



## (21478) PADCEV, Astellas Pharma AG

### Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Dezember 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

PADCEV wurde von Swissmedic per 09. November 2021 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Padcev ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC), die eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten/adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben und die während oder nach der Behandlung mit einem Inhibitor des programmierten Zelltodrezeptors-1 (PD-1) oder des programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) einen Progress oder einen Rückfall der Erkrankung erlitten haben (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus

Enfortumab vedotin ist ein auf Nectin-4 gerichtetes Antikörper-Arzneimittel-Konjugat, das aus einem vollständig humanen Immunoglobulin G1-Kappa-Antikörper besteht, der über einen Protease-spaltbaren valine-citrulline-Maleimidocaproyl-Linker mit dem Mikrotubuli-Störstoff Monomethyl Auristatin E konjugiert ist. (Quelle: Fachinformation)

Nectin-4 ist ein Adhäsionsprotein, welches von Urothelkarzinomzellen exprimiert wird. Nichtklinische Daten deuten darauf hin, dass die Antikrebsaktivität von Enfortumab vedotin auf die Bindung des Antikörper-Arzneimittel-Konjugat an Nectin-4-exprimierende Zellen zurückzuführen ist. Es kommt zu der Internalisierung des Antikörper-Arzneimittel-Konjugat Nectin-4-Komplexes in die Zelle und zur Freisetzung von Monomethyl Auristatin E über eine proteolytische Spaltung. Die Freisetzung von Monomethyl Auristatin E unterbricht das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle und induziert dadurch den Stillstand des Zellzyklus gefolgt von der Apoptose. (Quelle: Fachinformation)

##### Standard of Care

Blasenkrebs ist das häufigste Malignom des Harntrakts. Es gibt unterschiedliche histologische Typen, wobei in Europa mit ca. 90% das Urothelkarzinom am häufigsten vertreten ist. 73% der Patientinnen und Patienten sind bei der Diagnose Blasenkrebs > 65 Jahre alt und ca. 75% der Urothelkarzinom Betroffenen sind Männer. Die häufigste Manifestationsform ist die oberflächliche, nicht- muskelinvasive Form. Nur ca. 25% haben zum Diagnosezeitpunkt eine muskel-invasive Erkrankung. Im Krankheitsverlauf kann es zu einem Progress von einem nicht-muskelinvasiven Karzinom in ein muskel-invasives Urothelkarzinom kommen. Das muskel-invasive Urothelkarzinom kann zum Diagnosezeitpunkt in einem operablen Stadium oder in einem inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vorliegen.

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Die Therapie erfolgt in Abhängigkeit der Histologie, dem Stadium und weiteren Risikofaktoren. Im Folgenden wird nur auf die Therapie des inoperablen, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom eingegangen. (Quelle: ESMO, Onkopedia, UpToDate)

Die Standard-Erstlinientherapie beim inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom ist eine systemische, platinbasierte Chemotherapie mit einem medialen Gesamtüberleben (OS) von 15 Monaten. (Quelle: ESMO, von der Maase JCO 2000 und 2005)

Bei fehlendem Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinien-Platin-basierter-Induktionstherapie kann eine Erhaltungstherapie mit Avelumab angewendet werden. Für Patientinnen und Patienten, die kein Avelumab erhielten und bei denen es nach der Platin-basierter Chemotherapie zu einer Progression des Urothelkarzinom kommt, besteht je nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie und dem therapiefreien Intervall die Zweitlinientherapie aus einem Checkpoint-Inhibitor. Zugelassene Checkpoint-Inhibitoren in dieser Indikation sind in der Schweiz die PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren: Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab. (Quelle: ESMO, Keynote-045, Javellin bladder 100, CheckMate 275)

Kommt es nach der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren zu einem weiteren Progress, gibt es in der Schweiz keine zugelassene Drittlinentherapie. Als akzeptable Therapien werden Taxane und Vinflunin aufgezählt. Vinflunin ist durch die EMA zugelassen und wird durch mehrere Guidelines befürwortet.

