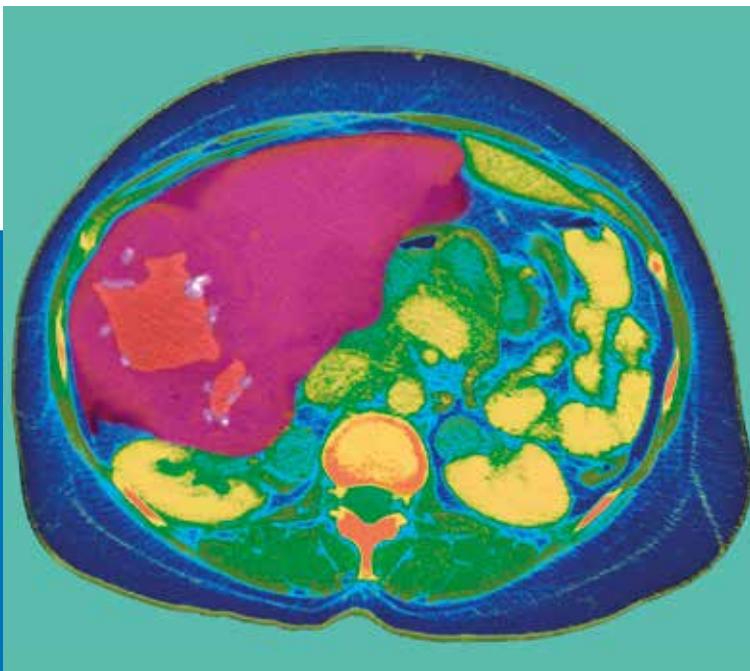


# REMISSION

1•2021



Schwerpunkt zum hepatozellulären Karzinom

**Krebsimmuntherapie plus Antiangiogenese  
als neuer Standard in der Erstlinie**

62. Jahrestagung der American Society of Hematology, 05.–08.12.2020

**Überlebensvorteile mit Polatuzumab Vedotin  
bestätigt – Tiefe Remissionen  
mit Venetoclax/Obinutuzumab**

Interview

**Krankheitsprogression:  
Ein relevantes Kriterium zur Bewertung  
des Therapienutzens**



## Neues Kapitel in der Therapie des hepatozellulären Karzinoms

*In den vergangenen Jahren konnten wesentliche Fortschritte in der Onkologie hinsichtlich Wirkstoffen, Therapiekonzepten und personalisierter Medizin verzeichnet werden. Auch beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom (HCC) wurde das Therapiespektrum in den vergangenen Jahren erweitert: Neben der lange Zeit als Standard geltenden Therapie mit Sorafenib steht seit kurzem Lenvatinib als nichtunterlegene Alternative in der First-Line zur Verfügung und mit Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab sind weitere Optionen für die Second-Line-Therapie verfügbar. Nach wie vor ist die Prognose für HCC-Patienten nicht zufriedenstellend, so dass der Bedarf an neuen Arzneimitteln insbesondere in der First-Line hoch ist.*

*Mit der Zulassungserweiterung von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab hat die Krebsimmuntherapie nun erstmals Einzug in die systemische Erstlinientherapie des HCC gehalten. Die neue Behandlungsoption zeigt, dass die verbesserte Wirksamkeit der Kombinationstherapie nicht zu Lasten einer kumulierten Toxizität „erkauft“ wird. Das ist angesichts der Komplexität des HCC von essenzieller Bedeutung. Denn sowohl die Wahl der Therapie als auch die Prognose sind nicht nur von tumorspezifischen Faktoren abhängig, sondern werden vor allem auch durch den Schweregrad der zugrundeliegenden Lebererkrankung bestimmt.*

*Synergien nutzen und die Wirksamkeit steigern – die Rationale der Kombinationstherapie hat sich wie zuvor schon bei verschiedenen anderen Tumorentitäten auch beim HCC erfüllt, wie die Daten der IMbrave150-Studie eindrucksvoll belegen.*

*So kann mit der Zulassung der Krebsimmuntherapie ein neues Kapitel in der systemischen First-Line-Behandlung des HCC aufgeschlagen werden.*

Prof. Dr. Arndt Vogel,

Leitender Oberarzt der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Leiter des Viszeralonkologischen Zentrums der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Seite 3–5

**Krebsimmuntherapie plus Antiangiogenese als neuer Standard in der Erstlinie** • Für Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezier-

© Steve Gschmeisner | Science Photo Library

barem hepatozellulärem Karzinom (HCC) steht seit Oktober 2020 die für die First-Line zugelassene Kombination von Atezolizumab mit Bevacizumab zur Verfügung. Welche Vorteile bezüglich Verträglichkeit, Wirksamkeit und Lebensqualität der Patienten bietet diese neue Option verglichen mit den bisher für die First- und Second-Line zugelassenen fünf anderen Arzneimitteln? Lesen Sie zu diesen Themen den Schwerpunktbeitrag von Prof. Dr. Arndt Vogel, Medizinische Hochschule Hannover.

