

## Beschluss zu Tisotumab vedotin (TIVDAK®)

<b>Tisotumab vedotin wird</b> für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie <b>unter den ab Seite 2 angeführten Anwendungskriterien und –voraussetzungen empfohlen.</b>		
<b>Medizinisch-therapeutischer Zusatznutzen:</b>	<b>Zugrundliegende wissenschaftliche Evidenz:</b>	<b>Wirtschaftlichkeit:</b>
<i>Zuordnung zu Kategorie 3 (moderater Zusatznutzen im Vergleich zu nicht-platinbasierter Chemotherapie)</i>	<i>Eine randomisierte, offene Phase-3-Studie</i>	<i>Nicht abschließend beurteilbar</i>
Datum der Empfehlung: 24.06.2026		
Geplante Evaluierung der Empfehlung: Q4/2030 – Q2/2031		

## Anwendungsempfehlung

**Das Bewertungsboard empfiehlt die Anwendung von Tisotumab vedotin für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression unter oder nach einer systemischen Therapie unter den folgenden Anwendungskriterien und Anwendungsvoraussetzungen:**

### **Indikationsbezogene Anwendungskriterien:**

Im Rahmen einer Anwendung von Tisotumab vedotin sollten sämtliche der folgenden Anwendungskriterien berücksichtigt werden:

- Patientinnen erfüllen die Einschlusskriterien der innovaTV 301 Studie,<sup>1</sup> insbesondere:
  - das Vorliegen eines rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms,
  - eine Krankheitsprogression unter oder nach einer Zweikomponenten-Chemotherapie ± Bevacizumab und (falls verfügbar und geeignet) einem anti-PD-(L) 1 Wirkstoff,
  - einen ECOG-Performance-Status von 0 bis 1,
  - eine messbare Erkrankung nach RECIST v1.1 und
  - zwei oder weniger vorhergegangene Behandlungslinien;
- Patientinnen weisen keine Ausschlusskriterien der innovaTV 301 Studie<sup>1</sup> auf, insbesondere:
  - Keine periphere Neuropathie  $\geq$  Grad 2 und
  - Keine relevanten ophthalmologischen Vorerkrankungen wie aktive Erkrankungen der Augenoberfläche, narbenbildende Konjunktivitis bzw. Entzündungszustände, die für eine narbenbildende Konjunktivitis prädisponieren (z. B. Wagner-Syndrom, atopische Keratokonjunktivitis, Autoimmunerkrankungen am Auge), okuläres Steven-Johnson-Syndrom

oder toxische epidermale Nekrolyse, okuläres Schleimhautpemphigoid, oder Patientinnen mit penetrierenden Augentransplantaten;

- Bei Patientinnen im Alter von  $\geq 65$  Jahren soll vor Behandlungsbeginn ein G8-Screening<sup>2</sup> durchgeführt werden, um Patientinnen zu identifizieren, bei denen ein umfassendes geriatrisches Assessment angezeigt ist. Je nach Resultat des geriatrischen Assessments ist die Tumortherapie anzupassen bzw. Begleitinterventionen durchzuführen.
- Das Ansprechen auf eine Behandlung mit Tisotumab vedotin ist nach drei verabreichten Zyklen zu überprüfen und die Therapie sollte nur bei ausreichendem Therapieansprechen fortgeführt werden.

## Strukturelle Anwendungsvoraussetzungen:

- Die Indikationsstellung und Verordnung von Tisotumab vedotin soll durch ein **interdisziplinäres Tumorboard** erfolgen.
- Die Anwendung von Tisotumab vedotin soll **nicht stationär** in einem spezialisierten **gynäko-onkologischen Zentrum** mit Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom erfolgen.
- Zum Management der Nebenwirkungen ist eine **interdisziplinäre Zusammenarbeit** von Ärztinnen und Ärzten der Fachbereiche Gynäkologie, Innere Medizin (Onkologie), Neurologie und Ophthalmologie erforderlich. Zentren, in denen die Therapie mit Tisotumab vedotin angeboten wird, sollten daher über diese entsprechenden Fachabteilungen verfügen.
- Des Weiteren soll eine **anwendungsbegleitende Datenerhebung** für Tisotumab vedotin in einem einheitlichen Register erfolgen, wobei jedenfalls der Zugang zu pseudonymisierten Daten gemäß § 62e Abs. 4 KAKuG der in Österreich behandelten Patientinnen für das Bewertungsboard gewährleistet sein muss.