In den aktuellen ESMO und NCCN Guidelines werden als präferentielle Regimes nach Platin und Checkpoint-Inhibitoren Enfortumab vedotin und Erdafitinib (Erdafitinib bei Patientinnen und Patienten mit ausgewählten FGFR (fibroblast growth factor receptor) DNA-Veränderungen) neben den Chemotherapiealternativen aufgezählt.

#### **Studie 1**

**Powels T. et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma (EV-301). N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135. doi: 10.1056/NEJMoa2035807.**

**Mamtani R. Quality of Life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy. J Clin Oncol 2021 39:15\_suppl, 4539-4539**

**Rosenberg et al. Long-term outcomes in EV-301: 24-month findings from the phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2022 40:16\_suppl, 4516-4516**

#### Design:

Die Wirksamkeit von PADCEV (Enfortumab vedotin) bei 608 Patientinnen und Patienten mit Urothelkarzinom wurde in einer multizentrischen, randomisierten (1:1), offenen klinischen Phase III Superiority Studie untersucht.

#### Studienpopulation und Intervention:

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Enfortumab vedotin (n=301) 1.25 mg/kg als intravenöse Infusion über circa 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus oder eine der folgenden Chemotherapien (n=307) an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, welche durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt vor der Randomisierung festgelegt wurde: Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> (38%), Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (36%) oder Vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> (25%).

Anmerkung: Die Vergleichstherapien sind in der Schweiz zur Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms nicht zugelassen. Sie werden aber in internationalen Guidelines empfohlen und in der Klinik in der Schweiz eingesetzt.

Folgende Haupteinschlusskriterien wurden angewendet:

- ✓ Mindestens 18 Jahre alt.
- ✓ Histologisch oder zytologisch bestätigte Urothelkarzinomdiagnose, radiologisch dokumentiertes metastatisches oder inoperables, lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom bei Studieneinschluss
- ✓ Nach Platin-basierter Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin, Bemerkung: Bei adjuvanter oder neoadjuvanter Therapie war ein Progress innert 12 Monaten nach Abschluss der Therapie notwendig) und mit Progress oder Relaps nach Therapie mit Checkpoint-Inhibitor.
- ✓ ECOG Performance Status 0-1, adäquate Knochenmark- und Leberfunktion, Kreatinin-Clearance  $\geq 30$  mL/min

Folgende Hauptausschlusskriterien wurden angewendet:

- Anhaltend sensorische oder motorische Polyneuropathie  $\geq$  Grad 2
- Aktive ZNS – Metastasen (Studieneinschluss bei stabilen, therapierten möglich)
- $> 1$  vorgängiges Chemotherapieregime für Urothelkarzinom (Ersatz von Cis- durch Carboplatin stellt kein neues Regime dar)
- Klinisch signifikante Toxizität aus vorheriger Tumortherapie (Checkpoint-Inhibitor – assoziierte unerwünschte Nebenwirkungen, welche eine Hochdosis-Kortikosteroidtherapie bedürfen, Endokrinopathien  $\geq$  Grad 3)
- Bekanntes humanes Immundefizienz-Virus (HIV) oder aktive Hepatitis B oder C
- St. n. zerebral vaskulärem Ereignis (Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke), instabiler Angina pectoris, St. n. Myokardinfarkt oder Herzerkrankung NYHA (New York Heart Association) Klasse 3 oder 4, aktive Keratitis, Korneaulzerationen, unkontrollierter Diabetes (definiert als HbA1c  $\geq 8\%$  oder HbA1c 7% bis  $< 8\%$  mit assoziierten Diabetessymptomen wie Polyurie oder Polydipsie)

#### Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt war das mediane Gesamtüberleben (OS).

