei Kosten von 0,66 € pro Gabe. Weiterhin ist die Gabe von topischen konservierungsmittelfreien vasokonstriktorisches Augentropfen (z. B. Brimonidintartrat 0,2 %) nötig, hierbei müssen unmittelbar vor jeder Infusion drei Tropfen pro Auge verabreicht werden. Hierfür steht beispielsweise BRIMONIDIN Stulln sine (PZN: 14300993; AVP: 32,62 €) zur Verfügung. Es ergeben sich Kosten von 1,14 € pro Gabe. Außerdem ist die Gabe von topischen konservierungsmittelfreien befeuchtenden Augentropfen nötig, Patientinnen müssen, während der Behandlung und 30 Tage lang nach der letzten Dosis von Tisotumab vedotin mehrmals täglich befeuchtende Augentropfen anwenden.

Entsprechend der Fachinformation von Tisotumab vedotin, Cemiplimab und Pembrolizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig [2; 4; 6]. Die Behandlung erfolgt als i. v. Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Für Ifosfamid, Irinotecan, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan und Vinorelbin fallen Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Die Behandlung mit Ifosfamid und der Begleitmedikation Mesna erfolgt als i. v. Infusion über einen Zeitraum von mehr als 2 Stunden, wohingegen Irinotecan, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan und Vinorelbin innerhalb von mindestens 10 Minuten appliziert werden [5; 10; 11; 13; 15; 17].

Wegen seiner Urotoxizität soll Ifosfamid mit Mesna zur Vorbeugung einer hämorrhagischen Zystitis gegeben werden [5]. Mesna wird üblicherweise in einer Dosis von je 20 % der Ifosfamid-Dosierung zu den Zeitpunkten Null (Gabe von Ifosfamid), nach 4 Stunden und nach 8 Stunden i. v. appliziert [12]. Dies entspricht 424,8 mg bzw. 849,6 mg Mesna. Die wirtschaftlichste Packung wurde nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte je mg bestimmt und war Uromitexan® (PZN: 3154979) mit 50 Tabletten in einer Wirkstärke von 400 mg mit Kosten von 131,61 €. Somit ergibt sich ein Preis pro 400 mg von 2,63 €.

Gemäß Fachinformation von Pembrolizumab ist der Nachweis von PD-L1-positiven Tumor notwendig [6]. Dieser erfolgt mittels eines immunhistochemischen Nachweisverfahrens (GOP 19321) einmalig vor Beginn der Behandlung [14].

Zur Reduktion der Toxizität muss laut Pemetrexed Fachinformation die Patientinnen Prämedikation aus Kortikosteroiden und Vitaminen erhalten [10]. Ein orales Kortikosteroid muss am Tag vor, am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag danach zweimal täglich erhalten, die einer Dosierung von 4 mg Dexamethason entsprechen. Dexamethason wird in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken angeboten. Die wirtschaftlichste Packung wurde anhand des Festbetrages nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte je mg bestimmt. Diese ist Fortecortin® 2 mg mit 100 Tabletten pro Packung (PZN: 02452841) in einer Höhe von 31,17 € für die GKV und wird mit Kosten von 0,16 € pro mg für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Zusätzlich müssen Patientinnen täglich oral Folsäure (350 bis 1 000 µg) einnehmen [10]. Es ist



eine Packung mit 30 Tabletten mit einer Wirkstärke von 400 µg erhältlich (Folica®; AVP: 3,42 €; PZN: 11049713). Somit ergibt sich ein Preis pro Gabe von 0,12 €. Daneben ist eine Packung mit 1 000 µg erhältlich (FOLSÄURE 1 mg; AVP: 21,80 €; PZN: 04863324). Dies führt zu Kosten pro Gabe von 0,24 €.

Die intramuskuläre Injektion von Vitamin B12 (1 000 µg) muss in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus erfolgen [10]. Die wirtschaftlichste Packung wurde anhand des Festbetrages nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte je mg bestimmt. Die Packung VITAMIN B12 SANUM® mit 10 Einheiten in einer Wirkstärke von 1 mg zu 7,35 € pro Packung für die GKV (PZN: 02886143) wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen. Dies führt zu Kosten pro Gabe von 1,27 €

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (GOP 06211) <sup>a</sup>	14,50 €
<b>Oder</b> Augenärztliche Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (GOP 06212) <sup>a</sup>	16,86 €
Topische konservierungsmittelfreie kortikosteroidhaltige Augentropfen (z. B. Dexamethason 0,1 %)	0,66 €
Topische konservierungsmittelfreie vasokonstriktorische Augentropfen (z. B. Brimonidintartrat 0,2 %)	1,14 €
Topische konservierungsmittelfreie befeuchtende Augentropfen	Die Kosten sind patientenindividuell und können nicht beziffert werden
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	8,30 €
Ambulante Betreuung und	54,90 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nachsorge: Dauer mehr als 2 Stunden (GOP 01510)	
Immunhistochemischer und/oder immunzyto-chemischer Nachweis von Rezeptoren (GOP 19321)	35,57 €
Begleitmedikation: Mesna (800 – 1.200 mg pro Gabe)	5,26 € - 7,90 €
Prämedikation: Dexamethason (2 x 4 mg pro Tag)	1,25 €
Prämedikation: Folsäure (400 – 1 000 µg pro Tag)	0,12 € – 0,24 €
Prämedikation: Vitamin B12 (1.000 µg pro Gabe)	1,27 €
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Zur Berechnung werden wird der Mittelwert beider GOP herangezogen. Quelle: [14; 16; 18; 19]	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem EBM aufgeführt [14].

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen [16]. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern und zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe jeweils ein Zuschlag von 100,00 € je Einheit abrechnungsfähig.

Für die Darstellung der Kosten für Begleit- und Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Angaben aus der Lauer-Taxe sind vom Stand 15.08.2025.