## Evaluierung

Eine neuerliche Evaluierung wird **ab Q4/2030** empfohlen, um die gesetzlichen Voraussetzungen einer Evaluierung innerhalb von fünf Jahren (bis Q2/2031) zu erfüllen.

## Begründung:

### **1. Health Technology Assessment (HTA) und wissenschaftliche Grundlagen**

Im **klinischen Teil des HTA-Berichts** wurde die wissenschaftliche Evidenz für die Anwendung von Tisotumab vedotin aufbereitet.<sup>3</sup> Die Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Tisotumab vedotin basiert auf der randomisierten Phase-3-Studie innovaTV 301.<sup>1</sup> Die 502 eingeschlossenen Patientinnen wurden zufällig entweder der Therapie mit Tisotumab vedotin (n = 253) oder mit Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes/der Prüfarztin (n = 249) zugeteilt. Für die mit Tisotumab vedotin behandelten Patientinnen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben (OS). Das mediane OS betrug 11,5 Monate (95 %-KI: 9,8 – 14,9) im Tisotumab vedotin-Arm vs. 9,5 Monate (95 %-KI: 7,9 – 10,7) im Kontroll-Arm, was einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um etwa zwei Monate entspricht (hazard ratio 0,70; 95 %-KI 0,54 – 0,89; p = 0,004). Darüber hinaus zeigte Tisotumab vedotin im Vergleich zur Chemotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um etwa 1,3 Monate (4,2 Monate (95 %-KI: 4,0 – 4,4) vs. 2,9 Monate (95 %-KI: 2,6 – 3,1); hazard ratio 0,67; 95 %-KI: 0,54 – 0,82; p < 0,001). Die objektive Ansprechrate war im Tisotumab vedotin-Arm ebenfalls statistisch signifikant höher als im Kontroll-Arm, blieb aber insgesamt niedrig (17,8 % vs. 5,2 %; odds ratio 4,0; p < 0,001). Die Lebensqualität der Patientinnen wurde zu Studienbeginn und am ersten Tag des fünften Gabe-Zyklus erhoben. Sowohl im Tisotumab vedotin- als auch im Kontroll-Arm konnte die Lebensqualität auf dem Ausgangsniveau erhalten werden.<sup>1, 3</sup>

Das Sicherheitsprofil von Tisotumab vedotin ist durch spezifische unerwünschte Ereignisse charakterisiert, vor allem okuläre Nebenwirkungen, periphere

Neuropathien und Blutungsereignisse.<sup>1, 3</sup> Unerwünschte Ereignisse aller Grade traten bei fast allen Patientinnen in beiden Behandlungsarmen auf (98,4 % unter Tisotumab vedotin vs. 99,2 % unter Chemotherapie). Unerwünschte Ereignisse vom Grad  $\geq 3$  wurden bei 52,0 % der Tisotumab vedotin- und bei 62,3 % der Chemotherapie-Patientinnen beobachtet. Im Tisotumab vedotin-Arm gab es 4 Todesfälle im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen, wovon 2 als behandlungsbedingt eingestuft wurden. Demgegenüber stehen 5 Todesfälle im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen im Kontrollarm, wovon einer durch die Chemotherapie bedingt wurde. Therapieabbrüche traten bei 14,8 % der Patientinnen im Tisotumab vedotin-Arm und bei 3,8 % der Patientinnen im Kontrollarm auf. Im Tisotumab vedotin-Arm waren diese hauptsächlich auf vom Studienprotokoll vorgegebene Dosisanpassungen aufgrund okulärer und peripherer neuropathischer unerwünschter Ereignisse zurückzuführen.<sup>1, 3</sup>

