



Enfortumab vedotin (Padcev) vid metastaserande urotelialcancer

Tidig bedömningsrapport 2021-11-15

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Enfortumab vedotin (Padcev)
Nyhetsbeskrivning	Första antikropps-konjugat-läkemedel (ADC) vid urotelial cancer.
Klassificering	ATC-kod: L01XC36 Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/> ATMP <input type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Astellas, Seagen
Indikation, förväntad	Lokalt avancerad eller metastaserande urotelialcancer som har behandlats med en PD 1- eller PD L1-hämmare och en platinainnehållande kemoterapi.
Verkningsmekanism	Enfortumab vedotin består av en antikropp mot nectin-4, ett transmembranprotein av betydelse för canceromvandling (onkogenes) som har påvisats på bland annat blåscancer-celler. Denna antikropp är kopplad till monometyl auristatin E (MMAE), en molekyl som angriper mikrotubuli [1]. Efter att ha bundit till tumörceller frisätts MMAE och celledelningen avstannar följt av apoptos.
Dosering, förväntad	1,25 mg/kg under dag 1, 8, och 15 av varje 28-dagars cykel.
Administreringsätt	Intravenöst som infusion under 30 minuter.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-03 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021-11 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA [2]
Berörd vårdverksamhet	Onkologer inom slutenvård.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Kompletterande prisinformation från tillverkaren Astellas baserat på tänkt listpris (AIP) för den svenska marknaden från februari 2022: Pris per cykel för patient som väger 64kg: 82 124,40 kr. Pris per cykel för patient som väger 80kg: 102 655,50 kr. Det tänkta listpriset för den svenska marknaden är lägre än jämfört med priset på den amerikanska marknaden, för motsvarande behandling.
Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> eventuellt längre fram I en tidig studie hade man initialt krävt att endast patienter med nektin-4-positiva tumörer skulle inkluderas. Men eftersom förekomsten av nektin-4-positivitet enligt IHC H-score (0-300) var så hög (median 290 och endast fem hade ett IHC H-score < 150) valde man att stryka detta inklusionskriterium [4]. Varken i studie EV-201 eller EV-301 var nektin-4-positivitet ett krav för deltagande, men data om nektin-4-positivitet har samlats in för att kunna analysera sambandet med tumörsvar [5, 6].



Annan påverkan	Kostnaderna för denna behandling förväntas bli höga och en revision av behandlingsriktlinjerna kan bli aktuell.
Sjukdomen	
Förekomst	<p>Antal patienter aktuella för behandlingen:</p> <p>70-100 patienter per år i Sverige, ($\pm 20\%$) skulle kunna bli aktuella för behandling med enfortumab vedotin. Detta enligt uppgift från överläkare Karin Holmsten, ledamot i expertgruppen Cancersjukdomar, region Stockholms läkemedelskommitté [7] efter samråd med dr Anders Ullén på NKS, som är blåscanceransvarig i Stockholm.</p> <p>I Sverige är incidensen med metastaserad urotelialcancer cirka 500 personer/år. Av dessa är alla inte aktuella för systemisk behandling på grund av allmäntillstånd, ålder med mera. Cirka 300-400 är aktuella för första linjens behandling med platinabehandling, alternativt immunterapi för de som inte lämpar sig för cisplatin (cisplatin-ineligible). Cirka hälften av dessa är sedan aktuella för andra linjens behandling med immunterapi (eller platina om de inte fått det i första linjen). Sedan faller ytterligare patienter bort till tredje linjens behandling, så cirka 100 patienter blir aktuella för enfortumab vedotin. Denna uppskattning är i linje med en pågående studie på samma patientpopulation som registrerar tio patienter per år i region Stockholm-Gotland, som utgör 1/7 av Sveriges befolkning [7].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	Mycket svårt sjukdomstillstånd med mycket sjukdomsassocierade besvär (smärta, blödningar mm). Kort förväntad överlevnad utan behandling, tre till sex månader [7].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer i korthet enligt Karin Holmsten [7]:</p> <p>Första linjen: cisplatin-regimer (GC vanligast) och för cisplatin-unfit (njurpåverkan mm) antingen karboplatin-regimer eller immunterapi (om tumören är PD-L1-positiv).</p> <p>Andra linjen: Antingen immunterapi eller cisplatin/karboplatin-regimer, beroende på vad som getts i första linjen. Alternativt vinflunin om platina inte alls tolereras eller om patienten svarat mycket bra på cytostatika och detta väljs framför immunterapi.</p> <p>Tredje linjen: Vinflunin, förlängd överlevnad med 2,6 mån. Många patienter har för dåligt allmäntillstånd att erhålla vinflunin i detta sena skede av sjukdomen.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör Nationellt vårdprogram 2019-04-10 Version: 3.1</p> <p>https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/urinvagor/urinblase--och-urinrorscancer/vardprogram/nationellt-vardprogram-urinblase-och-urinvagscancer2.pdf</p>

