

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab Vedotin (PADCEV™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufbau des ADC Enfortumab Vedotin.....	7
Abbildung 2: Postulierter Wirkmechanismus von Enfortumab Vedotin	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	<i>Antibody-drug conjugate</i> , Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bzw.	Beziehungsweise
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	<i>European Medicines Agency</i> , Europäische Arzneimittel-Agentur
ER	Endoplasmatisches Retikulum
IgG1	Immunglobulin G1
MMAE	Monomethyl Auristatin E
OS	<i>Overall Survival</i> , Gesamtüberleben
PD-1	<i>Programmed Death Receptor-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i> , Progressionsfreies Überleben
PVRL4	Poliovirus-Rezeptor-verwandtes Protein 4
PZN	Pharmazentralnummer
UC	<i>Urothelial Carcinoma</i> , Urothelkarzinom

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Enfortumab Vedotin
Handelsname:	PADCEV™
ATC-Code:	L01XC36

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17502970	EU/1/21/1615/001	20 mg	1 x 1 Vial
17502987	EU/1/21/1615/002	30 mg	1 x 1 Vial

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Enfortumab Vedotin – Aufbau des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats

Enfortumab Vedotin ist ein Vertreter aus der Gruppe der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (*antibody drug conjugates*, ADCs), welcher sich gegen das Oberflächenprotein Nectin-4 richtet. ADCs verbinden die hohe Spezifität eines Antikörpers mit einer stark zytotoxischen Komponente. Diese Kombination erlaubt eine zielgerichtete antitumorale Wirkung (1, 2). ADCs benötigen eine Aktivierung der zytotoxischen Wirkstoffkomponente, welche durch Freisetzung mittels Proteasen vom Antikörper gewöhnlich nach Internalisierung in die Zielzelle erfolgt (1).

Enfortumab Vedotin setzt sich als typisches ADC aus den nachfolgenden drei Hauptkomponenten zusammen (siehe Abbildung 1) (2-6):

1. **Antikörper**, welcher ein spezifisches Epitop bzw. Antigen auf der Oberfläche der Tumorzelle erkennt. Eine im Tumorgewebe höhere Antigenexpression im Vergleich zum normalen Gewebe erhöht die Aufnahme in die Tumorzellen. Gleichzeitig wird die Toxizität reduziert, da das ADC zu einem geringeren Anteil ins gesunde Gewebe aufgenommen wird.

Enfortumab Vedotin besteht aus dem vollständig humanen gegen Nectin-4 gerichteten IgG1 kappa monoklonalen Antikörper (AGS-22C3; siehe auch Abschnitt „Zielstruktur Nectin-4“). Die Verwendung eines vollständig humanen Antikörpers bietet den Vorteil der geringeren Immunogenität, d. h. einer geringeren Immunantwort des menschlichen Körpers auf den Antikörper. Gleichzeitig kann der Antikörper AGS-22C3 eine Antikörper-abhängige zelluläre und Komplement-abhängige Zytotoxizität auslösen, welche die Aktivität des ADC zusätzlich verbessern kann (3, 7);

2. **Linker**, welcher den zytotoxischen Wirkstoff an den Antikörper anhängt. Der Linker ist in der Blutbahn stabil und setzt den zytotoxischen Wirkstoff erst nach Bindung an die Zielstruktur, nachfolgender Internalisierung in die Zielzelle und Abspaltung frei, wodurch systemische Toxizitäten des zytotoxischen Wirkstoffes reduziert werden können. Man unterscheidet zwischen spaltbaren Linkern (z. B. instabil bei niedrigem

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

pH-Wert oder einer mit Proteasen angereicherten Umgebung) und nicht spaltbaren Linkern (Wirkstoff kann nur durch lysosomale Degradation freigesetzt werden).

Enfortumab Vedotin weist einen durch Proteasen spaltbaren Valin-Citrullin-Maleimidocaproyl-Linker im ADC auf.

3. **zytotoxischer Wirkstoff**, welcher gegen die Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle gerichtet ist. Zudem können Wirkstoffe den sogenannten „*bystander effect*“ aufweisen, der eine Diffusion in umliegende Zellen ermöglicht und einen Zelltod unabhängig von der Expression der Zielstruktur auf der Zelloberfläche herbeiführen kann.

