

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: 24.05.2022

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
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	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufbau des ADC Enfortumab Vedotin.....	8
Abbildung 2: Postulierter Wirkmechanismus von Enfortumab Vedotin	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (<i>Antibody drug conjugate</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ER	Endoplasmatisches Retikulum
IgG1	Immunglobulin G1
mAb	Monoklonaler Antikörper (<i>monoclonal Antibody</i>)
MMAE	Monomethyl Auristatin E
PD-1	<i>Programmed Death Receptor-1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PVRL4	Poliovirus-Rezeptor-verwandtes Protein 4
PZN	Pharmazentralnummer
UC	Urothelkarzinom (<i>Urothelial Carcinoma</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)

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 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- 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:	L01FX13

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.

Der Wirkstoff Enfortumab Vedotin (PADCEV™) ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie und einem *Programmed Death Receptor-1-* (PD-1) oder *Programmed Death Ligand-1-* (PD-L1)-Inhibitor (1).

Hintergrund

Das Urothelkarzinom (*Urothelial Carcinoma*, UC) umfasst Tumore, die im Urothel (auch als mehrschichtiges Übergangsepithel bezeichnet) der ableitenden Harnwege entstehen. Das aus Transitionalzellen bestehende Urothel befindet sich im Nierenbecken, dem Harnleiter (Ureter), der Harnblase sowie der Harnröhre (Urethra) (2, 3). Zu 90-95 % entstehen Urothelkarzinome in der Harnblase (2, 3). Das Harnblasenkarzinom zählt, insbesondere bei Männern, zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland (4).

Das UC wird durch das Ausmaß der Invasion charakterisiert und lässt sich in das nicht-muskelinvasive (oberflächliches Wachstum der Krebszellen), das muskelinvasive (Krebszellen wachsen in die Muskelschicht ein) und das metastasierte Harnblasenkarzinom (Infiltrierung der Krebszellen in umliegende Gewebe und Organe) differenzieren (5, 2, 6, 7). Die Patienten im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet von Enfortumab Vedotin befinden sich bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krankheitsstadium (bildet gemeinsam das Stadium IV ab), in welchem der Tumor bereits tief in die Muskelschicht eingedrungen ist, die Basalmembran durchbrochen hat und in umliegende Gewebe und Organe infiltriert ist bzw. Fernmetastasen gebildet hat (1).

Für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC stand während der vergangenen Jahrzehnte mit den klassischen Chemotherapien nur eine begrenzte Anzahl an Therapieoptionen zur Verfügung. Diese haben die Therapiesituation jedoch kaum verbessert bzw. es wurden keine wesentlichen Fortschritte bei der systemischen Therapie erreicht (8, 9). Mit Zulassung der Immuntherapien (PD-[L]1-Inhibitoren) in den vergangenen Jahren ergab sich erstmals eine deutliche Änderung der Therapielandschaft, welche sich beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC gegenwärtig kontinuierlich weiterentwickelt. Allerdings sprechen auf Immuntherapien lediglich etwa 25 % der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC an und entwickeln im Verlauf der Erkrankung ein

Rezidiv, da die derzeitigen Behandlungsoptionen kein Langzeitanprechen aufweisen (8, 10). Die Behandlungssituation spiegelt sich auch in der weiterhin schlechten Prognose für metastasierte Patienten mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von < 5 % wider (10, 11). Folglich sind neue Therapieregime bzw. -ansätze mit positivem Einfluss auf das Gesamtüberleben, das Therapieansprechen sowie einer Krankheitsprogression, bei gleichzeitigem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem verträglichen Sicherheitsprofil erforderlich (10).

Mit Enfortumab Vedotin steht die erste zielgerichtete Therapie mit einem neuen Therapieansatz beim UC zur Verfügung. Enfortumab Vedotin ist ein *First-in-Class* Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*Antibody drug conjugate*, ADC), das gegen das Oberflächenprotein Nectin-4 gerichtet ist. Nectin-4 wird beim Urothelkarzinom stark exprimiert, sodass Enfortumab Vedotin das Potenzial hat, eine Schlüsselfunktion in der Behandlung des UC einzunehmen (12-14). Der Aufbau des ADC sowie der postulierte Wirkmechanismus werden nachfolgend dargestellt.

