Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enfortumab vedotin (Padcev™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 17.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
2 Modul 2 – allgemeine Informationen **6**
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 13
2.4 Referenzliste für Modul 2 14

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 7
Tabelle 2-3: Ergebnisse einer immunhistochemischen Expressionsanalyse [1] 11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Aufbau von Enfortumab vedotin (modifiziert nach [6]) 8
Abbildung 2: Postulierter Wirkmechanismus von Enfortumab vedotin 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	*Antibody-drug conjugate*, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	*Desoxyribonucleic acid*, Desoxyribonukleinsäure
EMA	*European Medicines Agency,* Europäische Arzneimittelagentur
ER	Endoplasmatisches Retikulum
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
IgG1	Immunglobulin G1
MIBC	*Muscle invasive bladder cancer*, muskelinvasives Blasenkarzinom
MMAE	Monomethylauristatin E
OS	*Overall Survival*, Gesamtüberleben
PD-1	*Programmed Death Receptor-1*
PD-L1	*Programmed Death Ligand-1*
PFS	*Progression Free Survival,* Progressionsfreies Überleben
PVRL4	Poliovirus-Rezeptor-verwandtes Protein 4
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
UC	*Urothelial Carcinoma*, Urothelkarzinom
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	Bedeutung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

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 (zum Beispiel Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 PZN und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede PZN eine neue Zeile ein.

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

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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Enfortumab vedotin – Aufbau des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats

Enfortumab vedotin ist ein Vertreter aus der Gruppe der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (*antibody drug conjugates*, ADCs) mit dem Oberflächenprotein Nectin-4 als Zielstruktur [1-3]. ADCs verbinden die hohe Spezifität eines Antikörpers mit der Effektivität einer stark zytotoxischen Substanz. Diese Kombination erlaubt eine zielgerichtete antitumorale

Wirkung [1, 4]. Enfortumab vedotin als typisches ADC setzt sich aus den folgenden drei Hauptkomponenten zusammen (Abbildung 1) [1, 4-8]:

1. Antikörper
2. Linker
3. Zytotoxischer Wirkstoff

Alle drei Komponenten leisten einen entscheidenden Beitrag zum Wirkmechanismus von Enfortumab vedotin, welcher im Folgenden erst auf Ebene der Einzelkomponenten und anschließend insgesamt beschrieben wird.

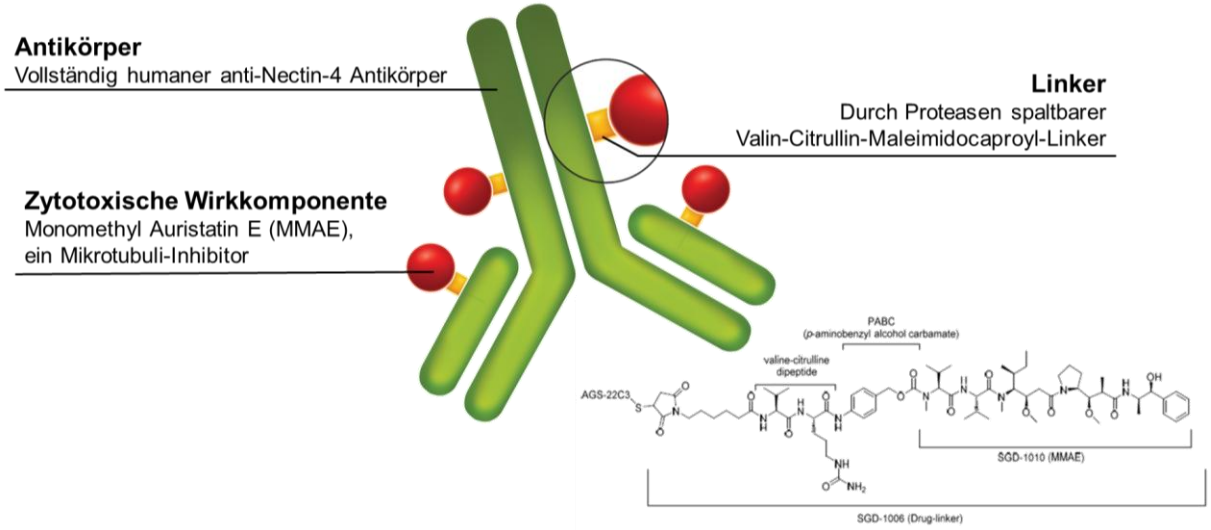


Abbildung 1: Aufbau von Enfortumab vedotin (modifiziert nach [6])

1. Antikörper

Der Antikörper erkennt ein spezifisches Epitop bzw. Antigen auf der Zelloberfläche. Die Expression dieser Zielstruktur ist die Grundvoraussetzung dafür, dass ein ADC seine zytotoxische Wirkung entfalten kann. Als Zielstruktur werden Antigene gewählt, die im Tumorgewebe im Vergleich zum gesunden Gewebe erhöht exprimiert werden [4, 7]. Dies führt zu einer selektiven Aufnahme des Wirkstoffes in Tumorzellen. Im Vergleich zu einer ungesteuerten Gabe des zytotoxischen Wirkstoffes resultiert aus der gezielten Verteilung eine deutlich geringere systemische Toxizität [4, 5].