Bei einer medianen Beobachtungszeit von 11.1 Monaten betrug das mediane OS im PADCEV-Arm (n=301) 12.9 Monate verglichen zu 9.0 Monaten im Chemotherapie-Arm (n=307) (HR 0.702; 95% CI: 0.556-0.886; 1-seitiger p-Wert: 0.00142). Die Kaplan-Meier Kurve geht bei ca. 3 Monaten zu Gunsten des PADCEV-Arms auseinander. Der OS-Benefit von + 3.9 Monate nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitoren kann als klinisch bedeutend erachtet werden.

Für die weibliche Subgruppe (n=63/301) zeigte sich mit einer HR für das OS von 1.171 (95% CI: 0.724-1.894) ein schlechteres OS unter PADCEV.

In folgenden weiteren Subgruppenanalysen zeigte sich kein signifikanter OS-Benefit:  $\geq 75$ -Jährige (HR 0.909, 95% CI: 0.548-1.507), Einsatz in  $\geq 3$ . Linie (HR 0.875, 95% CI: 0.466-1.644), Tumorlokalisierung im oberen Harntrakt (HR 0.848, 95% CI: 0.567-1.269) sowie auch beim Vergleich von PADCEV gegen die einzelnen Chemotherapien (verglichen mit Paclitaxel HR 0.705, 95% CI: 0.493-1.008, verglichen mit Docetaxel HR 0.706, 95% CI: 0.479-1.043, verglichen mit Vinflunine HR 0.77 (95% CI: 0.479-1.237).

#### Sekundäre Endpunkte:

Die sekundären Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrate (ORR) sowie die Krankheitskontrollrate (definiert als Therapieansprechen über mindestens 7 Wochen; DCR). Die statistischen Hypothesentests wurden hierarchisch durchgeführt (in der Reihenfolge PFS -> ORR -> DCR).

Das mediane PFS betrug für den PADCEV-Arm 5.6 Monate verglichen mit 3.7 Monate für den Chemotherapie-Arm mit HR 0.615 (95% CI: 0.505-0.748, p-Wert  $< 0.001$ ). Die ORR betrug 40.6% für den PADCEV-Arm verglichen mit 17.9% für den Chemotherapie-Arm (einseitiger p-Wert  $< 0.001$ ). Das DCR in der Intention-to-treat (ITT) Analyse betrug 72% für den PADCEV-Arm verglichen mit 53% für den Chemotherapie-Arm (einseitiger p-Wert  $< 0.001$ ).

Für die weibliche Subgruppe zeigte sich kein signifikanter PFS-Benefit bei einem medianen PFS von 5.39 Monaten für den PADCEV-Arm verglichen mit 3.84 Monaten für den Chemotherapie-Arm bei einem HR von 0.997 (95% CI: 0.667-1.490).

## Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus der Swissmedic Fachinformation (EV-101, EV-102, EV-201, EV-301):

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen unter PADCEV ( $\geq 10\%$ ) waren Alopezie (48.8%), Müdigkeit (46.8%), verminderter Appetit (44.9%), periphere sensorische Neuropathie (38.7%), Diarrhoe (37.6%), Übelkeit (36.0%), Pruritus (33.4%), Dysgeusie (29.9%), Anämie (26.5%), Gewichtsabnahme (23.4%), makulopapulöser Ausschlag\* (22.9%), trockene Haut\* (21.6%), Erbrechen (18.4%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (15.3%), Hyperglykämie (13.1%), trockenes Auge (12.8%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (12.1%), Ausschlag (10.4%).

Bei insgesamt 45% traten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen auf, die häufigsten ( $\geq 2\%$ ) waren akute Nierenverletzungen (7%), Pneumonie (4%), Harnwegsinfektion (4%), Sepsis (3%), Diarrhö (2%) und Hyperglykämie (2%).

19% setzten PADCEV aufgrund unerwünschter Ereignisse dauerhaft ab, die häufigsten unerwünschten Wirkungen ( $\geq 2\%$ ) die zum Absetzen führten, war die periphere sensorische Neuropathie (4%).