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tisotumab vedotin	Pop. a und Pop. b	Zubereitung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	144,42 €
		Augenärztliche Grundpauschale Mittelwert GOP 06211 und GOP 06212	15,68 €
		Topische konservierungsmittelfreie kortikosteroidhaltige Augentropfen (z. B. Dexamethason 0,1 %)	254,40 €
		Topische konservierungsmittelfreie vasokonstriktorische Augentropfen (z. B. Brimonidintartrat 0,2 %)	103,25 €
Tisotumab vedotin gesamt			2.257,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cemiplimab	Pop. a	Zubereitung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	144,42 €
Cemiplimab gesamt			1.884,42 €
Ifosfamid	Pop. b	Zubereitung einer zytostatika- haltigen parenteralen Lösung	6.500,00 € – 8.700,00 €
		Ambulante Betreuung und Nachsorge: Dauer mehr als 2 Stunden (GOP 01510)	3.568,50 € – 4.776,30 €
		Begleitmedikation: Mesna i.v.	1.026,56 € – 2.061,01 €
Ifosfamid gesamt			11.095,06 € – 15.537,31 €
Irinotecan	Pop. b	Zubereitung einer zytostatika- haltigen parenteralen Lösung	5.210,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	432,43 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Irinotecan gesamt			5.642,43 €
nab-Paclitaxel	Pop. b	Zubereitung einer zytostatika- haltigen parenteralen Lösung	5.220,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	433,26 €
nab-Paclitaxel gesamt			5.653,26 €
Pembrolizumab <sup>a</sup>	Pop. b	Zubereitung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	144,42 €
		Immunhistochemischer und/oder immunzyto-chemischer Nachweis von Rezeptoren	35,57 €
Pembrolizumab gesamt			1.919,99 €
Pemetrexed	Pop. b	Zubereitung einer zytostatika- haltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	144,42 €
		Prämedikation: Dexamethason	65,08 €
		Prämedikation: Folsäure	41,61 – 79,57 €
		Prämedikation: Vitamin B12	4,26 €
Pemetrexed gesamt			1.995,37 – 2.033,33 €
Topotecan	Pop. b	Zubereitung einer zytostatika- haltigen parenteralen Lösung	8.700,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	722,10 €
Topotecan gesamt			9.422,10 €
Vinorelbin	Pop. b	Zubereitung einer zytostatika- haltigen parenteralen Lösung	3.480,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (GOP 02100)	288,84 €
Vinorelbin gesamt			3.768,84 €
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [2; 4-6; 10; 11; 13; 15; 17]			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Tisotumab vedotin	Pop. a und Pop. b	150.365,23 €	517,75 €	1.740,00 €	152.622,98 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Cemiplimab	Pop. a	70.925,18 €	144,42 €	1.740,00 €	72.809,60 €
Ifosfamid (21-Tage-Zyklus)	Pop. b	7.896,20 € – 10.926,50 €	4.595,06 € – 5.108,34 €	6.500,00 €	18.991,26 € – 22.534,84 €
Ifosfamid (28-Tage-Zyklus)		10.568,76 € – 14.624,70 €	6.150,31 € – 6.837,31 €	8.700,00 €	25.419,07 € – 30.162,01 €
Irinotecan	Pop. b	26.052,61 €	432,43 €	5.210,00 €	31.695,04 €
nab-Paclitaxel	Pop. b	63.853,65 €	433,26 €	5.220,00 €	69.506,91 €
Pembrolizumab	Pop. b	81.438,79 €	179,99 €	1.740,00 €	83.358,78 €
Pemetrexed	Pop. b	18.007,78 €	255,37 € – 293,33 €	1.740,00 €	20.003,15 € – 20.041,11 €
Topotecan	Pop. b	19.333,14 €	722,10 €	8.700,00 €	28.755,24 €
Vinorelbin	Pop. b	6.263,31 €	288,84 €	3.480,00 €	10.032,15 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [2; 4-6; 10; 11; 13; 15; 17]					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Mit den in Abschnitt 3.2.3 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 413 – 974 Patientinnen geschätzt. Aufgrund von zugelassenen Produkten sowie der Off-label Anwendungen ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen, die in der Versorgungsrealität mit Tisotumab vedotin behandelt werden, unter der Anzahl der Patientinnen innerhalb der Zielpopulation bleiben wird.

#### Patienten mit Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Tisotumab vedotin für Patientinnen nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, D-Mannitol) kontraindiziert.

Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patientinnen abschätzen ließe, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patientinnen ausgegangen.

#### Therapieabbrüche

Es liegen keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor. In der Zulassungsstudie innovaTV 301 brachen 15 % der Patientinnen im Tisotumab vedotin-Arm die Therapie ab (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.4.4).

#### Patientenpräferenzen

Es können keine näheren Angaben zur Patientenpräferenz gemacht werden, da hierzu keine Daten vorliegen. Mit der Zulassung von Tisotumab vedotin ist erstmalig ein gegen

Gewebefaktor (Tissue Factor [TF]) gerichtetes ADC für Patientinnen verfügbar, die durch die bisherigen Therapieoptionen nicht oder nur unzureichend versorgt werden konnten. Eine Quantifizierung der Auswirkung auf den Versorgungsanteil kann jedoch mangels Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgen.