Enfortumab Vedotin ist mit dem zytotoxischen Wirkstoff Monomethyl Auristatin E (MMAE) beladen. Die antimitotische Wirkkomponente MMAE gehört zu der Familie der Auristatine, ein synthetisches Analogon des antineoplastischen Naturproduktes Dolastatin 10 (8). Aufgrund seiner ultrapotenten Wirkung als Mikrotubuli-Inhibitor kann es klinisch ausschließlich als „*payload*“ im ADC und nicht als eigenständiger Wirkstoff angewendet werden. MMAE ist Untersuchungen entsprechend 100 bis 1.000-fach potenter als Doxorubicin (9, 10).

Die Kombination dieser Komponenten bildet gleichzeitig die Grundlage für die Namensgebung von Enfortumab (Antikörperkomponente) Vedotin (Linker einschließlich MMAE). An jeden humanen monoklonalen Antikörper sind ungefähr vier Moleküle MMAE gebunden (siehe Abbildung 1) (4, 11).

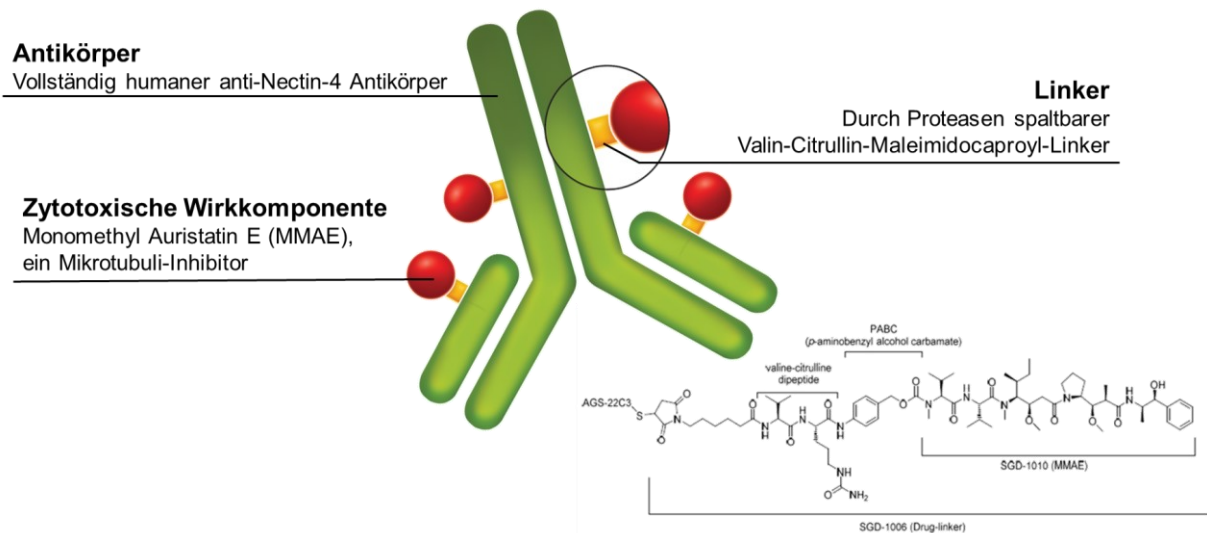


Abbildung 1: Aufbau des ADC Enfortumab Vedotin

Quelle: modifiziert nach (4)

Zielstruktur Nectin-4

Das Transmembranprotein Nectin-4, auch bekannt als Poliovirus-Rezeptor-verwandtes Protein (PVRL4), gehört zur Nectin Superfamilie Immunglobulin-ähnlicher Adhäsionsmoleküle (2, 12). Beim Menschen sind gegenwärtig vier Nectine beschrieben (Nectin-1 bis -4) (3). Diese vermitteln eine Calcium-unabhängige Zell-Zell-Adhäsion und modulieren Neuansordnungen des Zytoskeletts (2). Die Nectin-Superfamilie wird im gesunden Gewebe gering bis moderat exprimiert (u. a. in Keratinozyten, Schweißdrüsen und Haarfollikeln, im Übergangsepithel der Blase, Speicheldrüse, Speiseröhre, Brust und Magen), ist in einer Reihe an kritischen zellulären Prozessen involviert und übt eine Vielzahl an biologischen Funktionen aus (2, 13).