Enfortumab Vedotin

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Enfortumab Vedotin ist ein Vertreter aus der Gruppe der 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 (15, 13). ADCs benötigen eine Aktivierung der zytotoxischen Wirkstoffkomponente, welche durch Freisetzung mittels Proteasen vom Antikörper gewöhnlich nach Internalisierung in die Zielzelle erfolgt (15).

Enfortumab Vedotin setzt sich als typisches ADC aus den nachfolgenden drei Hauptkomponenten zusammen (siehe Abbildung 1) (16, 13, 17-19):

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 (16, 20);

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

können. Man unterscheidet zwischen spaltbaren Linkern (z. B. instabil bei niedrigem 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 (21). 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 (22, 23).

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) (1).

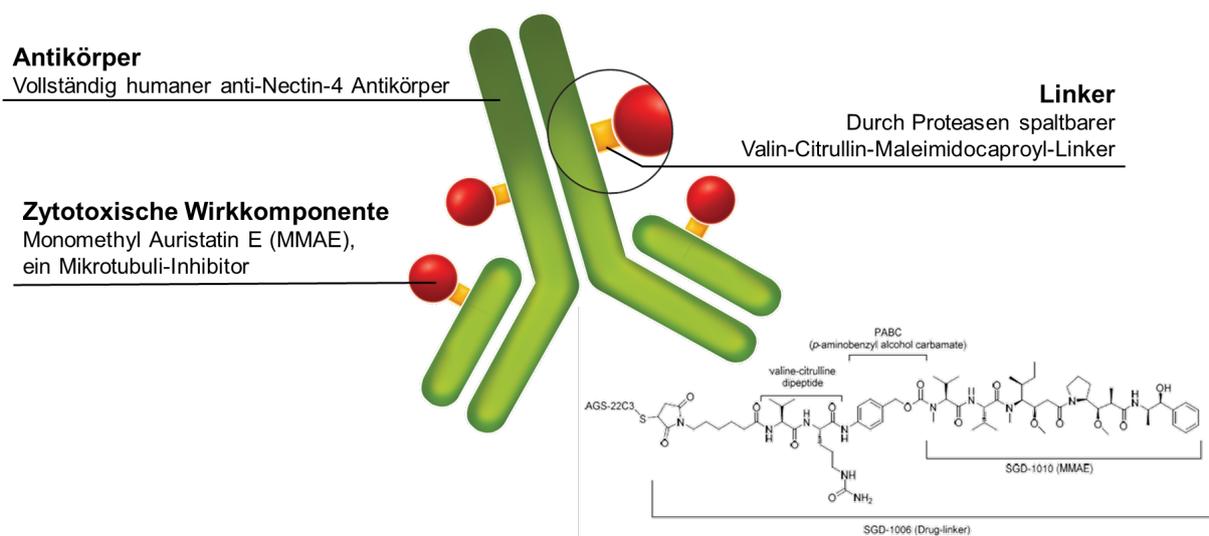


Abbildung 1: Aufbau des ADC Enfortumab Vedotin

Quelle: modifiziert nach (17)

Zielstruktur Nectin-4

Das Transmembranprotein Nectin-4, auch bekannt als Poliovirus-Rezeptor-verwandtes Protein (PVRL4), gehört zur Nectin Superfamilie Immunglobulin-ähnlicher Adhäsionsmoleküle (13, 24). Beim Menschen sind gegenwärtig vier Nectine beschrieben (Nectin-1 bis -4) (16). Diese vermitteln eine Calcium-unabhängige Zell-Zell-Adhäsion und modulieren Neuansordnungen des Zytoskeletts (13). 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 (13, 25).

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 (13):

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

Insbesondere beim Urothelkarzinom ist Nectin-4 deutlich hochreguliert (16, 13), 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 (13).

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 (16, 10).

Wirkmechanismus

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 (16, 24). **(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 (16, 22, 1). 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 (16, 26). Weitere Untersuchungen deuten darauf hin, dass Enfortumab Vedotin einen immunogenen Zelltod, einschließlich endoplasmatisches Retikulum (ER)-Stress, Rekrutierung und Aktivierung von Immunzellen, hervorrufen kann (26).