### **Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Die intravenöse Behandlung mit Tisotumab vedotin kann ambulant erfolgen. Mangels geeigneter Daten ist es derzeit nicht möglich zwischen dem ambulanten und stationären Versorgungsbereich zu differenzieren.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine tatsächliche Entwicklung der Versorgungsanteile von Tisotumab vedotin ist nur schwer vorherzusagen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin nicht verändern würde.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zur Dosierung in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 sowie die Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der S3-Leitlinie, dem aktuellen Beschluss dieses Anwendungsgebietes sowie den Fachinformation der relevanten

Medikamente entnommen [1-6; 10-13; 15; 17]. Zur Berechnung patientenindividueller Dosierungen wurden Angaben vom Statistischen Bundesamt herangezogen [7]. Die Arzneimittelpreise und die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025) ermittelt [8]. Die Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden dem EBM und der Hilfstaxe entnommen [14; 16].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt).
2. Genmab A/S 2025. Fachinformation Tisotumab vedotin Tivdak® 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 06/2025.
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. Regeneron Ireland Designated Activity Company 2025. Fachinformation Cemiplimab - LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand Juli 2025.
5. Baxter Deutschland GmbH 2024. Fachinformation Ifosfamid - Holoxan - Stand 04.2024.
6. Merck Sharp & Dohme B. V. 2025. Fachinformation Pembrolizumab - KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand Juni 2025.
7. Destatis - Statistisches Bundesamt 2023. Gesundheitszustand und relevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen: Frauen - Endergebnisse des Mikrozensus 2021.
8. Lauer-Fischer GmbH 2025. LAUER-TAXE® Online 4.0 - Stand: 15.08.2025.
9. Genmab Deutschland GmbH 2025. Excel-Tabelle zur Herleitung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.
10. Accord Healthcare S.L.U. 2024. Fachinformation Pemetrexed Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 12/2024.



11. AqVida GmbH 2025. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 02/2025.
12. Baxter Deutschland GmbH 2024. Fachinformation Mesna - Uromitexan 400 mg - Stand 04.2024.
13. Hexal AG 2024. Fachinformation Topotecan HEXAL® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 07/2024.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2025.
15. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 2024. Fachinformation Vinorelbin - Navirel® 10 mg/ml Konzentrat - Stand 10.2024.
16. GKV Spitzenverband 2024. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Hilfstaxe); Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Stand 15. Oktober 2024.
17. ratiopharm GmbH 2025. Fachinformation Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung - Pazenir 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion - Stand Juni 2025.
18. Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH 2020. Fachinformation Dexamethason sine 1,3 mg/ml Augentropfen - Stand 10/2020.
19. Pharma Stulln GmbH 2022. Fachinformation Brimonidin Stulln sine 2 mg/ml Augentropfen, Lösung im Einzeldosisbehälter - Stand 01/2022.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation entnommen (Abschnittangaben beziehen sich auf die Fachinformation) [1].

#### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tivdak<sup>®</sup> 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 (siehe „Augenpflege“ am Ende dieses Abschnitts und Abschnitt 4.4).

#### Dosierung

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

#### Dosisanpassungen

Der empfohlene Ablauf einer Dosisreduktion von Tivdak<sup>®</sup> ist in Tabelle 3-18 aufgeführt. Bei Patientinnen, die eine Dosis von 0,9 mg/kg nicht vertragen, muss Tivdak<sup>®</sup> endgültig abgesetzt werden.

Tabelle 3-18: Ablauf der Dosisreduktion

	Dosisstufe
Anfangsdosis	2 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 200 mg)
Erste Dosisreduktion	1,3 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 130 mg)
Zweite Dosisreduktion	0,9 mg/kg (bis zu einer Höchstdosis von 90 mg)

Die empfohlenen Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-19 aufgeführt. Bei neu auftretenden oder sich verstärkenden Symptomen der Augen sind Patientinnen so schnell wie möglich an einen Augenarzt zu überweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-19: Dosisanpassungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Auftreten	Dosisanpassung
Keratitis	Grad 1	Beliebig	Unterbrechung der Behandlung bis zur klinischen Stabilisierung, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der gleichen Dosis
	Grad 2	Erstes Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad $\leq 1$ , anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe
		Zweites Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad $\leq 1$ , anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Endgültiger Behandlungsabbruch bei fehlendem Rückgang auf Grad $\leq 1$
		Drittes Auftreten	Endgültiger Behandlungsabbruch
	Grad 3 oder 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Bindehautulzeration	Grad 1 oder 2	Erstes Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis zur klinischen Stabilisierung, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe
		Zweites oder weiteres Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis zur klinischen Stabilisierung, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Endgültiger Behandlungsabbruch bei fehlender Stabilisierung oder Besserung
	Grad 3 oder 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Vernarbung von Bindehaut oder Hornhaut oder Symblepharon	Beliebiger Grad	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Konjunktivitis und andere Nebenwirkungen der Augen	Grad 1	Beliebig	Unterbrechung der Behandlung bis zur klinischen Stabilisierung, anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der gleichen Dosis
	Grad 2	Erstes Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad $\leq 1$ , anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der gleichen Dosis
		Zweites Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad $\leq 1$ , anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe.

Nebenwirkung	Schweregrad*	Auftreten	Dosisanpassung
			Endgültiger Behandlungsabbruch bei fehlendem Rückgang auf Grad $\leq 1$
		Drittes Auftreten	Endgültiger Behandlungsabbruch
	Grad 3 oder 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Periphere Neuropathie	Grad 2 oder 3	Beliebig (erstes Auftreten oder Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung)	Unterbrechung der Behandlung bis Grad $\leq 1$ , anschließend Wiederaufnahme der Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe
	Grad 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
Schwere unerwünschte Reaktion der Haut (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom)	Verdacht (beliebiger Grad)	Beliebig	Umgehende Behandlungsunterbrechung und Konsultation eines Spezialisten zur Bestätigung der Diagnose
	Bestätigung von Grad 3 oder 4	Beliebig	Endgültiger Behandlungsabbruch
*Die Toxizität wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE, allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen), des National Cancer Institute (NCI-CTCAE V5.0) eingestuft, wobei Grad 1 für leicht, Grad 2 für mittelschwer, Grad 3 für schwer und Grad 4 für lebensbedrohlich steht.			

### Auslassen einer Dosis

Falls eine geplante Dosis Tivdak<sup>®</sup> 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.