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 62% auf; dabei waren die häufigsten ( $\geq 2\%$ ) periphere sensorische Neuropathie (15%), Müdigkeit (7%), makulopapulöser Ausschlag\* (4%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (4%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (4%), Anämie (3%), Diarrhö (3%), Hyperglykämie (3%).

35% der Patientinnen und Patienten benötigten eine Dosisreduktion aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, dabei waren die häufigsten ( $\geq 2\%$ ) periphere sensorische Neuropathie (10%), Müdigkeit (5%), makulopapulöser Ausschlag\* (4%) und verminderter Appetit (2%).

\*Hautnebenwirkungen werden als «on-target toxicity» von EV angesehen, da Nectin-4 in der Haut exprimiert wird.

## Medizinische Leitlinien

**T. Powles et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Available online 30 November 2021.** [<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>]

Management of advanced/metastatic disease

Erstlinientherapie: Fit für Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie?

- Ja: Cisplatin/Gemcitabine  
Alternativen: MVAC (Methotrexat (M), Vinblastin (V), Adriamycin (A, =Doxorubicin), Cisplatin (C)), Cisplatin/Gemcitabine/Paclitaxel
- Nein: Carboplatin/Gemcitabine  
Alternativen bei PD-L1-Positivität: Checkpoint-Inhibitoren (bisher keine Superiority gezeigt)
- Erhaltung: Ohne Progress nach Chemotherapie: Avelumab Erhaltung

Zweitlinientherapie:

- Checkpoint-Inhibitor: Pembrolizumab, (Atezolizumab, Nivolumab, Durvalumab, Avelumab)

Drittlinientherapie:

- Enfortumab vedotin, Erdafitinib oder Chemotherapien (Vinflunine, Docetaxel, Paclitaxel)

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Bladder Cancer Version 2.2022 – Mai 20, 2022**

Zweitlinientherapie für lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung (Stadium IV) (nach Platin oder anderer Chemotherapie).

*“Participation in clinical trials of new agents is recommended.*

*Preferred regimen: Pembrolizumab (category 1 post-platinum)*

*Alternative preferred regimens: Immune checkpoint inhibitor, Erdafitinib, Enfortumab vedotin*

*Other recommended regimens: Paclitaxel or Docetaxel, Gemcitabine*

*Preferred regimens for Cisplatin ineligible, chemotherapy naïve: Enfortumab vedotin, Gemcitabin/carboplatin”*

Systemische Folgelinien-Therapie für die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung (Stadium IV)

*“Participation in clinical trials of new agents is recommended.*

*Preferred regimen: Enfortumab vedotin, Erdafitinib*

*Andere empfohlene Regime: Sacituzumab govitecan, Gemcitabin ± Paclitaxel oder Cisplatin, Paclitaxel oder Docetaxel, Ifosfamid/Doxorubicin/Gemcitabin, DDMVAC mit GFS”*

### **Onkopedia Blasenkarzinom (Urothelkarzinom) de Wit M. et al, Stand März 2019**

Die Guideline entspricht für die 1. und 2. Linientherapie den ESMO und NCCN Guidelines, bei der 3. Linientherapie wird EV noch nicht erwähnt.

### **UpToDate: Treatment of metastatic urothelial cancer of the bladder and urinary tract**

Author: Joaquim Bellmunt, MD, PhD, last updated: May 19, 2022.

1. Linientherapie (1L): Cisplatin-basierte kombinierte Chemotherapie

Erhaltungstherapie nach 1L oder bei Progress nach 1L als 2. Linientherapie: Immuntherapie

3. Linientherapie oder bei Progress nach Erhaltungstherapie: Enfortumab vedotin, Erdafitinib (bei ausgewählten FGFR-Mutationen), Sacituzumab govitecan

### **Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

In der genannten Studie EV-301 wird ein Head-to-Head-Vergleich zwischen PADCEV und Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Vinflunin) durchgeführt und der Mehrnutzen von PADCEV gezeigt. Docetaxel und Paclitaxel sind in der Schweiz zugelassen aber nicht für die Therapie des Urothelkarzinom indiziert, Vinflunin ist in der Schweiz nicht zugelassen. Weitere in den Leitlinien aufgeführte Arzneimittel sind Erdafitinib und Sacituzumab govitecan. Phase 3 Studien zu diesen Arzneimitteln in der Indikation Urothelkarzinom sind laufend, die Zulassung der FDA erfolgte auf Phase 2 Studien, die Substanzen sind von der EMA und Swissmedic noch nicht zugelassen.