Eine hohe Expression an Nectin-4 findet sich jedoch insbesondere in unterschiedlichen Tumorgeweben, weshalb Nectin-4 ein hohes Potential als ADC-Zielstruktur in onkologischen Erkrankungen aufweist. Die nachfolgende Auflistung gibt einen Überblick über den Anteil an menschlichen Tumorproben mit einer positiven Nectin-4-Expression je Tumorart (2):

- Urothel (83 %)
- Brust (78 %)
- Pankreas (71 %)
- Lunge (55 %)
- Ovarial (57 %)
- Kopf und Nacken (59 %)
- Ösophagus (55 %)

Insbesondere beim Urothelkarzinom ist Nectin-4 deutlich hochreguliert (2, 3), wie eine immunhistochemischen Expressionsanalyse an 34 Tumorproben zeigt. So lag der Anteil an moderater und starker Intensität der Färbung, welcher eine hohe Nectin-4-Expression anzeigt, bei 60 % (bzw. 72 % bezogen auf Gesamtexpression in Höhe von 83 %) und ist damit in Bezug auf die zuvor genannten Tumorlokalisationen am höchsten (2).

Durch die Expression in mehr als 80 % der Urothelkarzinome erweist sich Nectin-4 als eine geeignete Zielstruktur. Ein diagnostischer Biomarkertest zur Selektion geeigneter Patienten ist dementsprechend nicht erforderlich (3, 14).

Wirkmechanismus Enfortumab Vedotin

Eine grafische Darstellung des Wirkmechanismus von Enfortumab Vedotin findet sich in Abbildung 2: **(1)** Die Antikörperkomponente von Enfortumab Vedotin bindet mit einer hohen Affinität und Spezifität an Nectin-4 exprimierende Zellen, ohne dass es zu einer Kreuzreaktivität mit anderen Nectin exprimierenden Zellen kommt (3, 12). **(2)** Nach Bindung des Antikörpers an das Nectin-4-Antigen kommt es zur Internalisierung des vollständigen

ADC-Nectin-4-Komplexes, welcher zu lysosomalen Vehikeln geschleust wird. (3) Innerhalb des Lysosoms wird die zytotoxische Wirkkomponente MMAE durch proteolytische Spaltung des Linkers vom Antikörper freigesetzt. (4) Das freigesetzte MMAE unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, (5) wodurch nachfolgend der Stillstand des Zellzyklus und damit die Apoptose der Zelle induziert wird (3, 9, 15). Zusätzlich weist die zytotoxische Wirkkomponente MMAE in Enfortumab Vedotin den zuvor beschriebenen „bystander effect“ auf, sprich sie diffundiert in umliegende Tumorzellen und kann bei diesen ebenfalls den Zelltod auslösen (3, 16). Weitere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Enfortumab Vedotin einen immunogenen Zelltod, einschließlich endoplasmatisches Retikulum (ER)-Stress, Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen, hervorrufen kann (16).