### Augenpflege

Um das Risiko für Nebenwirkungen der Augen zu verringern, müssen sich Patientinnen an die folgenden Empfehlungen halten (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Augenuntersuchung durch den behandelnden Arzt*

Vor jeder Infusion muss der behandelnde Arzt die Augen der Patientin begutachten, einschließlich einer Kontrolle der normalen Augenbewegungen, und die Patientin zu etwaigen Krankheitszeichen oder Symptomen der Augen befragen. Bei jedweden Krankheitszeichen oder Symptomen der Augen muss die Patientin an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Topische konservierungsmittelfreie kortikosteroidhaltige Augentropfen (z. B. Dexamethason 0,1 % dreimal täglich oder äquivalentes Präparat gemäß Verordnung)*

Patientinnen müssen dreimal täglich einen Tropfen in jedes Auge geben, beginnend einen Tag vor der Infusion und fortfahrend für drei Tage danach.

*Topische konservierungsmittelfreie vasokonstriktorische Augentropfen (z. B. Brimonidintartrat 0,2 % 3 Tropfen pro Auge oder äquivalentes Präparat gemäß Verordnung)*

Die Tropfen müssen unmittelbar vor jeder Infusion in beide Augen verabreicht werden.

#### *Kühlpacks*

Nach Verabreichung der Augentropfen müssen vor, während und bis 30 min nach der Infusion kühlende Augenpads verwendet werden.

#### *Topische konservierungsmittelfreie befeuchtende Augentropfen*

Patientinnen müssen angewiesen werden, während der Behandlung und 30 Tage lang nach der letzten Dosis Tivdak® mehrmals täglich befeuchtende Augentropfen anzuwenden.

#### *Kontaktlinsen*

Patientinnen muss geraten werden, während der gesamten Dauer der Behandlung keine Kontaktlinsen zu tragen, es sei denn, der Augenarzt rät dazu.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patientinnen*

Bei Patientinnen ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patientinnen mit leichter (Kreatininclearance [CrCl] > 60 bis 90 ml/min) oder mittelschwerer (CrCl 30 bis 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 bis < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) wurde Tisotumab vedotin nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionseinschränkung*

Bei Patientinnen mit leichter Leberfunktionseinschränkung (Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 × obere Normgrenze [upper limit of normal, ULN] und beliebige Aspartat-Aminotransferase [AST] oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN gemäß den Kriterien des National Cancer Institute für Leberfunktionseinschränkungen) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da bei Patientinnen mit leichter Leberfunktionseinschränkung jedoch von einer Erhöhung der Exposition auszugehen ist, sind Patientinnen mit leichter Leberfunktionseinschränkung mit Vorsicht zu behandeln. Bei Patientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionseinschränkung wurde Tisotumab vedotin nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Tivdak® wird intravenös verabreicht. Die empfohlene Dosis wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Tisotumab vedotin darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Nebenwirkungen der Augen

In klinischen Studien mit Zervixkarzinom-Patientinnen traten während der Behandlung mit Tisotumab vedotin Nebenwirkungen der Augen auf (siehe Abschnitt 4.8). Die häufigsten Nebenwirkungen bezüglich der Augen waren Konjunktivitis, trockene Augen, Keratitis und Blepharitis.

Vor der ersten Infusion und bei entsprechender klinischer Indikation müssen die Patientinnen für eine vollständige Augenuntersuchung (einschließlich Sehschärfe und Spaltlampenuntersuchung) an einen Augenarzt überwiesen werden. Vor jeder Infusion muss der behandelnde Arzt die Augen der Patientin begutachten, einschließlich einer Kontrolle der normalen Augenbewegungen, und die Patientin zu etwaigen Krankheitszeichen oder Symptomen der Augen befragen. Patientinnen müssen auf neu auftretende oder sich verschlimmernde Symptome der Augen überwacht und, falls erforderlich, so schnell wie möglich an einen Augenarzt überwiesen werden. Patientinnen müssen angewiesen werden, alle neu auftretenden oder sich verstärkenden Krankheitszeichen oder Symptome der Augen sofort zu melden. Je nach Schwere der Nebenwirkung muss die Behandlung mit Tivdak® unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Um das Risiko für Nebenwirkungen, welche die Augen betreffen zu verringern, müssen sich Patientinnen an die Empfehlungen im Unterabschnitt „Augenpflege“ des Abschnitts 4.2 halten (siehe Abschnitt 4.2).

#### Periphere Neuropathie

Während der Behandlung mit Tisotumab vedotin traten periphere Neuropathien auf, einschließlich Ereignisse des Grads 3 (siehe Abschnitt 4.8). Patientinnen müssen auf allgemeine Symptome einer Neuropathie überwacht werden, wie Parästhesie, Kribbeln oder Brennen, neuropathische Schmerzen, Muskelschwäche oder Dysaesthesie. Bei Patientinnen mit neu

auftretender oder sich verstärkender peripherer Neuropathie kann eine Dosisunterbrechung, Dosisreduktion oder ein endgültiger Behandlungsabbruch von Tivdak® erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

#### Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut

Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut, einschließlich Ereignisse eines tödlich verlaufenden oder lebensbedrohlichen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), können bei Patientinnen auftreten, die mit Tisotumab vedotin behandelt werden. Patientinnen müssen auf Anzeichen oder Symptome schwerer unerwünschter Reaktionen der Haut überwacht werden, zu denen Target-Läsionen, sich verschlimmernde Hautreaktionen, Blasenbildung oder Abschälen der Haut, schmerzhafte Wunden in Mund, Nase, Rachen oder Genitalbereich, Fieber oder grippeähnliche Symptome und geschwollene Lymphknoten gehören. Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer unerwünschter Reaktionen der Haut muss die Behandlung mit Tivdak® sofort unterbrochen werden, bis die Ätiologie der Reaktion geklärt ist. Eine frühzeitige Konsultation eines Spezialisten wird empfohlen, um eine genauere Diagnose und eine angemessene Behandlung zu gewährleisten. Bei bestätigten schweren unerwünschten Reaktionen der Haut des Grads 3 oder 4, einschließlich SJS, muss Tivdak® dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Embryofetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus und der Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien besteht die Möglichkeit, dass Tisotumab vedotin bei Anwendung an Schwangeren den Fötus schädigen kann. Dazu gehören embryofetale Toxizität und strukturelle Fehlbildungen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Tivdak® überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung mit Tivdak® und für 2 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Aus klinischen Studien ausgeschlossene Patientinnen

