

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Tisotumab vedotin
Zervixkarzinom, vorbehandelt

Berlin, den 22. Dezember 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisotumab vedotin (Zervixkarzinom, vorbe-handelt) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2137

Zervixkarzinom

Auftrag: A25-112, Version 1.0, Stand: 26.11.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9120/2025-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tisotumab-vedotin_D-1236.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-09-01-D-1236

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1256/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Daten	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	8
Literaturverzeichnis	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Tisotumab vedotin ist ein auf den Gewebefaktor (tissue factor, TF) gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK).

Das Zell-Oberflächenprotein TF wird im Vergleich zu normalem Gewebe auf einer Reihe von soliden Tumoren in erhöhter Konzentration exprimiert.

Das niedermolekulare Zytotoxin Monomethylauristatin E (MMAE) wirkt als Mikrotubuli-Disruptor und ist mit dem Antikörper über einen proteolytisch spaltbaren Linker verbunden.

Tisotumab vedotin bindet an TF-exprimierende Tumorzellen, der AWK-TF-Komplex wird danach internalisiert und der Wirkstoff MMAE durch proteolytische Spaltung lokal freigesetzt.

MMAE unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk von sich aktiv teilenden Zellen, was zu einem Zellzyklusstillstand und apoptotischem Zelltod führt.

In vitro wurden mit Tisotumab und/oder Tisotumab vedotin folgende Effekte nachgewiesen (1):

- direkte Zytotoxizität in TF-exprimierenden Zellen,
- Zytotoxizität in Bystander-Zellen (tumorumgebenden Zellen),
- antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität,
- antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose,
- immunogener Zelltod.

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.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tisotumab vedotin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach		
1	einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie aufgetreten ist, die nicht mit einem PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Cemiplimab
2	<ul style="list-style-type: none"> einer platinfreien Erstlinien-Chemotherapie ohne einem PD-(L)1-Antikörper, einer Erstlinien-Kombinationstherapie aus Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper, einer sequenziellen Therapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie und einem PD-(L)1-Antikörper aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	individualisierte Therapie unter Auswahl einer Monotherapie ^{b, c} mit: <ul style="list-style-type: none"> Nab-Paclitaxel Vinorelbin Ifosfamid Topotecan Pemetrexed Irinotecan Pembrolizumab (nur für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom [CPS ≥ 1] und die nicht mit PD-(L)1-Antikörper vorbehandelt sind)
3	erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach systemischer Vortherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt	Best Supportive Care ^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Ifosfamid, Topotecan und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die zugelassenen Wirkstoffe (Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin und Mitomycin, sowie die Kombinationstherapien Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin oder mit Paclitaxel und Topotecan, Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin, Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab und Topotecan in Kombination mit Cisplatin, Cemiplimab) entsprechen gemäß G-BA nicht den Leitlinienempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht den Äußerungen der Kliniker zum Therapiestandard in der Versorgungsrealität. Somit gelten die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan, Ifosfamid, Topotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gegenüber den im Anwendungsgebiet zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV, und sind regelhaft vorzuziehen.

c. In der vorliegenden Therapiesituation wird für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen zur Verfügung steht (Multikomparator-Studie).

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

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Die ZVT deckt die Situationen in den verschiedenen Populationen, je nach Vortherapie ab, ist aber ungewöhnlich komplex.

Fragestellung 1 betrifft in erster Linie die Patientinnen, die einen Combined Positive Score (CPS) < 1 aufweisen. Die meisten anderen Patientinnen werden in Zukunft mit einem Checkpoint-Inhibitor vortherapiert sein.

Ein Kompromiss wird bei Fragestellung 2 in Bezug auf die konventionellen Chemotherapien gemacht, die überwiegend nicht für die Indikation spezifisch zugelassen sind. Angesichts der geringen Ansprechraten für alle Zytostatika in dieser Therapielinie ist die Verwendung von Gemcitabin für viele Patientinnen in der Studie demgegenüber nachrangig. In den NCCN-Leitlinien ist Gemcitabin auch als eine mögliche Option der Zweitlinientherapie aufgelistet (2).