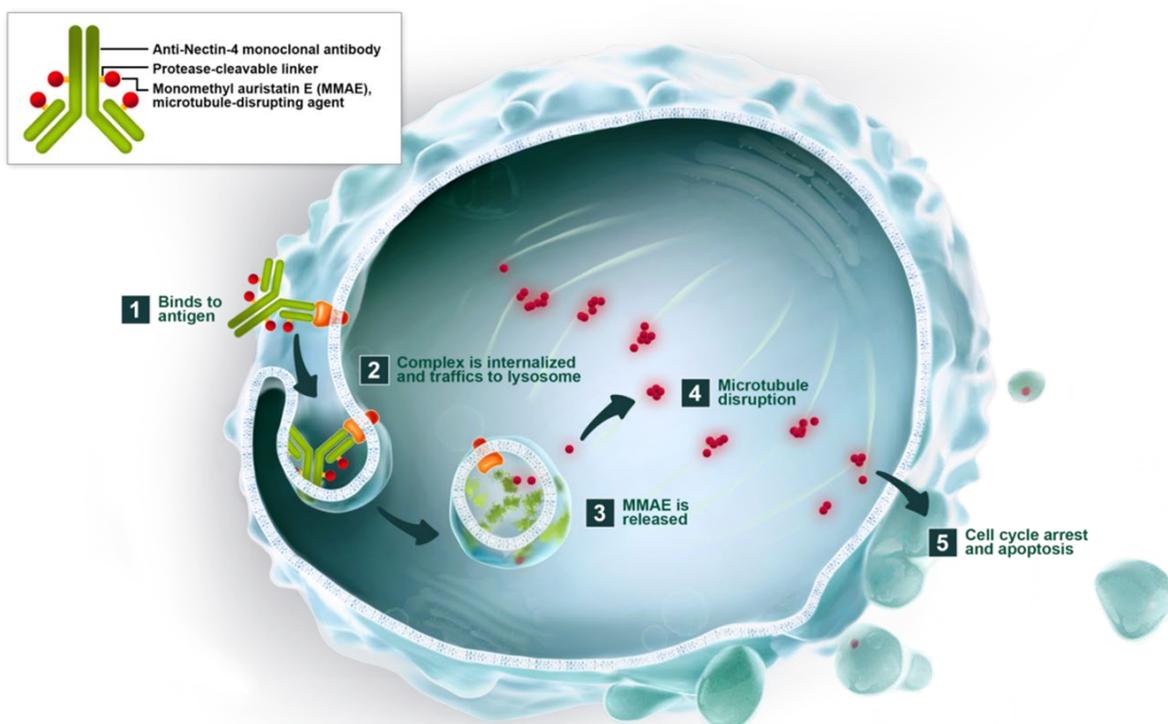


Abbildung 2: Postulierter Wirkmechanismus von Enfortumab Vedotin

Quelle: (27)

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 Dossiers 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™ ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen <i>Programmed Death Receptor-1</i> - oder <i>Programmed Death Ligand-1</i> -Inhibitor erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	nein	13.04.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von PADCEV™ (Stand: 04.2022) entnommen (1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Es sind keine weiteren Anwendungsgebiete zugelassen	–

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.

Nicht zutreffend.

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 stammen aus firmeninternen Quellen, der Fachinformation zu PADCEV™ (Stand: 04.2022) 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™ (Stand: 04.2022) entnommen.