Der in Enfortumab vedotin enthaltene Antikörper ist der vollständig humane, gegen Nectin-4 gerichtete IgG1-kappa monoklonale Antikörper AGS-22C3 (siehe auch Abschnitt „Zielstruktur Nectin-4“). Die Verwendung eines vollständig humanen Antikörpers bietet den Vorteil einer geringen Immunogenität. Der Antikörper AGS-22C3 kann unabhängig

vom gebundenen zytotoxischen Wirkstoff eine zusätzliche Antikörper-abhängige zelluläre und eine Komplement-abhängige Zytotoxizität auslösen, was die Aktivität des ADCs verstärken kann [5, 9].

2. Linker

Die Funktion des Linkers innerhalb eines ADCs ist die Verbindung von Antikörper und zytotoxischer Komponente. Der Linker ist in der Blutbahn stabil und setzt den zytotoxischen Wirkstoff erst nach Bindung an die Zielstruktur, Internalisierung in die Zielzelle und anschließender Abspaltung frei (Aktivierung). Durch die spezifische Struktur des Linkers wird gesteuert, wie die Aktivierung des zytotoxischen Wirkstoffes erfolgt. Man unterscheidet zwischen spaltbaren Linkern, die z. B. bei niedrigem pH-Wert oder einer mit Proteasen oder Glutathion angereicherten Umgebung instabil sind, und nicht spaltbaren Linkern [5, 7].

Enfortumab vedotin enthält einen durch Proteasen spaltbaren Valin-Citrullin-Maleimido-caproyl-Linker [10].

3. Zytotoxischer Wirkstoff

Nach proteolytischer Spaltung des Linkers wird intrazellulär der zytotoxische Wirkstoff freigesetzt und kann dann seine Wirkung entfalten. Als zytotoxische Wirkstoffe werden z. B. Calicheamycine, Auristatine, Maytansinoide oder Pyrrolobenzodiazepine eingesetzt, starke Zellgifte, die entweder mit der Zellspindel (Mikrotubuli) oder der DNA interagieren [4, 11].

Enfortumab vedotin ist mit dem zytotoxischen Wirkstoff Monomethylauristatin E (MMAE) beladen, einem Derivat des Naturstoffs Dolastatin 10, welches bereits in den 1970er Jahren aus dem Seehasen *Dolabella auricularia* isoliert werden konnte [12, 13]. MMAE ist ein ultrapotenter Mikrotubuli-Inhibitor. Aufgrund der hohen Wirksamkeit kann es klinisch ausschließlich als „*payload"* im ADC und nicht als eigenständiger Wirkstoff angewendet werden. MMAE ist Untersuchungen zufolge 100 bis 1.000-fach wirksamer als Doxorubicin [14, 15].

Die Kombination der drei Komponenten bildet gleichzeitig die Grundlage für die Namensgebung von Enfortumab (Antikörper) vedotin (Linker einschließlich MMAE). An jeden monoklonalen Antikörper sind ungefähr vier Moleküle MMAE gebunden (siehe Abbildung 1) [6, 10].

Wirkmechanismus von Enfortumab vedotin

Die folgende Abbildung 2 stellt den Wirkmechanismus von Enfortumab vedotin grafisch dar.