Patientinnen mit den folgenden Erkrankungen wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen: klinisch signifikante aktive Erkrankung der Augenoberfläche, vorhergehende Episoden einer vernarbenden Konjunktivitis oder eines SJS mit okulärer Beteiligung, periphere Neuropathie des Grads  $\geq 2$ , klinisch signifikante Blutungsstörungen oder -risiken oder kardiovaskuläre Risiken (siehe Abschnitt 5.1). In Ermangelung von Daten muss Tisotumab vedotin in diesen Bevölkerungsgruppen nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos mit Vorsicht angewendet werden.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formellen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Tisotumab vedotin durchgeführt.

## CYP3A4-Inhibitoren, -Substrate und -Induktoren

### *Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen*

#### Klinische Studien

Starke CYP3A4-Inhibitoren: Bei Kombination mit einem Monomethyl-Auristatin E (MMAE)-haltigen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK) erhöhte Ketoconazol die MMAE-Exposition, jedoch nicht die AWK-Exposition. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren und Tisotumab vedotin würde sich wahrscheinlich ähnlich auf unkonjugiertes MMAE und AWK auswirken. Bei einer Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht geboten. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Tisotumab vedotin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobicistat, Indinavir, Itraconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol) müssen die Patientinnen sorgfältig auf unerwünschte Reaktionen überwacht werden.

Starke CYP3A4-Induktoren: Die MMAE-Exposition verringerte sich bei gleichzeitiger Anwendung eines anderen MMAE-haltigen AWK mit Rifampicin, während die AWK-Exposition unverändert blieb. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren und Tisotumab vedotin würde sich wahrscheinlich ähnlich auf unkonjugiertes MMAE und AWK auswirken.

Sensitive CYP3A4-Substrate: Die gleichzeitige Verabreichung eines anderen MMAE-haltigen AWK mit Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat) wirkte sich nicht auf die Midazolam-Exposition aus. In ähnlicher Weise ist nicht zu erwarten, dass Tisotumab vedotin die Exposition gegenüber Arzneimitteln verändert, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden.

#### In-vitro-Studien

Transporter-Systeme: MMAE ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp), aber kein Inhibitor von P-gp.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Tivdak® überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung und mindestens 2 Monate nach dem Absetzen der Behandlung ein wirksames Verhütungsmittel zu verwenden.

Männern mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis Tivdak® ein wirksames Verhütungsmittel zu verwenden.

#### Schwangerschaft

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.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tisotumab vedotin beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen muss während der Behandlung mit Tivdak® und für mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

#### Fertilität

Basierend auf den Ergebnissen tierexperimenteller Studien könnte Tisotumab vedotin die Fertilität bei Männern und Frauen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

#### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tisotumab vedotin hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patientinnen müssen beim Fahren oder Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, bis sie sicher sind, dass Tivdak® keine negativen Auswirkungen hat. Dies gilt wegen möglicher Nebenwirkungen wie Augenprobleme und periphere Neuropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei einer Beurteilung der Fähigkeit von Patientinnen zur Durchführung von Aufgaben, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern, muss der klinische Zustand der Patientinnen berücksichtigt werden.

#### **Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sofern nicht anders angegeben, basieren die Häufigkeiten der Nebenwirkungen auf den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse jeglicher Ursache, die bei 425 Patienten ermittelt wurden, welche mindestens eine Dosis Tisotumab vedotin 2 mg/kg intravenös während einer medianen Dauer von 3,7 Monaten in klinischen Studien erhielten.

Die häufigsten Nebenwirkungen ( $\geq 25\%$ ) waren periphere Neuropathie (39 %), Übelkeit (37 %), Epistaxis (33 %), Konjunktivitis (32 %), Alopezie (31 %), Anämie (27 %) und Diarrhö (25 %).

Schwere Nebenwirkungen (Grad  $\geq 3$ ) traten bei 56 % der Patienten auf. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen ( $\geq 2\%$ ) waren Anämie (10 %), periphere Neuropathie (6 %), Ermüdung/Fatigue (5 %), Abdominalschmerz (3 %), Neutropenie (3 %), Erbrechen (2 %), Asthenie (2 %) und Diarrhö (2 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 37 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen ( $\geq 2$  %) waren Abdominalschmerz (2 %), Obstipation (2 %), Fieber (2 %), periphere Neuropathie (2 %) und Erbrechen (2 %). Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang traten bei 2 % der Patienten auf.

Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch führten, traten bei 15 % der mit Tisotumab vedotin behandelten Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem Behandlungsabbruch führten ( $\geq 2$  %), waren periphere Neuropathie (7 %), Konjunktivitis (2 %) und Keratitis (2 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Behandlungsunterbrechung führten, traten bei 37 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Behandlungsunterbrechung führten ( $\geq 2$  %), waren Konjunktivitis (6 %), periphere Neuropathie (6 %) und Keratitis (3 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, traten bei 25 % der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten ( $\geq 2$  %), waren periphere Neuropathie (6 %), Konjunktivitis (5 %) und Keratitis (3 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die während der klinischen Studien zu Tisotumab vedotin beobachteten Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt (siehe Tabelle 3-20). Innerhalb der einzelnen Systemorganklassen sind die Nebenwirkungen nach den folgenden Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-20: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie
	Häufig	Neutropenie
	Gelegentlich	Febrile Neutropenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere Neuropathie <sup>1</sup>
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Konjunktivitis, trockenes Auge <sup>2</sup> , Keratitis
	Häufig	Augenreizung <sup>3</sup> , Blepharitis, Keratitis punctata, ulzerative Keratitis, Augenjucken, okuläre Hyperämie, Bindehautulkus, Entropium, Bindehauthyperämie, Episkleritis, Entzündung der Meibomdrüsen
	Gelegentlich	Hornhauterosion, Trichiasis,

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkung
		Färbung der Hornhaut mit Lebendfarbstoff nachweisbar, Bindehautnarbe, Keratopathie, Erkrankung der Bindehaut, Bindehauterosion, Augenlidödem, Madarosis, Dysfunktion der Meibomdrüse, Periorbitalödem, Symblepharon, Chalazion, Bindehautabschürfung, Bindehautödem, Hornhautdegeneration, Hornhautreizung, Kornealopazität, Narbe der Hornhaut, Verdünnung des Hornhautgewebes, Erythem des Augenlids, Augenlidrandverkrustung, nichtinfektiöse Konjunktivitis, Schwellung des Augenlids
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit <sup>4</sup> , Diarrhö <sup>5</sup> , Obstipation, Abdominalschmerz <sup>6</sup> , Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Alopezie, Ausschlag <sup>7</sup> , Pruritus
	Gelegentlich	Erythema multiforme, Dermatitis bullös, Stevens-Johnson-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue, Fieber, Asthenie
<sup>1</sup> Periphere Neuropathie umfasst periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere sensomotorische Neuropathie, muskuläre Schwäche, periphere motorische Neuropathie, Hypästhesie, Gangstörung, Neuralgie, Brennen, demyelinisierende Polyneuropathie, Neurotoxizität, Polyneuropathie, Sinnesempfindungsverlust und brennendes Gefühl auf der Haut <sup>2</sup> Trockenes Auge umfasst auch trockenes Auge und eine verstärkte Tränensekretion <sup>3</sup> Augenreizung umfasst auch Augenfluss, Augenschmerzen, Augenreizung und Augenödem <sup>4</sup> Übelkeit umfasst Übelkeit und Brechreiz <sup>5</sup> Diarrhö umfasst Diarrhö und Gastroenteritis <sup>6</sup> Abdominalschmerz umfasst Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden, Schmerzen Unterbauch und abdominaler Druckschmerz <sup>7</sup> Ausschlag umfasst Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Erythem, Ekzem, makulöser Ausschlag, Dermatitis akneiform, Ausschlag pustulös, Urtikaria, Dermatitis, Dermatitis allergisch, erythematöser Hautausschlag, Hautreizung und Hauttoxizität		

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Nebenwirkungen der Augen*

Bei 55 % der 425 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die in klinischen Studien mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, traten Nebenwirkungen der Augen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen der Augen waren Konjunktivitis (32 %), trockenes Auge (17 %), Keratitis

(12 %) und Blepharitis (5 %). Nebenwirkungen der Augen des Grads 3 traten bei 3 % der Patientinnen auf. Fälle von ulzerativer Keratitis des Grads 3 wurden bei 1,2 % der Patienten gemeldet. Nebenwirkungen der Augen des Grads 4 traten bei 0,2 % der Patientinnen auf, einschließlich ulzerativer Keratitis.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Nebenwirkung der Augen jeglichen Grads betrug 1,2 Monate (Spanne: 0 bis 17,1). Nebenwirkungen der Augen führten bei 6 % der Patientinnen zu einem Abbruch der Behandlung, bei 13 % zu einer Dosisunterbrechung und bei 12 % zu einer Dosisreduktion. Bei 59 % der Patientinnen mit Nebenwirkungen der Augen waren diese bei der letzten Nachuntersuchung vollständig abgeklungen, und bei 31 % hatten sie sich teilweise gebessert. Von den Patientinnen mit fortbestehenden Nebenwirkungen der Augen bei der letzten Nachuntersuchung hatten 28 % höchstens Grad 1, 10 % höchstens Grad 2 und 3 % höchstens Grad 3. Bei Patientinnen mit abgeklungenen Ereignissen betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen 0,59 Monate (Spanne: 0 bis 12,6) (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Periphere Neuropathie*

Bei 39 % der 425 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die in klinischen Studien mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, trat eine periphere Neuropathie auf. 6 % davon waren periphere Neuropathien des Grads 3. Die häufigsten peripheren Neuropathie-Ereignisse aller Grade waren periphere sensorische Neuropathie (23 %), periphere Neuropathie (5 %), Parästhesie (4 %), periphere sensomotorische Neuropathie (3 %) und muskuläre Schwäche (3 %).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer peripheren Neuropathie jeglichen Grads betrug 2,4 Monate (Spanne: 0 bis 11,3). Bei 18 % der Patientinnen mit peripherer Neuropathie war diese bei der letzten Nachuntersuchung vollständig abgeklungen, und bei 21 % hatten sie sich teilweise gebessert. Von den Patientinnen mit fortbestehender peripherer Neuropathie bei der letzten Nachuntersuchung hatten 45 % höchstens Grad 1, 27 % höchstens Grad 2 und 10 % höchstens Grad 3. Bei Patientinnen mit abklingenden Ereignissen betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen 0,72 Monate (Spanne: 0 bis 20,7) (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut*

Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut traten bei 1,6 % der 425 Patientinnen mit Zervixkarzinom auf, die in klinischen Studien mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, darunter Erythema multiforme (0,7 %), bullöse Dermatitis (0,5 %) und SJS (0,5 %). Schwere unerwünschte Reaktionen der Haut des Grads  $\geq 3$  traten bei 0,5 % der Patientinnen auf, darunter bei 1 Patientin mit tödlichem Verlauf.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer schweren unerwünschten Reaktion der Haut betrug 0,2 Monate (Spanne: 0,1,9). Bei 43 % der Patientinnen mit schweren unerwünschten Reaktionen der Haut waren diese bei der letzten Nachuntersuchung vollständig abgeklungen. Bei Patientinnen mit abklingenden Ereignissen betrug die mediane Zeit bis zum Abklingen 0,79 Monate (Spanne: 0,5 bis 2,3).