Die Definition von Fragestellung 3 ist schwer verständlich, da es sich auch bei Tisotumab vedotin um eine antineoplastische Therapie handelt. Interessant wären hier die Patientinnen, die angesichts von Ansprechraten im einstelligen Prozentbereich keine konventionelle Chemotherapie erhalten sollen oder erhalten wollen.

Eingeschlossene Daten

Es wurden Daten der noch laufenden, zulassungsrelevanten, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie der Phase III „innovaTV 301“ (3) zum Vergleich von Tisotumab vedotin mit einer Chemotherapie nach Wahl der Prüffärztin oder des Prüfarztes unter Auswahl einer Monotherapie mit Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach Chemotherapie eingereicht.

Die Einschlusskriterien der Studie sind sehr komplex. Eine Vorbehandlung mit Bevacizumab und/oder einem Checkpoint-Inhibitor bei vorhandener Indikation wurde nur vorausgesetzt, falls diese Arzneimittel auch verfügbar waren. Dies führte dazu, dass die Vortherapie der Patientinnen nicht dem Standard entspricht, was die Übertragbarkeit auf die hiesige Versorgungspraxis erheblich einschränkt. Dies mag durch die ökonomische Situation in vielen Studienländern im Zeitraum der Studiendurchführung beeinflusst sein (Herkunft der Patientinnen: USA 6 %, Europa 41,8 %, Asien 34,5 %, andere Regionen 17,7 %).

In der Studie wurden insgesamt 502 Patientinnen mit einem medianen Alter von 50 Jahren randomisiert (253 in den Tisotumab vedotin-Arm [TV-Arm] und 249 in den Chemotherapie-Arm [CH-Arm]).

Insgesamt hatten 63,9 % der Patientinnen Bevacizumab in der Vortherapie erhalten und 27,5 % anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Therapien.

Insgesamt 72,5 % der Patientinnen hatten keine Vortherapie mit einem PD-L1-Inhibitor und wären im Großteil der Fragestellung 1 zuzuordnen. Cemiplimab war keine im CH-Arm verabreichte Therapie.

Für Fragestellung 1 sind somit laut IQWiG keine relevanten Daten eingereicht worden.

Nur insgesamt 32 der Patientinnen im TV-Arm und 31 der Patientinnen im CH-Arm sind Fragestellung 2 zuzuordnen. Diese relevante Teilpopulation ist so klein, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) hierzu keine Daten liefert. Für Fragestellung 2 sind somit laut IQWiG keine relevanten Daten eingereicht worden.

Für Fragestellung 3 sind ebenfalls keine relevanten Daten eingereicht worden.

Aus Sicht der AkdÄ wurde die ZVT in der Studie innovaTV 301 (auch aufgrund der veränderten Zulassungssituation seit Planung der Studie) nicht adäquat umgesetzt.

Die Übertragbarkeit der zur Verfügung stehenden Studie auf die Versorgungsrealität in Deutschland ist dementsprechend stark eingeschränkt.

Zumindest für die Patientinnen mit CPS ≥ 1 wäre entweder in der ersten oder in der zweiten Therapielinie der Einsatz eines Checkpoint-Inhibitors als Standardtherapie anzusehen gewesen (4). In der Studie innovaTV 301 hatten jedoch weniger als 30 % der Patientinnen in den vorangegangenen Therapielinien einen Checkpoint-Inhibitor erhalten, und erhielten diesen auch im Rahmen der Studientherapie nicht.

Ein Sonderfall ist die potenzielle Behandlung mit Cemiplimab für Patientinnen mit CPS < 1 . Bei diesen ist der Vorteil für Cemiplimab geringer als bei CPS ≥ 1 (5, 6). Ein Vergleich, wie in Fragestellung 1 definiert, wäre also für diese Patientinnen von besonderem Interesse.