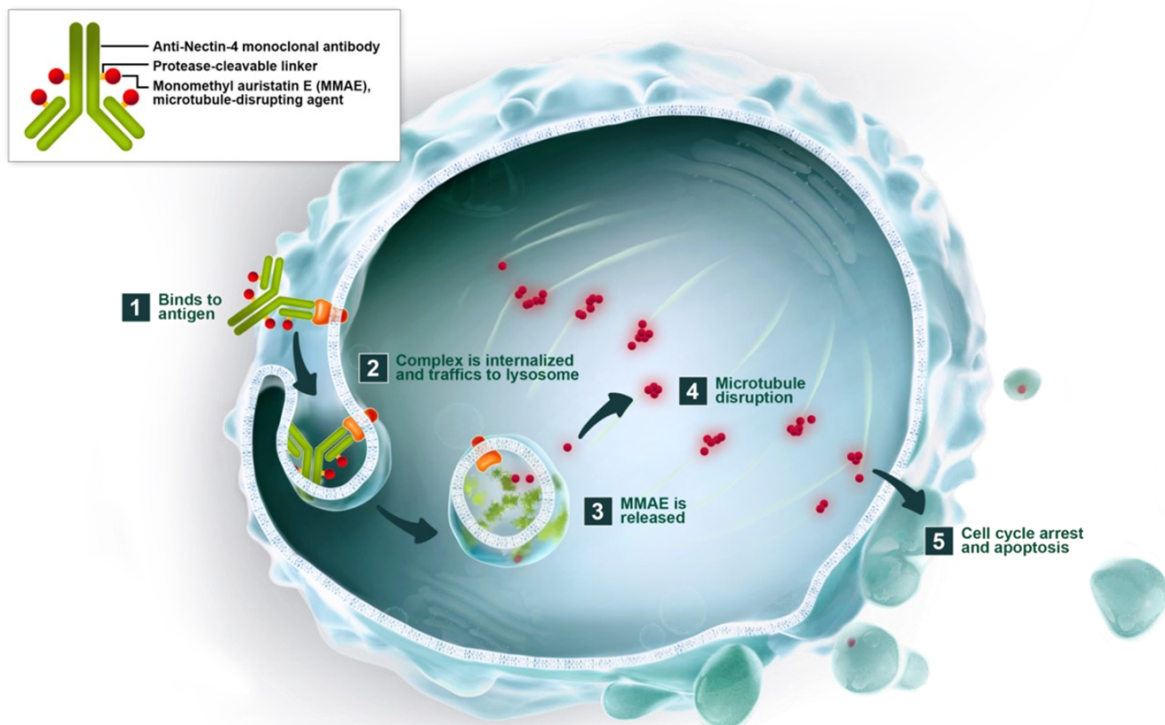


Abbildung 2: Postulierter Wirkmechanismus von Enfortumab Vedotin

Quelle: (15)

Komplementärer Wirkmechanismus von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab

Mit Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab steht Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierten Urothelkarzinom eine zielgerichtete Therapie mit einem neuen Therapieansatz in der Erstlinienbehandlung zur Verfügung. Enfortumab Vedotin ist ein First-in-Class-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches gegen das Oberflächenprotein Nectin-4 gerichtet ist (2, 17, 18). Pembrolizumab, ein Programmed Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor, wurde 2017 vorläufig, basierend auf einer Phase-2-Studie, als Monotherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten von der EMA zugelassen. 2018 erfolgte aufgrund der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zwischenauswertungen der Phase-3-Studie KEYNOTE-361 eine Einschränkung der Zulassung auf Cisplatin-ungeeignete Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) positive Patienten (19, 20). Pembrolizumab konnte in der KEYNOTE-361-Studie sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit der platinhaltigen Chemotherapie keine signifikante Überlegenheit der Wirksamkeit gegenüber der platinhaltigen Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms demonstrieren. Das Gesamtüberleben war unter der Pembrolizumab Monotherapie vergleichbar und das objektive Ansprechen geringer gegenüber platinhaltiger Chemotherapie (19, 21).

In präklinischen Studien zeigte die Kombination von Enfortumab Vedotin und einem PD-1-Inhibitor eine verstärkte Antitumoraktivität mit anhaltender Antitumorimmunität, was auf komplementäre Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe hindeutet (22). Aufgrund der potenziellen Verstärkung der Immunantwort wird angenommen, dass die Kombination von Enfortumab Vedotin mit einem PD-1-Inhibitor zu einem verbesserten Ansprechen und damit zu verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasiertem Urothelkarzinom führt.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Padcev™ in Kombination mit Pembrolizumab ist angezeigt zur Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie infrage kommen	nein	26.08.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von PADCEV™ mit Stand vom August 2024 entnommen (11).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Padcev™ ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1- oder Programmed Death Ligand-1-Inhibitor erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	13.04.2022

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

Die Angaben wurden der Fachinformation PADCEV™ (Stand: 08.2024) entnommen (11).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Abschnitt 2.1