Gemäss Zulassungsinhaber gibt es keine weiteren Daten aus randomisierten, klinischen Studien für das inoperable, lokal fortgeschrittene und metastasierte Urothelkarzinom ab der 3. Linie.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

PADCEV war im OS, PFS, ORR dem Chemotherapie-Arm überlegen. Die Sicherheit und Verträglichkeit waren im Durchschnitt mit dem Chemotherapie-Arm vergleichbar, es zeigte sich aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus ein anderes Nebenwirkungsprofil. Hautnebenwirkungen, gastrointestinale Nebenwirkungen, periphere Neuropathie, Hyperglykämie, Augenerkrankungen und Infekte traten unter PADCEV vermehrt auf, Hämatotoxizität trat seltener auf im Vergleich zum Chemotherapie-Arm.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

PADCEV wird in der Dosisstärken 20 und 30 mg angeboten.

Gemäss Fachinformation beträgt die übliche Dosierung 1.25 mg/kg (max. 125 mg bei Körpergewicht  $\geq 100$  kg) als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität.

Dosisreduktionen bei unerwünschten Wirkungen werden schrittweise empfohlen:

- 1. Dosisreduktion: 1.0 mg/kg bis 100 mg
- 2. Dosisreduktion: 0.75 mg/kg bis 75 mg
- 3. Dosisreduktion: 0.5 mg/kg bis 50 mg

### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

#### **EMA: Assessment report – Padcev – Enfortumab vedotin – 24. Februar 2022**

PADCEV™ wurde ebenfalls durch ein beschleunigtes Zulassungsverfahren geprüft und zugelassen.

« 4. Recommendations – Outcome

*Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by consensus that the benefit-risk balance of Padcev is favourable in the following indication: Padcev as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who have previously received a platinum-containing chemotherapy and a programmed death receptor-1 or programmed death-ligand 1 inhibitor.*

*Conditions or restrictions regarding supply and use Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).*

*Other conditions and requirements of the marketing authorization: [...]*

- *Periodic Safety Update Reports [...]*
- *Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product – Risk management Plan (RMP) [...] Additional risk minimization measures with patient information pack with Text in Annex III [...] »*

## **FDA**

PADCEV wurde ebenfalls durch ein beschleunigtes Verfahren zugelassen, initial nur für die erste Indikation, mit Indikationserweiterung im Juli 2021:

Zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die

- zuvor einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben, oder
- die für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie nicht in Frage kommen und bereits einen oder mehrere vorherige Therapielinien erhalten haben. (Indikationserweiterung Juli 2021)

Arzneimittel, die in einem beschleunigten Verfahren zugelassen werden, erfordern weitere angemessene und gut kontrollierte Studien um den klinischen Nutzen zu überprüfen und zu beschreiben. Die folgenden Post-Marketing Anforderungen wurden bei der Zulassung gestellt:

- Finale Protokoll Einreichung 03/2021 (abgeschlossen)
- Studienkomplettierung 07/2021
- Einreichung Abschlussbericht 02/2022

Die Fachinformation wurde mit einem «*WARNING: SERIOUS SKIN REACTIONS*» im Juli 2021 ergänzt.