In Bezug auf das Gesamtverzerrungspotential der innovaTV 301 Studie wurden gewisse Bedenken festgestellt.<sup>3</sup> Diese beziehen sich unter anderem auf die deutlich niedrigeren Rücklaufquoten zur Lebensqualität am zweiten Erhebungszeitpunkt, wodurch die Interpretation dieser Ergebnisse limitiert ist. Die Interpretierbarkeit der Subgruppenanalysen ist aufgrund kleiner Fallzahlen sowie explorativer Analysen ebenfalls eingeschränkt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die aktuelle Versorgungssituation in Österreich ist begrenzt, insbesondere aufgrund des routinemäßigen Einsatzes von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie in Österreich (vs. bei etwa 28 % der Patientinnen in der innovaTV 301 Studie) sowie der unterschiedlichen im Kontrollarm eingesetzten Chemotherapien.<sup>3</sup>

Im **ökonomischen Teil des HTA** wurde der Budget Impact für Österreich berechnet.<sup>3</sup> Da Tisotumab vedotin zum Zeitpunkt des Verfassens des HTA-Berichts nicht am österreichischen Markt verfügbar war und über Parallelimport zu einem Preis von € 2.481 pro 40 mg Durchstechflasche bezogen wurde, wurde dieser Preis zur Berechnung des Budget Impacts herangezogen. Bei im Median fünf verabreichten Zyklen belaufen sich die gesamten direkten medizinischen Kosten auf € 53.849 pro Patientin, wovon 92 % auf die Anschaffungskosten entfallen. Im

Vergleich dazu betragen die gewichteten Durchschnittskosten der derzeitigen Standardtherapie € 17.663 pro Patientin. Unter der Annahme, dass 45 Patientinnen pro Jahr mit Tisotumab vedotin statt Chemotherapie behandelt werden, beträgt der Netto-Budgetimpact rund € 4,89 Mio. über 3 Jahre.<sup>3</sup>

Es wurden zwei publizierte Kosten-Nutzwert-Analysen identifiziert, eine aus der Perspektive des spanischen Gesundheitssystems und eine aus Perspektive eines US-amerikanischen Kostenträgers.<sup>4, 5</sup> Die US-amerikanische Analyse ist für den österreichischen Kontext aufgrund der hohen Unterschiede in den Systemen der Preisgestaltung und Erstattung jedoch nicht relevant. Bei der spanischen Analyse betrug das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER) € 35.600 pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY).<sup>4</sup> In der Zusammenschau zeigen beide Analysen, dass die Kosteneffektivität von Tisotumab vedotin stark preisgetrieben ist. Dies suggeriert, dass Endpunkt-bezogene Preismodelle oder Preisreduktionen nötig wären, damit Tisotumab vedotin im spanischen oder US-amerikanischen Gesundheitssystem kosteneffektiv wird.<sup>3</sup>

## 2. Expert:inneneinschätzung, Stellungnahmen und Verhandlungsbericht

Im Rahmen des Verfahrens wurden **klinische Expert:innen** sowie ein **Medizinethik-Experte** konsultiert, deren Einschätzungen wie folgt zusammengefasst werden. Das Krankheitsstadium, in dem Tisotumab vedotin angewendet wird, ist aktuell als therapierefraktär zu werten. Die zurzeit eingesetzten Vergleichstherapien zeigen nur eine geringe Wirksamkeit. Demgegenüber steht die statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch Tisotumab vedotin, welches für diese Patientinnengruppe eine neue, wirksame Therapieoption darstellt. Neben dem Zugewinn an Lebenszeit messen die Expert:innen der Lebensqualität einen hohen Stellenwert bei. Die Daten zur Lebensqualität wurden allerdings in der Zulassungsstudie nicht ausreichend lange erhoben, um belastbare Rückschlüsse zu ziehen. Darüberhinaus weisen die Expert:innen darauf hin, dass die Therapie mit Tisotumab vedotin mit Toxizitäten am Auge und Polyneuropathien einhergeht, die