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. Astellas Pharma Europe B.V. Padcev™ 20 mg/30 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.04.2022]. 2022.
2. Lindemann-Docter, K. Pathologie der Harnblasentumoren. TumorDiagnostik & Therapie 2019; 40(09): 576-583.
3. Fernández, M. I., Schultz, M. Urothelkarzinom der Harnblase: Klassifikation. In: Michel, M. S., Thüroff, J. W., Janetschek, G., Wirth, M., editors.: Die Urologie. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2014: 1-12.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [online]. Stand: 29.11.2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 28.12.2021]. 2021.
5. Shinagare, A. B., Ramaiya, N. H., Jagannathan, J. P., Fennessy, F. M., Taplin, M.-E. et al. Metastatic Pattern of Bladder Cancer: Correlation With the Characteristics of the Primary Tumor. American Journal of Roentgenology 2011; 196(1): 117-122.
6. Wang, P., Zang, S., Li, G., Qu, W., Li, S. et al. The role of surgery on the primary tumor site in bladder cancer with distant metastasis: significance of histology type and metastatic pattern. Cancer Medicine 2020; 9(24): 9293-9302.
7. Berdik, C. Unlocking bladder cancer. Nature 2017; 551(7679): S34-S35.
8. Grunewald, C. M., Hiester, A., Niegisch, G. Systemtherapie beim metastasierten Urothelkarzinom – Aktueller Stand und was kommt nach den Checkpointinhibitoren? Aktuelle Urologie 2020; 51(4): 371-376.
9. Nadal, R., Bellmunt, J. New Treatments for Bladder Cancer: When Will We Make Progress? Current Treatment Options in Oncology 2014; 15(1): 99-114.
10. Abel, M., Burkenroad, A., Sun, A., Lu, E., Stefanoudakis, D. et al. The Evolving Landscape of Antibody–Drug Conjugates for Urothelial Carcinoma. Clinical Genitourinary Cancer 2020: 1-11.
11. Ciccarese, C., Iacovelli, R., Bria, E., Mosillo, C., Bimbatti, D. et al. Second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Defining the best treatment option among immunotherapy, chemotherapy, and antiangiogenic targeted therapies. A systematic review and meta-analysis. Seminars in Oncology 2019; 46(1): 65-72.

12. Halford, Z., Anderson, M. K., Clark, M. D. Enfortumab Vedotin-ejfv: A First-in-Class Anti-Nectin-4 Antibody-Drug Conjugate for the Management of Urothelial Carcinoma. *Annals of Pharmacotherapy* 2020; 1060028020960402.
13. Challita-Eid, P. M., Satpayev, D., Yang, P., An, Z., Morrison, K. 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): 3003-3013.
14. Romero, D. Benefit of nectin-4 targeting with enfortumab vedotin confirmed. *Nature Reviews Urology* 2021; 18(4): 190-190.
15. Carter, P. J., Senter, P. D. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *The Cancer Journal* 2008; 14(3): 154-169.
16. Alt, M., Stecca, C., Tobin, S., Jiang, D. M., Sridhar, S. S. Enfortumab Vedotin in urothelial cancer. *Therapeutic Advances in Urology* 2020; 12: 1-10.
17. Jain, N., Smith, S. W., Ghone, S., Tomczuk, B. Current ADC Linker Chemistry. *Pharmaceutical Research* 2015; 32(11): 3526-3540.
18. Hafeez, U., Parakh, S., Gan, H. K., Scott, A. M. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules* 2020; 25(20): 4764.
19. Diamantis, N., Banerji, U. Antibody-drug conjugates—an emerging class of cancer treatment. *British Journal of Cancer* 2016; 114(4): 362-367.
20. 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): 315-337.
21. Waight, A. B., Bargsten, K., Doronina, S., Steinmetz, M. O., Sussman, D. et al. Structural Basis of Microtubule Destabilization by Potent Auristatin Anti-Mitotics. *PLoS One* 2016; 11(8): e0160890.
22. ADCReview. Monomethyl Auristatin E (MMAE) [online]. Stand: 07.03.2015. URL: <https://www.adcreview.com/monomethyl-auristatin-e-mmae/> [Zugriff: 24.02.2021]. 2015.
23. Doronina, S. O., Toki, B. E., Torgov, M. Y., Mendelsohn, B. A., Cerveny, C. G. et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nature Biotechnology* 2003; 21(7): 778-784.
24. Samanta, D., Almo, S. C. Nectin family of cell-adhesion molecules: structural and molecular aspects of function and specificity. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2015; 72(4): 645-658.
25. Human Protein Atlas. NECTIN4 [online]. Stand: NN. URL: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000143217-NECTIN4/tissue> [Zugriff: 29.07.2021]. 2021.

26. Liu, B. A., Olson, D., Snead, K., Gosink, J., Tenn, E.-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): 5581-5581.

27. Seagen Inc. Enfortumab vedotin - Proposed mechanism of action [online]. Stand: 2021. URL: <https://www.seagen.com/science/pipeline/enfortumab-vedotin> [Zugriff: 22.02.2021]. 2021.