Seite 6

**Hämatookologie**

- ASH-Kongressbericht

Seite 7

**Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom**

- Kasuistik

Seite 8–10

**Kriterium Krankheitsprogression**

- Interview

Seite 10–11

**Molekulares Profiling**

- Aktuelles

Seite 12

**HER2-positives Mammakarzinom**

- Überblick

Seite 13

**ES-SCLC**

- AIO-Kongressbericht

Seite 14–15

**Mamma- und Lungenkarzinom**

- ESMO-Kongressbericht

Seite 16

**Onkologie Newsletter**

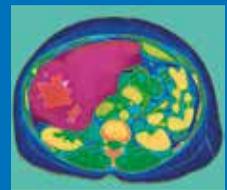
- Service

Seite 24

**K Wort**

- Aktuelles

Hepatozelluläres Karzinom (Orange) mit Kalzifikationen (lila Punkte)  
© Du Cane Medical Imaging | Science Photo Library



# Fortgeschrittenes oder nicht resezierbares hepatozelluläres Karzinom (HCC) Krebsimmuntherapie plus Antiangiogenese als neuer Standard in der Erstlinie

**Prof. Dr. Arndt Vogel, Leitender Oberarzt der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Leiter des Viszeralonkologischen Zentrums der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)**

Die Zulassung des PD-L1-(Programmed Death-Ligand 1-)Inhibitors Atezolizumab (Tecentriq®) in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) für die First-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) markiert einen wichtigen Meilenstein in der Therapie dieser Erkrankung. Grundlage für die Zulassung im Oktober 2020 waren die Daten der Phase-III-Studie IMbrave150, die eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Sorafenib sowohl beim Gesamtüberleben (OS) als auch beim progressionsfreien Überleben (PFS) zeigte [1].

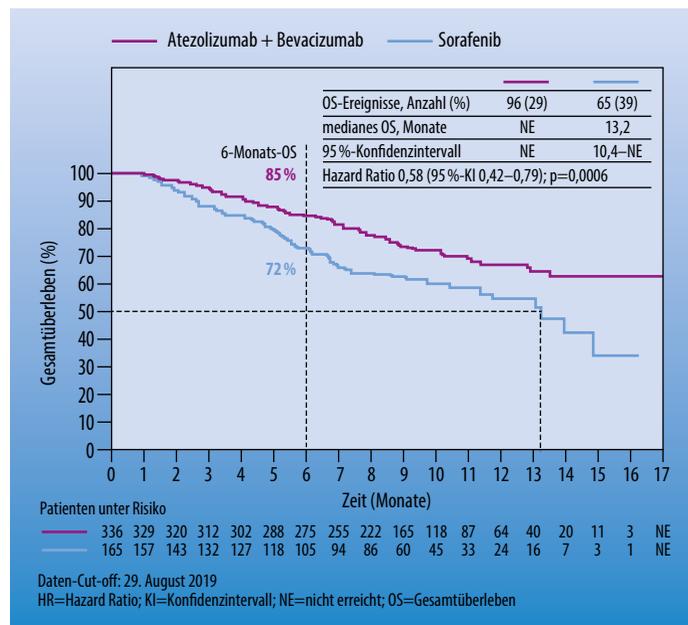
Jährlich erkranken in Deutschland etwa 9.000 Menschen neu an einem HCC. Der Hauptrisikofaktor ist eine Leberzirrhose, die hierzulande oftmals als Folge einer chronischen Hepatitis-B- und -C-Virusinfektion oder eines hohen Alkoholkonsum entsteht. Erhöht wird das Leberkrebsrisiko auch durch eine nichtalkoholbedingte Fettlebererkrankung, deren Bedeutung als Risikofaktor zunimmt [2].

**„Das HCC gehört zu den häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland.“**

Aufgrund der initial asymptomatischen Entwicklung wird das HCC in bis zu 70% der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und ist dann mit einer schlechten Prognose assoziiert [3]. So gehört die Tumorentität mit 8.000 Fällen jährlich zu den häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland, die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen und Männern bei ca. 15% [2].

**„Für Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf.“**

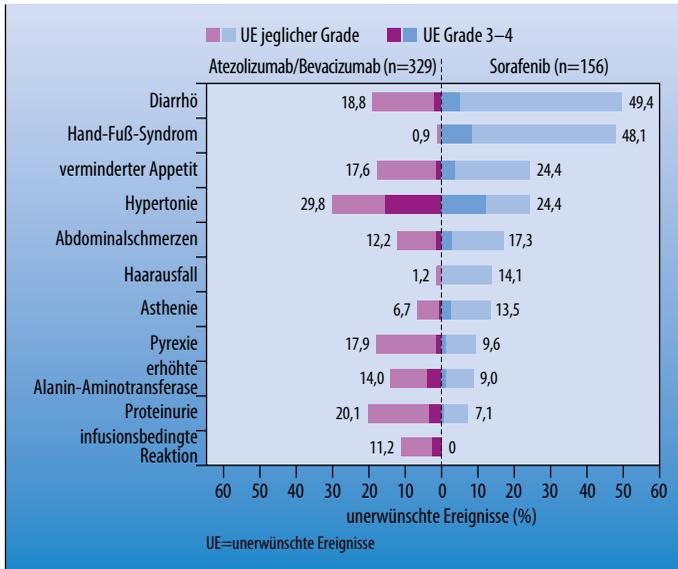
In fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (Stadium C gemäß Barcelona Clinic Liver Cancer Klassifikation, BCLC) empfehlen Leitlinien eine systemische Therapie. In der Erst- und Zweitlinie stehen fünf verschiedene Arzneimittel