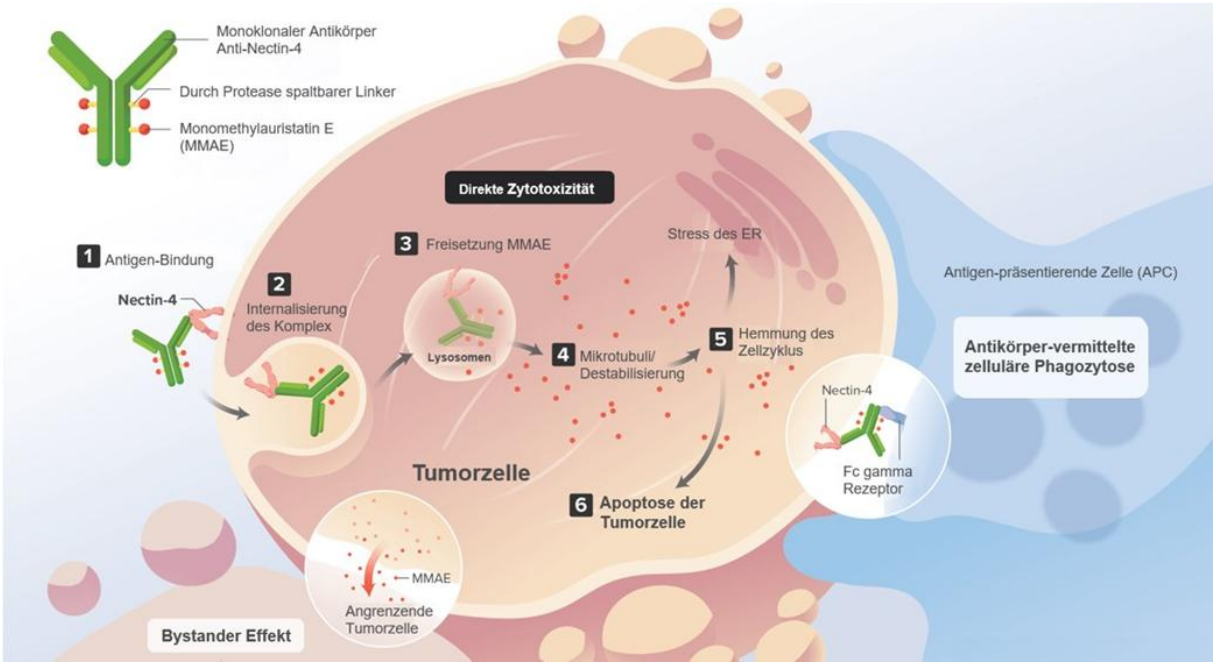


Abbildung 2: Postulierter Wirkmechanismus von Enfortumab vedotin

Die Antikörperkomponente von Enfortumab vedotin bindet mit einer hohen Affinität und Spezifität an Nectin-4 **(1)** [5, 16]. Nach Bindung des Antikörpers an das Antigen kommt es zur Internalisierung des vollständigen ADC-Nectin-4-Komplexes **(2)**, welcher zu lysosomalen Vehikeln geschleust wird. Innerhalb des Lysosoms wird die zytotoxische Wirkkomponente MMAE durch proteolytische Spaltung freigesetzt **(3)**. Das freigesetzte MMAE verhindert die Mikrotubuli-Polymerisation **(4)**, wodurch der Zellzyklus zum Erliegen kommt und schließlich die Apoptose induziert wird **(5** und **6)** [5, 14]. Die zytotoxische Wirkkomponente MMAE zeichnet sich zusätzlich dadurch aus, dass sie nach Freisetzung in direkt benachbarte Tumorzellen diffundieren und bei diesen ebenfalls den Zelltod auslösen kann (*„bystander effect“)* [5, 17]. Weitere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Enfortumab vedotin einen immunogenen Zelltod hervorrufen kann, einschließlich endoplasmatisches Retikulum (ER)-Stress, sowie Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen [17].

Zielstruktur Nectin-4

Nectin-4, auch bekannt als Poliovirus-Rezeptor-verwandtes Protein (PVRL4), gehört zur Nectin-Superfamilie Immunglobulin-ähnlicher Adhäsionsmoleküle [1, 16, 18]. Beim Menschen sind gegenwärtig vier Nectine beschrieben (Nectin-1 bis -4) [5, 18], welche eine Calcium-unabhängige Zell-Zell-Adhäsion vermitteln und an Neuanordnungen des Zytoskeletts beteiligt sind [1]. Die höchste natürliche Expression von Nectin-4 findet sich in embryonalen Geweben [5, 18]. Im gesunden Gewebe in Zellen von Erwachsenen wird es dahingegen nur gering bis moderat exprimiert [1]. Nectin-4 ist unter anderem nachweisbar in der Haut, proximalen Verdauungsorganen (Mund und Speiseröhre) und Placenta, sowie – in einem geringeren Ausmaß – in Magen, Brust, Prostata und Harnblase [1, 18-20]. Es ist beschrieben,

dass Nectin-4 in verschiedenen Krebszelllinien überexprimiert wird, wodurch es sich für die Behandlung onkologischer Erkrankungen als Zielstruktur von ADC anbietet [18].