### *Nebenwirkungen des Gastrointestinaltrakts*

Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz und Erbrechen waren die häufigsten gastrointestinalen Beschwerden aller Grade, die bei den 425 mit Tisotumab vedotin behandelten Patientinnen mit Zervixkarzinom gemeldet wurden. Übelkeit trat bei 37 % der Patientinnen auf und hatte bei 1 % der Patientinnen Grad  $\geq 3$ . Diarrhö trat bei 25 % der Patientinnen auf und hatte bei 2 % der Patientinnen Grad  $\geq 3$ . Obstipation trat bei 24 % der Patientinnen auf und hatte bei 1 % der Patientinnen Grad  $\geq 3$ . Abdominalschmerz trat bei 22 % der Patientinnen auf und hatte bei 3 % der Patientinnen Grad  $\geq 3$ . Erbrechen trat bei 20 % der Patientinnen auf und hatte bei 2 % der Patientinnen Grad  $\geq 3$ .

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patientinnen*

Von 425 Patientinnen mit Zervixkarzinom, die in klinischen Studien mit Tisotumab vedotin behandelt wurden, waren 60 (14 %)  $\geq 65$  Jahre alt. Nebenwirkungen des Grads  $\geq 3$  traten bei 60 % der Patientinnen im Alter  $\geq 65$  Jahren und 55 % der Patientinnen im Alter  $< 65$  Jahren auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 35 % der Patientinnen im Alter  $\geq 65$  Jahren und 38 % der Patientinnen im Alter  $< 65$  Jahren auf.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Es gibt kein bekanntes Antidot für eine Überdosierung mit Tisotumab vedotin. Im Falle einer Überdosierung müssen Patientinnen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Annex II B des European Public Assessment Reports (EPAR) (Stand 03/07/2025) übernommen [2].

### B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (Annex II D des EPAR [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben sind dem EPAR (Abschnitt „Risk minimisation measures“ Table 124) entnommen worden [3].

Tabelle 3-21: Zusammenfassungstabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominderungsaktivitäten nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Schwere Augentoxizität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC-Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</li> <li>Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> <li>Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Periphere Neuropathie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC-Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</li> <li>Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> <li>Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Schwere Hautreaktionen/SJS	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>SmPC-Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</li> <li>Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4</li> <li>Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
QT-Zeit Verlängerung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschreibungspflichtiges Medikament</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langzeit-Sicherheit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie C5721002 (SGNTV-003)</li> </ul>
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.



**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Erstellung des Abschnittes wurden die Fachinformation und der EPAR herangezogen [1-3].

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Genmab A/S 2025. Fachinformation Tisotumab vedotin Tivdak® 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 06/2025.
2. European Medicines Agency (EMA) 2025. Tivdak EPAR Product Information - Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, last updated: 03/07/2025.
3. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report Tivdak (EPAR) - 30 January 2025 - First published: 07/04/2025.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusion	Tivdak® wird intravenös verabreicht. Die empfohlene Dosis wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Tisotumab vedotin darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Abschnitt 4.2, S. 2 Verabreichen Sie die Infusion sofort über 30 Minuten durch eine intravenöse Leitung mit einem 0,2- µm-Inline-Filter. Abschnitt 6.6, S. 8	ja
2	Ophthalmologische Untersuchung	Vor der ersten Infusion und bei entsprechender klinischer Indikation hat eine ophthalmologische Untersuchung zu erfolgen, einschließlich einer Beurteilung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung (siehe „Augenpflege“ am Ende dieses	ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Abschnitts und Abschnitt 4.4). Abschnitt 4.2, S. 1	
3	Augenuntersuchung durch den behandelnden Arzt	Vor jeder Infusion muss der behandelnde Arzt die Augen der Patientin begutachten, einschließlich einer Kontrolle der normalen Augenbewegungen, und die Patientin zu etwaigen Krankheitszeichen oder Symptomen der Augen befragen. Bei jedweden Krankheitszeichen oder Symptomen der Augen muss die Patientin an einen Augenarzt überwiesen werden (siehe Abschnitt 4.4). Abschnitt 4.2, S. 1	ja
4	Topische konservierungsmittelfreie kortikosteroidhaltige Augentropfen (z. B. Dexamethason 0,1 % dreimal täglich oder äquivalentes Präparat gemäß Verordnung)	Patientinnen müssen dreimal täglich einen Tropfen in jedes Auge geben, beginnend einen Tag vor der Infusion und fortfahrend für drei Tage danach. Abschnitt 4.2, S. 1 Bestätigen Sie die Verabreichung von steroidhaltigen und vasokonstriktorisches Augentropfen (siehe Abschnitt 4.2). Abschnitt 6.6, S. 8	ja
5	Topische konservierungsmittelfreie vasokonstriktorisches Augentropfen (z. B. Brimonidintartrat 0,2 % 3 Tropfen pro Auge oder äquivalentes Präparat gemäß Verordnung)	Die Tropfen müssen unmittelbar vor jeder Infusion in beide Augen verabreicht werden. Abschnitt 4.2, S. 1 Bestätigen Sie die Verabreichung von steroidhaltigen und vasokonstriktorisches Augentropfen (siehe Abschnitt 4.2). Abschnitt 6.6, S. 8	ja
6	Kühlpacks	Nach Verabreichung der Augentropfen müssen vor, während und bis 30 min nach der Infusion kühlende Augenpads verwendet werden. Abschnitt 4.2, S. 2 Legen Sie nach der Verabreichung der vasokonstriktorisches Augentropfen Kühlpacks vollständig auf die Augen und lassen Sie diese während der Infusion und bis 30	ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Minuten nach der Infusion auf den Augen. Wechseln Sie die Kühlpacks während der Infusion nach Bedarf, um sicherzustellen, dass der Augenbereich kühl bleibt (siehe Abschnitt 4.2). Abschnitt 6.6, S. 8	
7	Topische konservierungsmittelfreie befeuchtende Augentropfen	Patientinnen müssen angewiesen werden, während der Behandlung und 30 Tage lang nach der letzten Dosis Tivdak® mehrmals täglich befeuchtende Augentropfen anzuwenden. Abschnitt 4.2, S. 2	ja
Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die nachfolgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation entnommen (Stand Juni 2025) (Abschnittsangaben beziehen sich auf die Fachinformation) [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Für diesen Abschnitt wurde der EBM vom 3. Quartal 2025 verwendet [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Genmab A/S 2025. Fachinformation Tisotumab vedotin Tivdak® 40 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand 06/2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer 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. Es 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, aufzuführen.

Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle*

*Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teilnehmer an deutschen Prüf-stellen
1	innovaTV 301 (SGNTV-003)	CT: NCT04697628 [1]	Laufend	18.05.2023	ja	[2]	502	14
2	innovaTV 204 (GCT1015-04)	CT: NCT03438396 [3]	Abgeschlossen	-	ja	[4]	102	5
3	innovaTV 201 (GEN701)	CT: NCT02001623 [5]	Abgeschlossen	-	ja	[6]	168	0
4	innovaTV 202 (GEN702)	CT: NCT02552121 [7]	Abgeschlossen	-	nein	[8]	9	0
5	innovaTV 203 (GCT1015-03)	CT: NCT03245736 [9]	Abgeschlossen	-	nein	[10]	5	0
6	innovaTV 206 (GCT1015-06, JapicCTI-194639)	CT: NCT03913741 [11]	Abgeschlossen	-	nein	[12]	23	0
7	innovaTV 207 (SGNTV-001) Part A	CT: NCT03485209 [13]	Laufend	19.05.2020	nein	[14]	89	0
<b>Gesamt</b>							898	19
<b>In Prozent (%)</b>								2,1 %

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulas-sungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszu-g	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutsche n Prüf-stellen
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.								

### 3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Clinicaltrials.gov (CT) - NCT04697628 2021. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Tisotumab Vedotin vs Investigator's Choice Chemotherapy in Second- or Third-Line Recurrent or Metastatic Cervical Cancer - Study Details.
2. Seagen Inc. 2023. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Tisotumab Vedotin vs Investigator's Choice Chemotherapy in Second- or Third-Line Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. *Clinical Study Report SGNTV-003/innovaTV 301 Table 14.1.3 Enrollment by Region, Country and Site SGNTV-003 ITT Analysis Set.*
3. Clinicaltrials.gov (CT) - NCT03438396 2018. A Single Arm, Multicenter, International Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) in Previously Treated, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer.
4. Genmab A/S 2018. A Single Arm, Multicenter, International Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) in Previously Treated, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. *Clinical Study Report GCT1015-04/innovaTV 204 Section 10.1 Table 5 Trial Sites and Number of Enrolled Subjects by Country.*
5. Clinicaltrials.gov (CT) - NCT02001623 2013. First-in-human, Dose-escalating Safety Study of Tissue Factor Specific Antibody Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (HuMax® TF ADC) in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor.
6. Genmab A/S 2020. First-in-human, Dose-escalating Safety Study of Tissue Factor Specific Antibody Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (HuMax® TF ADC) in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor. *Clinical Study Report GEN701/innovaTV 201 Table 14.1.1.2-B Enrollment by Center and Cancer Type Cohort Expansion Part (All Enrolled Patients)*



7. Clinicaltrials.gov (CT) - NCT02552121 2015. Dose-escalating and Cohort Expansion Safety Trial of Tissue Factor Specific Antibody Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor.
8. Genmab A/S 2018. Dose-escalating and Cohort Expansion Safety Trial of Tissue Factor Specific Antibody Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) in Patients With Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor. *Clinical Study Report GEN702/innovaTV 202 Table 14.1.1.2 Enrollment by Center and Dose Cohort (All Enrolled Patients)*.
9. Clinicaltrials.gov (CT) - NCT03245736 2017. A Multi-center, Open-label Trial Investigating the Efficacy and Safety of Continued Treatment With Tisotumab Vedotin in Patients With Solid Tumors Known to Express Tissue Factor.
10. Genmab A/S 2020. A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) Monotherapy and in Combination With Other Agents in Subjects With Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. *Clinical Study Report GCT1015-05/innovaTV 205 Listing 16.02.01.02: Patient Disposition*.
11. Clinicaltrials.gov (CT) - NCT03913741 2019. Open Label Phase 1/2 Trial of Tisotumab Vedotin in Japanese Subjects With Advanced Solid Malignancies.
12. Genmab A/S 2021. Open Label Phase 1/2 Trial of Tisotumab Vedotin in Japanese Subjects With Advanced Solid Malignancies - Protocol: GCT1015-06. *Listing 16.02.01.05.a: Demographic Characteristics - Dose Escalation and Listing 16.02.01.05.b: Demographic Characteristics - Dose Expansion; Protocol: GCT1015-06; Full Analysis Set*.
13. Clinicaltrials.gov (CT) - NCT03485209 2018. Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors.
14. Genmab A/S 2023. Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors. *Clinical Study Report SGNTV-001/innovaTV 207 Table 14.2.1a Summary of Demographics and Subject Characteristics Full Analysis Set (Part A)*.