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab stammen aus firmeninternen Quellen (für Enfortumab Vedotin), der Fachinformation zu PADCEV™ mit Stand August 2024 (11), der Fachinformation von KEYTRUDA™ mit Stand August 2024 (23), sowie aus öffentlich verfügbaren Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur), welche mittels einer zielgerichteten Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation zu PADCEV™ mit Stand August 2024 entnommen (11).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Carter PJ, Senter PD. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *The Cancer Journal*. 2008;14(3):154-69.
2. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Research*. 2016;76(10):3003-13.
3. Alt M, Stecca C, Tobin S, Jiang DM, Sridhar SS. Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. *Therapeutic Advances in Urology*. 2020;12:1-10.
4. Jain N, Smith SW, Ghone S, Tomczuk B. Current ADC Linker Chemistry. *Pharmaceutical Research*. 2015;32(11):3526-40.
5. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, Scott AM. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules*. 2020;25(20):4764.
6. Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates—an emerging class of cancer treatment. *British Journal of Cancer*. 2016;114(4):362-7.
7. Beck A, Goetsch L, Dumontet C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of antibody–drug conjugates. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(5):315-37.
8. Waight AB, Bargsten K, Doronina S, Steinmetz MO, Sussman D, Prota AE. Structural Basis of Microtubule Destabilization by Potent Auristatin Anti-Mitotics. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160890.
9. ADC Review. Monomethyl Auristatin E (MMAE). 2015. [Letzte Aktualisierung: 24.02.2021. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.adcreview.com/monomethyl-auristatin-e-mmae/>.
10. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nature Biotechnology*. 2003;21(7):778-84.
11. Astellas. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand: August 2024. [Letzte Aktualisierung: August 2024. Abgerufen am: 09.09.2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023589/padcevtm-20-mg-30-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
12. Samanta D, Almo SC. Nectin family of cell-adhesion molecules: structural and molecular aspects of function and specificity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2015;72(4):645-58.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Human Protein Atlas. NECTIN4. 2021. [Letzte Aktualisierung: 29.07.2021. Abgerufen am: 06.08.2024]. Verfügbar unter: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000143217-NECTIN4/tissue>.
14. Abel M, Burkenroad A, Sun A, Lu E, Stefanoudakis D, Drakaki A. The Evolving Landscape of Antibody–Drug Conjugates for Urothelial Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2020;1-11.
15. Seagen Inc. Enfortumab vedotin - Proposed mechanism of action. 2021. [Letzte Aktualisierung: 22.02.2021. Abgerufen am: 24.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.seagen.com/science/pipeline/enfortumab-vedotin> [Stand am 20.09.2024: Inaktiv, Umleitung auf andere Website].
16. Liu BA, Olson D, Snead K, Gosink J, Tenn E-M, Zaval M, et al. Abstract 5581: Enfortumab vedotin, an anti-Nectin-4 ADC demonstrates bystander cell killing and immunogenic cell death anti-tumor activity mechanisms of action in urothelial cancers. *Cancer Research*. 2020;80(16 Supplement):5581-.
17. Halford Z, Anderson MK, Clark MD. Enfortumab Vedotin-ejfv: A First-in-Class Anti-Nectin-4 Antibody-Drug Conjugate for the Management of Urothelial Carcinoma. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020:1060028020960402.
18. Romero D. Benefit of nectin-4 targeting with enfortumab vedotin confirmed. *Nature Reviews Urology*. 2021;18(4):190-.
19. Niegisch G, von Amsberg G, Rehlinghaus M, Grunewald CM, Retz M. Metastatic urothelial carcinoma-guideline-based therapy and new options. *Urologe A*. 2022;61(3):265-72.
20. von Amsberg G, Retz M, De Santis M, Niegisch G. Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms: ein Update. *Die Onkologie* 2022;Vol. 28, Issue 9, pp. 792-798.
21. Powles T, Csozi T, Ozguroglu M, Matsubara N, Geczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):931-45.
22. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England journal of medicine*. 2024;390(10):875-88.
23. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation für KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2024. [Letzte Aktualisierung: August 2024. Abgerufen am: 17.09.2024]. Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/021480/keytruda-r-25-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.