## **Beurteilung ausländischer Institute**

**G-BA:** Beschlussfassung wird vorbereitet und war Anfang Dezember 2022 geplant

**IQWiG Bericht:** Nutzenbewertung 29.08.2022

*“Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie geeignet ist*

*Vergleichstherapie: Vinflunin Monotherapie oder Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin*

*Zusatznutzen: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen*

*Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben und für die eine Chemotherapie nicht geeignet ist*

*Vergleichstherapie: BSC*

*Zusatznutzen: Zusatznutzen nicht belegt”*

**NICE:** Terminated appraisal. Published 15 June 2022

*“NICE is unable to make a recommendation on enfortumab vedotin (Padcev) for previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer. This is because Astellas did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.”*

**HAS:** *Décision du 16 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité PADCEV*

*[...] dans l'indication « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, ayant reçu précédemment une chimiothérapie à base de*

sels de platine et un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée ».

[...] la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. [...]
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée [...]
- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il représente une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel en termes de gain en survie globale compte tenu des données de l'étude EV-301 [...]

Concernant la tolérance, le Collège reste à ce jour préoccupé par des cas de réactions cutanées d'évolution fatale survenus pendant la période d'accès compassionnel de ce produit. Le Collège rappelle l'importance de la mise à disposition du kit d'information patient (notice et carte patient relative aux risques cutanés) et de l'information de l'ensemble des professionnels concernés notamment des médecins à l'identification et aux modalités de prise en charge des toxicités cutanées. [...]

### Medizinischer Bedarf

In der Schweiz gibt es keine zugelassene oder vergütete 3. Linientherapie für das inoperable, lokal fortgeschrittene und metastasierte Urothelkarzinom. EV ist in den aktuellen Guidelines in dieser Indikation empfohlen, als Therapiealternative kommen für ausgewählte Patientinnen und Patienten die nicht zugelassenen und nicht vergüteten Alternativen Erdafitinib oder Chemotherapie in Frage.

### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit PADCEV liegt eine neue Therapiealternative für das Urothelkarzinom vor, für das in der dritten Linie bisher keine zugelassenen oder vergüteten Therapiealternativen in der Schweiz vorhanden sind. Die zwei unterschiedlich dosierten Durchstechflaschen erlauben eine gewichtsadaptierte Dosierung und eine Dosisreduktion im Falle des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit (zum APV, zum TQV und zum Innovationszuschlag) offengelegt werden.

Das Arzneimittel ist zu folgenden Preisen wirtschaftlich:

	FAP	PP
Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg, 1 Durchstechflasche	Fr. 681.24	Fr. 798.45
Pulver für Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 30 mg, 1 Durchstechflasche	Fr. 1028.09	Fr. 1189.05

- mit einer Limitierung:

„Befristete Limitatio bis 30.11.2024

Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

PADCEV als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC), die eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten/adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben und die während oder nach der Behandlung mit einem Inhibitor des programmierten Zelltodrezeptors-1 (PD-1) oder des programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) einen Progress oder einen Rückfall der Erkrankung erlitten haben.

Die Behandlung von PADCEV erfolgt bis zur Progression der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Für PADCEV besteht ein Preismodell. Die Zulassungsinhaberin Astellas Pharma AG gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin bekannt.

Die Astellas Pharma AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung

*PADCEV einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21478.“*

- mit Auflagen:  
12 Monate nach Aufnahme von PADCEV in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von PADCEV zu überprüfen. Dem BAG sind hierzu anfangs des 10. Monats (bis spätestens September 2023) nach Aufnahme von PADCEV in die SL das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen und ein aktualisierter TQV einzureichen, damit gegebenenfalls eine Preissenkung fristgerecht auf den 01. Dezember 2023 erfolgen kann. Liegen die mittels im Juli 2023 gültigen APV und im Juli 2023 gültigen TQV ermittelten wirtschaftlichen Preise zum Zeitpunkt 12 Monate nach Änderung der Limitierung unter den aktuellen FAP, so sind die FAP auf die ermittelten wirtschaftlichen Preise zu senken. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird PADCEV per 30. September 2023 aus der SL gestrichen.

**5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2024.**