Vetenskaplig dokumentation

	EV-201 trial (NCT03219333) [2, 5, 8, 9] Kohort 1	The EV-301 trial (NCT03474107)[6, 10]
Typ av studie	Fas II, öppen	Fas III, randomiserad öppen
Status	avslutad	avslutad
Antal patienter	125 patienter behandlades inom kohort 1 (70 % män)	608 (470 män)
Patientpopulation Inklusion, urval	18 år eller äldre metastaserande urotelialcancer eller lokalt avancerad urotelialcancer Sjukdomsprogress eller återfall i anslutning till den senaste terapin Adekvat organfunktion Kreatininclearance ≥ 30 ml/min Hemoglobin ≥ 90 g/L LPK $\geq 1,0 \times 10^9$ /L TPK $\geq 100 \times 10^9$ /L Kohort 1: Tidigare behandling med PD-1/L1-hämmare och platina-baserad kemoterapi, ECOG ≤ 1	18 år eller äldre metastaserande urotelialcancer eller lokalt avancerad urotelialcancer Tidigare behandling måste inkludera såväl PD-1/L1 inhibitor som platinabaserad kemoterapi, Sjukdomsprogress inom 12 månader efter den senaste avslutade platinabaserade adjuvanta eller neoadjuvanta kemoterapin. ECOG ≤ 1 Kreatininclearance ≥ 30 ml/min Hemoglobin ≥ 90 g/L LPK (absolute neutrophil count) $\geq 1,5 \times 10^9$ /L TPK $\geq 100 \times 10^9$ /L ASAT och ALAT $\leq 2,5$ ggr övre normalvärde Vid levermetastaser: ASAT och ALAT ≤ 3 ggr övre normalvärde
Exklusion, urval	Sensorisk eller motorisk neuropati \geq grad 2 Aktiva CNS-metastaser Okontrollerad diabetes mellitus	Sensorisk eller motorisk neuropati \geq grad 2 \geq grad 3 immunterapirelaterad hypotyreoos, eller hypofysunderfunktion (panhypopituitarism). immunterapirelaterad kolit, uveit, pneumonit eller andra immunterapi-relaterade biverkningar som behandlas med prednison > 20 mg/d Förekomst av annan malignitet inom tre år före första studieläkemedel Aktiv HBV, HCV Stroke, kardiovaskulär sjukdom, hjärtsvikt NYHA II-IV inom 6 månader före första dosen av studieläkemedlet Okontrollerad diabetes mellitus inom 3 månader före första dosen
Interventions-behandling	Intravenös infusion under 30 minuter av 1,25 mg/kg under dag 1, 8, och 15 av varje 28-dagars cykel	
Jämförelsearm	saknas	Docetaxel eller vinflunin eller paklitaxel enligt läkarens bedömning

Resultat Primär utfallsvariabel	Huvudsyftet med denna studie var att få en bild över behandlingssvaret. Objektiv responskvot (ORR BICRA): 44 % (95 % KI: 35,1 – 53,2 %) Komplett respons (CR) 12 % Partiell respons (PR) 32 % Stabil sjukdom (SD) 28 %	Jämfört med kemoterapi resulterade enfortumab vedotin i en bättre effekt avseende primära och sekundära utfallsvariabler. Total överlevnad (OS) median Enfortumab vedotin: 12,88 månader (95 % KI: 10,58 - 15,21) Kemoterapi: 8,97 månader (95 % KI: 8,05 - 10,74)
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Progressfri överlevnad (PFS) 5,8 månader (95% KI: 4,9 – 7,5 månader) Responsduration (DOR) 7,6 månader Total överlevnad (OS) median: 12,4 månader (95 %KI: 9,46 – 15,57) Total överlevnad (OS) efter 12 månader: 50,4 % Total överlevnad (OS) efter 18 månader: 34,2 %	Progressfri överlevnad (PFS) median Enfortumab vedotin: 5,55 månader (95 % KI: 5,32 - 5,82) Kemoterapi: 3,71 månader (95 % KI: 3,52 - 3,94) Objektiv responskvot (ORR) Enfortumab vedotin: 40,6 % (CR: 4,9 %, PR 35,8 %, SD 31,3 %) Kemoterapi: 17,9 % (CR: 2,7 %, PR 15,2 %, SD 35,5) Total överlevnad (OS) efter 12 månader: Enfortumab vedotin: 51,5 % (95 % KI: 44,6 – 58 %) Kemoterapi: 39,2 % (95 % KI: 32,6 – 45,6)
Säkerhet	Allvarliga biverkningar (SAE): 19 % Studieavbrott på grund av biverkningar: 12 % Biverkningar ≥ grad 3: 54 % Fatigue: 6 % Hudreakation (maculopapular rash): 4 %, varav ett fall med Stevens Johnson syndrom Perifer sensorisk neuropati: 2 % Uppdaterade biverkningar [9] Samtliga fall av hudreakationer 51,2 %, varav 12,8 % ≥ grad 3 Samtliga fall av perifer neuropati 50,4 %, varav 3,2 % ≥ grad 3 Samtliga fall av hyperglykemi 11,2 %, varav 5,6 % ≥ grad 3	Biverkningar som redovisas i appendix (table S6 appendix) Allvarliga biverkningar (SAE): EV 46,6 %; kemoterapi 44,0 % Biverkningar ≥ grad 3: EV 70,9 %; kemoterapi 66,3 % varav biverkningar med dödlig utgång: EV 7,1 %; kemoterapi 5,5 % Studieavbrott på grund av biverkningar: EV 17,2 %; kemoterapi 17,5 % Biverkningar som redovisas i artikeln (table 2) Biverkningar ≥ grad 3 med EV 51,4 % varav fatigue 6,4 %; hudreakation (maculopapular rash) 7,4 % Biverkningar ≥ grad 3 med kemoterapi 49,8 % varav anemi 7,6 %; neutropeni 6,2 %; febril neutropeni 5,5 %