Eine Expressionsanalyse anhand von 34 Microarrays mit Tumorproben (2.394 Tumore aus sieben verschiedenen Organen) hat gezeigt, dass das Transmembranprotein Nectin-4 insbesondere beim Urothelkarzinom (Harnblase), aber auch in Brustkrebszellen, deutlich hochreguliert ist (Tabelle 2-3) [1]. Insgesamt 83 % der untersuchten Harnblasentumore zeigten in der immunhistochemischen Analyse eine positive Färbung [1, 5]. Der Anteil an Proben mit moderater und starker Intensität der Färbung (hohe Nectin-4-Expression) lag bei 60 %. Von den untersuchten Tumorgewebeproben war die Expression in Harnblasenkarzinomen am höchsten [1]. Aufgrund dieser hohen Expression ist Nectin-4 eine geeignete Zielstruktur für die Behandlung von Harnblasenkarzinomen.

Tabelle 2-3: Ergebnisse einer immunhistochemischen Expressionsanalyse [1]

Organ (Tumorprobe)	Starke oder moderate Färbung	Anteil positiver Tumorproben
Harnblase (N = 524)	60 %	83 %
Brust (N = 654)	53 %	78 %
Pankreas (N = 164)	37 %	71 %
Lunge (N = 618)	27 %	55 %
Ovar (N = 118)	18 %	57 %
Kopf und Nacken (N = 135)	18 %	59 %
Ösophagus (N = 181)	24 %	55 %

Komplementärer Wirkmechanismus von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab

Enfortumab vedotin wurde am 13. April 2022 erstmalig zugelassen, und zwar zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Patienten, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen Programmed Death Receptor-1(PD-1)- oder Programmed Death Ligand-1 (PD-L1)-Inhibitor erhalten haben [10]. Am 26. August 2024 wurde die Zulassung um die Anwendung als Erstlinientherapie in Kombination mit Pembrolizumab erweitert [10]. In diesen beiden Anwendungsgebieten wurden der Nutzen und der Zusatznutzen von Enfortumab vedotin bei der Behandlung von Urothelkarzinomen bereits nachgewiesen [21, 22]. Aufgrund der guten Wirksamkeit hat die Kombination aus Enfortumab vedotin und Pembrolizumab zu einem Paradigmenwechsel in der Erstlinien-therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms geführt und ist entsprechend schnell in die Leitlinienempfehlungen aufgenommen worden [23-26].

Pembrolizumab ist ein PD-1-Inhibitor, welcher zur Behandlung diverser onkologischer Erkrankungen zugelassen ist [27]. Als PD-1-Inhibitor gehört Pembrolizumab zur Gruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren, welche die Antitumoraktivität körpereigener, zytotoxischer T-Zellen wiederherstellen können, Pembrolizumab selbst besitzt jedoch keine eigene zytotoxische Aktivität und ist als Monotherapie nicht zur Behandlung des MIBC zugelassen [27, 28]. In präklinischen Studien zeigte die Kombination von Enfortumab vedotin und einem

PD-1-Inhibitor eine verstärkte Antitumoraktivität mit anhaltender Antitumor-Immunität [29]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die beiden Wirkstoffe komplementär wirken. In der vorliegenden Bewertung wird der Zusatznutzen der Kombination von Enfortumab vedotin und Pembrolizumab bei der Behandlung von Patienten mit MIBC untersucht. Das therapeutische Ziel der Behandlung ist die Verhinderung von Rezidiven und als Folge das Erreichen eines längeren Überlebens nach radikaler Zystektomie, einem potenziell kurativen Therapieansatz (siehe Modul 3A).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete" der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A" bis „Z") [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**orphan (ja / nein)**	**Datum der Zulassungs-erteilung**	**Kodierung im Dossier[a]**
„Padcev in Kombination mit Pembrolizumab als neoadjuvante Behandlung und im Anschluss an eine radikale Zystektomie als adjuvante Behandlung ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit resezierbarem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC), die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht infrage kommen."	nein	19.06.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A" bis „Z".			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Padcev™ mit Stand vom Juni 2026 entnommen [10].

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 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	**Datum der Zulassungserteilung**
„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"	26.08.2024
„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 2-5 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 zu Padcev™ mit Stand Juni 2026 entnommen [10].

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Juni 2026 [10], der Fachinformation von KEYTRUDA® mit Stand Juni 2026 [27], sowie aus öffentlich verfügbaren Publikationen.

Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Enfortumab vedotin in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation zu Padcev™ mit Stand Juni 2026 entnommen [10].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. (2016): Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. Cancer Res; 76(10):3003–13.
2. Halford Z, Anderson MK, Clark MD (2021 (E–pub 2020)): Enfortumab Vedotin-ejfv: A First-in-Class Anti-Nectin-4 Antibody-Drug Conjugate for the Management of Urothelial Carcinoma. Ann Pharmacother; 55(6):772–82.
3. Romero D (2021): Benefit of nectin-4 targeting with enfortumab vedotin confirmed. Nat Rev Urol; 18(4):190.
4. Carter PJ, Senter PD (2008): Antibody-drug conjugates for cancer therapy. Cancer J; 14(3):154–69.
5. Alt M, Stecca C, Tobin S, Jiang DM, Sridhar SS (2020): Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. Ther Adv Urol; 12:1–10.
6. Jain N, Smith SW, Ghone S, Tomczuk B (2015): Current ADC Linker Chemistry. Pharm Res; 32(11):3526–40.
7. Hafeez U, Parakh S, Gan HK, Scott AM (2020): Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. Molecules; 25(20):4764.
8. Diamantis N, Banerji U (2016): Antibody-drug conjugates--an emerging class of cancer treatment. Br J Cancer; 114(4):362–7.
9. Beck A, Goetsch L, Dumontet C, Corvaïa N (2017): Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. Nat Rev Drug Discov; 16(5):315–37.
10. Astellas Pharma GmbH (2022): Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
11. Joubert N, Beck A, Dumontet C, Denevault-Sabourin C (2020): Antibody-Drug Conjugates: The Last Decade. Pharmaceuticals; 13(9):245.
12. Waight AB, Bargsten K, Doronina S, Steinmetz MO, Sussman D, Prota AE (2016): Structural Basis of Microtubule Destabilization by Potent Auristatin Anti-Mitotics. PLoS One; 11(8):e0160890.

13. Gao G, Wang Y, Hua H, Li D, Tang C (2021): Marine Antitumor Peptide Dolastatin 10: Biological Activity, Structural Modification and Synthetic Chemistry. Mar Drugs; 19(7):363.
14. ADC Review (2015): Monomethyl Auristatin E (MMAE). [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.adcreview.com/monomethyl-auristatin-e-mmae/.
15. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. (2003): Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol; 21(7):778–84.
16. Samanta D, Almo SC (2015): Nectin family of cell-adhesion molecules: structural and molecular aspects of function and specificity. Cell Mol Life Sci; 72(4):645–58.
17. Liu BA, Olson D, Snead K, Gosink J, Tenn E-M, Zaval M, et al. (2020): 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; 80(16Supplement):5581.
18. Romańczyk W, Pryczynicz A (2025): The Significance of Nectin Family Proteins in Various Cancerogenous Processes. Int J Mol Sci; 26(7):3200.
19. Human Protein Atlas (0000): Nectin 4. [Zugriff: 07.01.2026]. URL: https://www.proteinatlas.org/ENSG00000143217-NECTIN4/tissue.
20. Li K, Zhou Y, Zang M, Jin X, Li X (2024): Therapeutic prospects of nectin-4 in cancer: applications and value. Front Oncol; 14:1354543.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Enfortumab Vedotin (Urothelkarzinom, vorbehandelt mit Platin-basierter Chemotherapie und PD-(L)1-Inhibitor). [Zugriff: 08.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5748/2022-12-01_AM-RL-XII_Enfortumab-Vedotin_D-790_BAnz.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Enfortumab Vedotin (Neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom, nicht resezierbar oder metastasiert, Erstlinie, geeignet für platinhaltige Chemotherapie, Kombination mit Pembrolizumab). [Zugriff: 08.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7148/2025-04-03_AM-RL-XII-XIIa_Enfortumab-Vedotin_D-1107_BAnz.pdf.
23. deWit M, Bauernhofer T, Bokemeyer C, Grimm M-O, Hoffmann W, Lorch A, et al. (2024): Onkopedia-Leitlinien: Urothelkarzinom (Harnblasenkarzinom). [Zugriff: 11.05.2026]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/urothelkarzinom-harnblasenkarzinom/@@guideline/html/index.html.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2026): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Version 1.2026; Bladder Cancer. [Zugriff: 27.05.2026]. URL: www.NCCN.org.
25. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. (2024): ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol; 35(6):485–90.

26. European Association of Urology (EAU), A.G. van der Heijden (Chair), H.M. Bruins, A. Carrion, R. Cathomas, E.M. Compérat, et al. (2026): EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer (2026). [Zugriff: 11.05.2026]. URL: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2026_2026-03-12-154326_cgak.pdf.
27. MSD Sharp & Dohme GmbH (2015): KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2026 [Zugriff: 29.06.2026]. URL: http://www.fachinfo.de.
28. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong YL (2016): Pembrolizumab (Keytruda). Hum Vaccin Immunother; 12(11):2777–89.
29. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. (2024): Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med; 390(10):875–88.