vor allem ältere Patientinnen maßgeblich in der Verrichtung ihrer Alltagsaktivitäten einschränken können. Durch die chemotherapeutische Vortherapie können sich außerdem Toxizitäten akkumulieren und so zu Komorbiditäten und Hospitalisierungen führen. Insgesamt wurden die Nebenwirkungen von Tisotumab vedotin jedoch von den klinischen Expert:innen als gut handhabbar beschrieben. Die Eignung für die Therapie mit Tisotumab vedotin sollte anhand der Einschlusskriterien der innovaTV 301 Studie bestimmt werden. Patientinnen im Alter von  $\geq 65$  Jahren sollen zusätzlich vor Behandlungsbeginn ein G8-Screening<sup>2</sup> erhalten, um Patientinnen zu identifizieren, bei denen ein umfassendes geriatrisches Assessment angezeigt ist. Die klinische Relevanz der Verlängerung der Überlebenszeit durch Tisotumab vedotin wurde von den Expert:innen kritisch beleuchtet, insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Aufwandes der Durchführung und des Nebenwirkungsmanagements der Therapie. Die innovaTV 301 Studie war nicht dafür gewertet, Subgruppen zu identifizieren und liefert hierzu nur explorative Ergebnisse. Vor dem Hintergrund, dass nur rund 18 Prozent der Patientinnen auf die Therapie ansprachen, wären Daten zur Effektivität in einzelnen Subgruppen jedoch von großem Wert. Die Option einer palliativen Best Supportive Care sollte den Patientinnen bei der Therapieentscheidung frühzeitig kommuniziert werden. Die im HTA-Bericht genannten Unterschiede in der Versorgungssituation und damit die begrenzte Übertragbarkeit der Ergebnisse der innovaTV 301 Studie auf den österreichischen Kontext werden von den beigezogenen klinischen Expert:innen als nicht wesentlich für die Wirksamkeit von Tisotumab vedotin in der klinischen Praxis bewertet. Nach Einschätzung der klinischen Expert:innen besteht angesichts der ungünstigen Prognose der betroffenen Patientinnen grundsätzlich ein hoher Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen. In der Gesamtschau wird der beobachtete Überlebensvorteil anerkannt, jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Evidenz, der unzureichend erhobenen Lebensqualität sowie bestehender Unsicherheiten kritisch bewertet.

In der **eingeholten Stellungnahme der Patienten-anwaltschaften** wird das alltägliche Leben mit rezidivierendem oder metastasierendem Gebärmutterhalskrebs als belastend beschrieben. Starke körperliche Symptome

sowie Ängste vor einem Fortschreiten der Erkrankung oder Rezidiv schränken die Lebensqualität der betroffenen Patientinnen stark ein. Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten sind zudem mit einer Vielzahl an erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Eine stellungnehmende Patientin erhielt bereits die Therapie mit Tisotumab vedotin und beschreibt diese als besser verträglich im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen. Die Therapiemöglichkeit mit Tisotumab vedotin spendet Patientinnen Hoffnung, da hiermit noch weitere Behandlungsmöglichkeiten bestehen und eine mögliche Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden könnte. Die im Vergleich zu anderen Therapien kürzere Behandlungsdauer und dadurch kürzere Zeit im Krankenhaus wird ebenso als positiv gesehen. Gleichzeitig wird die Relevanz der Therapiezugänglichkeit unabhängig vom Wohnort, sozialem oder wirtschaftlichem Hintergrund oder ethnischer Zugehörigkeit hervorgehoben. Aus Sicht der Patientenanwaltschaften bestätigen die Schilderungen der behandelten Patientin die Einschätzung der klinischen Expert:innen, dass einzelne Patientinnen in relevantem Ausmaß von der Therapie profitieren können. Die Patientenanwaltschaften sprechen sich daher für eine höhere Einstufung des Zusatznutzens aus.