Blinded Independent Central Review (BICR), CR: complete response, DCR: Disease control rate, DOR: duration of response, ORR: Objective response rate, OS: Overall survival, PFS: progress free survival, PR: partial response, SD: Stable disease



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>FDA påpekar i sin information till förskrivare gällande enfortumab vedotin att det har förekommit fall av allvarliga hudreaktioner som Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), vissa med dödlig utgång.</p> <p>Dessutom lyfter FDA fram en ökad risk för diabetesketoacidosis hos patienter med och utan diabetes mellitus. Även en ökad risk för ny eller förvärrad neuropati och för ögonbiverkningar och synpåverkan anges under rubriken varningar och försiktighet [2].</p> <p>Eftersom denna terapi är riktad mot celler som uttrycker nektin-4 hade vi gärna sett data som undersöker sambandet mellan uttrycket av nektin-4 och behandlingssvaret.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Enligt databasen Citeline 2021-03-15 befinner sig ett stort antal substanser i pipeline på indikationen metastaserande eller lokalt invasiv cancer i urinvägarna.</p> <p>Exempel på nya substanser som befinner sig i fas III:</p> <p>Erdafitinib är godkänd i USA för samma indikation, men där patienten även har en FGFR3- eller FGFR2-mutation. Det finns inga tydliga indikationer på när och om denna indikation blir aktuell för Europa. Fas II-studien NORSE har studerat patienter i en tidigare behandlingslinje.</p> <p>Infigratinib – FGFR3-mutationer (BridgeBio Pharma), rogaratinib, tremelimumab.</p>
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>En studie på kastrationsresistent prostatacancer har registrerats på Clinicaltrials.gov, men rekrytering av patienter har inte påbörjats [11].</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>Resultaten för Kohort 2 från EV-201 studien (NCT03219333), som bestod av patienter som tidigare fått behandling med PD 1-/PD L1-hämmare, som inte har erhållit platinabaserad kemoterapi och som inte är lämpliga för behandling med cisplatin och med ECOG ≤ 2 presenterades på ASCO-GU 2021.</p>	
<p>Författare</p>	
<p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Carl-Olav Stiller, Docent, överläkare Klinisk farmakologi / Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm</p> <p>Alan Fotoohi, PhD, överläkare Klinisk farmakologi / Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm</p>	
<p>Referenser</p>	
<p>1. Challita-Eid, P.M., et al., <i>Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models</i>. <i>Cancer Res</i>, 2016. 76(10): p. 3003-13.</p>	



2. FDA. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, PADCEV (revised 3/2021)*. 2019 [cited 2021-07-02]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761137s007lbl.pdf.
3. drugs.com. *Price Guide: Padcev Prices, Coupons and Patient Assistance Programs*. 2021 [cited 2021-07-02]; Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/padcev>.
4. Rosenberg, J., et al., *EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(10): p. 1041-1049.
5. Rosenberg, J.E., et al., *Pivotal Trial of Enfortumab Vedotin in Urothelial Carcinoma After Platinum and Anti-Programmed Death 1/Programmed Death Ligand 1 Therapy*. *J Clin Oncol*, 2019. **37**(29): p. 2592-2600.
6. Powles, T., et al., *Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(12): p. 1125-1135.
7. Personlig kommunikation, Karin Holmsten, med dr, överläkare, Onkologsektionen, Kirurgkliniken, Capio S:t Görans sjukhus, medlem expertgrupp Cancersjukdomar Stockholms läkemedelskommitté. 2021-07-03.
8. Clinicaltrials.gov. *NCT03219333 A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer (EV-201)*. 2021 [cited 2021-05-12]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03219333?term=enfortumab+vedotin&draw=2&rank=2>.
9. O'Donnell et al. *746P - EV-201: Long-term results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and PD-1/PD-L1, ESMO virtual congress 2020*. 2020 [cited 2021-07-05]; Available from: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/ev-201-long-term-results-of-enfortumab-vedotin-monotherapy-for-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-previously-treated-with-platinum-a>.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT03474107 A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301)*. 2021 [cited 2021-05-12]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03474107?term=enfortumab+vedotin&draw=2&rank=6>.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT04754191 Enfortumab Vedotin as Monotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (ENCORE)*. 2021 [cited 2021-07-19]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754191?term=enfortumab+vedotin+AND+enfortumab+vedotin&draw=4&rank=9>.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.



Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.