Insbesondere der geringe Teil an Patientinnen, die bereits eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten hatten, ist für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse problematisch. Angesichts der geringen Ansprechraten aller in der Zweitlinie verwendeten Zytostatika ist die häufige Verwendung von Gemcitabin demgegenüber nachrangig.

Der pU führt an, dass für keine der untersuchten Subgruppen der Gesamtstudie ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben besteht. Im Dossier des pU sind diese deshalb nicht im Detail dargestellt. In den Daten der Originalpublikation sieht man einen deutlichen Unterschied in Bezug auf die vorherige Gabe von Bevacizumab (die nicht damit vorbehandelten Patientinnen haben in der Studie weniger profitiert). Es findet sich kein Hinweis in Bezug auf eine Vorbehandlung mit Checkpoint-Inhibitoren.

Wie vom IQWiG ausführlich kritisiert ist nicht nachzuvollziehen, dass die Daten des zweiten Datenschnitts nicht präsentiert werden, obwohl diese bereits vorliegen.

Für Patientinnen, die zuvor keine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor erhalten haben, liegen keine verwertbaren Daten vor. Dies ist insbesondere für Patientinnen mit CPS < 1 bedauerlich, da die Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber Chemotherapie vermutlich geringer ist als bei CPS ≥ 1 .

Für Patientinnen, die bereits einen Checkpoint-Inhibitor erhalten haben, ist eine Betrachtung des Gesamtergebnisses der Studie innovaTV 301 im Unterschied zur Einschätzung des IQWiG zumindest orientierend sinnvoll.

In den vorgelegten Daten ergibt sich weder ein Hinweis, dass eine Chemotherapie mit Gemcitabin (die als ZVT nicht empfohlen war) besonders schlechte Ergebnisse erbringt und

deshalb den konventionellen Therapiearm benachteiligt, noch ein Hinweis, dass die Subgruppe, der mit Checkpoint-Inhibitor vorbehandelten Patientinnen anders einzuschätzen ist als die der nicht vorbehandelten Patientinnen.

In der Gesamtpopulation der Originalpublikation (3, 7) war das Gesamtüberleben (OS) im TV-Arm statistisch signifikant verlängert gegenüber dem CH-Arm (medianes OS im TV-Arm 11,5 Monate vs. CH-Arm 9,5 Monate; $p = 0,004$).

Allerdings war auch die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) höher im TV-Arm (14,8 %) als im CH-Arm (3,8 %).

Schwere UE Grad ≥ 3 CTCAE waren jedoch häufiger im CH-Arm (62,3 %) als im TV-Arm (52,0 %).

Es ereigneten sich vier Todesfälle aufgrund von UE im TV-Arm und fünf im CH-Arm.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tisotumab vedotin ist eine für einen Teil der Patientinnen wirksame Therapie, wie in der Originalpublikation gezeigt.

Eine ausreichend belastbare Bewertung der Daten für die Versorgung in Deutschland ist jedoch angesichts erheblich eingeschränkter Übertragbarkeit auf die hiesige Versorgungspraxis nicht hinreichend möglich.

Der pU hat dementsprechend keine ausreichend relevanten Daten für die frühe Nutzenbewertung eingereicht.

Aus diesem Grund stimmt die AkdÄ der Bewertung des IQWiG zu, dass ein Zusatznutzen für Tisotumab vedotin in vorliegender Indikation nicht belegt ist.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist für Tisotumab vedotin bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in keiner der drei untersuchten Fragestellungen ein Zusatznutzen belegt.

Literaturverzeichnis

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

6. Oaknin A, Monk BJ, Melo AC de, Kim HS, Kim YM, Lisianskaya AS et al. Cemiplimab in recurrent cervical cancer: Final analysis of overall survival in the phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial. *Eur J Cancer* 2025; 216:115146. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115146.
7. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagaméri A, Ghamande S et al. Tisotumab vedotin as second- or third-line therapy for recurrent cervical cancer (Appendix). *N Engl J Med* 2024; 391(1):44–55. doi: 10.1056/NEJMoa2313811.