Laut **Verhandlungsbericht** wurden die Preisverhandlungen von Seiten des vertriebsberechtigten Unternehmens am 19.05.2026 abgebrochen. Als Gründe dafür wurden die fehlende lokale Marktinfrastruktur des Unternehmens in Österreich und ein unzureichendes Budget für die Durchführung der länderspezifischen Analysen, einschließlich eines pharmakoökonomischen Modells, genannt. Von Seiten des Verhandlungsteams wurde um eine Outcome-basierte Preisvereinbarung ersucht, die eine Erstattung anhand des Therapieansprechens regelt. Das vertriebsberechtigte Unternehmen hat jedoch kein entsprechendes Angebot vorgelegt. Aufgrund der fehlenden Möglichkeit eines Direktvertriebs in Österreich bot das vertriebsberechtigte Unternehmen ein Named-Patient-Supply-Programm an. Dieses sieht vor, dass Tisotumab vedotin zu einem Preis laut deutscher Lauertaxe von € 1.821 pro Durchstechflasche für Patientinnen in Österreich erhältlich ist. Bei diesem Preisangebot betragen die Behandlungskosten mit Tisotumab vedotin das 2,3-Fache der Kosten der medizinisch-therapeutischen Vergleichstherapie (Monochemotherapie). Eine

pharmakoökonomische Studie, die eine Einschätzung zur Kosten-Effektivität ermöglichen könnte, wurde nicht vorgelegt.

### 3. Beurteilung des medizinisch-therapeutischen Zusatznutzens und der Wirtschaftlichkeit durch das Bewertungsboard

Der medizinisch-therapeutische Zusatznutzen von Tisotumab vedotin gegenüber der Standardtherapie mit Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes / der behandelnden Ärztin wurde anhand der Zulassungsstudie innovaTV 301 eingestuft. Bei innovaTV 301 handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die gemäß den Ausführungsbestimmungen § 2 Abs. 1 Z 2 der Evidenzklasse 1b (zweithöchste Evidenzklasse) zugeordnet werden kann. In Anbetracht der statistisch signifikanten, jedoch geringen Verlängerung des Gesamtüberlebens, der bestehenden Unsicherheiten bezüglich der Effekstabilität und der eingeschränkten Übertragbarkeit auf die österreichische Versorgungssituation wird Tisotumab vedotin als Arzneimittel mit **moderatem medizinisch-therapeutischen Zusatznutzen** gegenüber der Standardtherapie (Kategorie 3) gemäß § 1 Abs 1 Z 3 der Ausführungsbestimmungen eingestuft.

Laut § 3 Abs 2 Z 3 der Ausführungsbestimmungen ist bei einem vorliegenden moderaten Zusatznutzen (Kategorie 3) jedenfalls von der Wirtschaftlichkeit auszugehen, wenn die Kosten des bewerteten Arzneimittels annähernd gleich hoch wie die Kosten der therapeutischen Alternativen sind. Bei dem angebotenen Preis betragen die Gesamtkosten für die Therapie mit Tisotumab vedotin jedoch das 2,3-Fache der gewichteten Durchschnittskosten der derzeitigen Standardchemotherapie. Da keine pharmakoökonomische Studie zur Einschätzung der Kosten-Effektivität vorgelegt wurde, kann die **Wirtschaftlichkeit nicht abschließend beurteilt werden**.

## Quellenverzeichnis:

1. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, 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
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Arbeitskreis Geriatrische Onkologie. G8-Screening – Deutschsprachige Selbstauskunft. Version 05-2025. <https://www.dgho.de/arbeitskreise/a-g/geriatrische-onkologie/dokumente-des-ak/g8-screening-deutschsprachige-selbstauskunft-version.pdf>. Aufgerufen am 01.06.2026
3. AIHTA Appraisal Board Author Group. Tisotumab vedotin (TIVDAK®) zur Behandlung erwachsener Patientinnen mit rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom. Decision Support Document for the Austrian Appraisal Board 008; 2026. Vienna: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH. <https://eprints.aihta.at/1611/>. Published June 25, 2026.
4. Briceño-Casado MDP, Sánchez Vegas A, Alegre-Del-Rey EJ, Olry de Labry Lima A. Cost-effectiveness of second- or third-line treatment with tisotumab vedotin for metastatic or recurrent cervical cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2026;26(2):203-210. doi:10.1080/14737167.2025.2603941
5. Huo G, Liu W, Chen P. Cost-effectiveness of tisotumab vedotin as a second- or third-line therapy for cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2024;35(5):e58. doi:10.3802/jgo.2024.35.e58