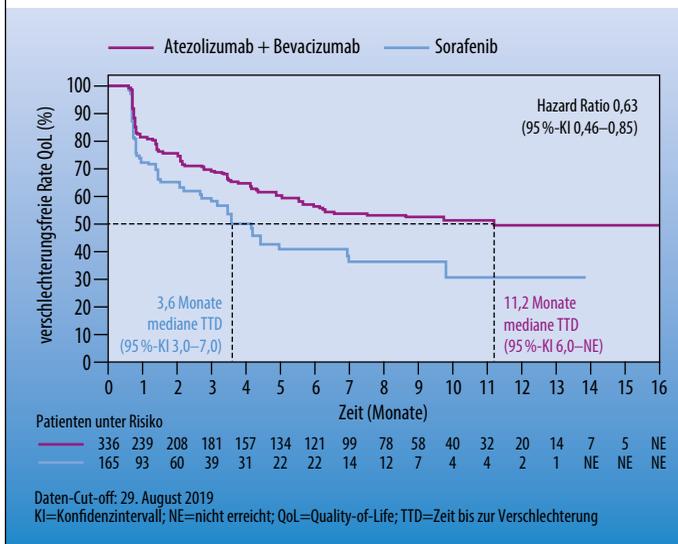
**Abb. 1: IMbrave150-Studie: Gesamtüberleben nach medianem Follow-up von 8,6 Monaten (nach [4])**

zur Verfügung, die eine sequenzielle systemische Therapie ermöglichen. Jedoch haben diese Substanzen ein zum Teil ungünstiges Nebenwirkungsprofil und sind auch in ihrer Effektivität begrenzt: Das mittlere Überleben der Patienten liegt deutlich unter zwei Jahren. Für Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC besteht daher ein sehr hoher therapeutischer Bedarf. Mit der Zulassung des Krebsimmuntherapeutikums Atezolizumab in Kombination mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab steht den

Arzneimittel, die mit einem ▼ gekennzeichnet sind, unterliegen einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug\_safety@roche.com oder Fax +49 7624 14 3183) oder die zuständige Bundesoberbehörde (www.pei.de oder www.bfarm.de (PEI/BfArM)) oder Fax: +49 6103/77-1234 (PEI) bzw. Fax: +49 228/207-5207 (BfArM).



**Abb. 2: Sicherheitsprofil: Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib (UE mit  $\geq 10\%$  Häufigkeit in  $\geq 1$  Therapiearm und  $>5\%$  Unterschied zwischen den Therapiearmen) (nach [4, 6])**



**Abb. 3: IMbrave150-Studie: Lebensqualität (Patient-Reported Outcome) nach medianem Follow-up von 8,6 Monaten (nach [4, 7])**

Patienten nun eine Therapie zur Verfügung, die sich als neuer Standard in der Erstlinie etablieren wird.

### Studie IMbrave150: Signifikanter Überlebensvorteil

Die Zulassung basiert auf den Daten der randomisierten und nichtverblindeten Phase-III-Studie IMbrave150, in der erstmals im Vergleich zu Sorafenib die mittlere Überlebenszeit signifikant verbessert werden konnte [4]. Die Multizenterstudie verglich bei insgesamt 501 Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC, die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten, die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab plus Bevacizumab (n=336)

mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Sorafenib (n=165) [4]. Die Gabe der Wirkstoffkombination erfolgte im dreiwöchigen Zyklus. Die Patienten beider Studienarme erhielten die Medikation bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Verlust des klinischen Nutzens.

Ko-primäre Endpunkte waren das OS in der Intention-to-treat-Population sowie das unabhängig beurteilte (IRF) PFS nach RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 1.1. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die IRF-beurteilte objektive Ansprechrates (ORR) nach RECIST 1.1 und m(modified)RECIST und die vom Patienten angegebene Lebensqualität anhand der EORTC-(European Organisation for Research and Treatment of Cancer-) Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-HCC18.

**„Bezüglich des Gesamtüberlebens konnte mit einer HR von 0,58 erstmals eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Sorafenib erreicht werden.“**

Nach einem medianen Follow-up von 8,6 Monaten konnte bezüglich des OS mit einer Hazard Ratio [HR] von 0,58 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,42–0,79; p=0,0006) eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Sorafenib erreicht werden; die Auftrennung der Kurven ist deutlich und sehr früh zu sehen und bleibt über die Zeit erhalten (Abb. 1) [4]. Während die Patienten im Sorafenib-Arm im Median 13,2 Monate überlebten, war der Median für Studienteilnehmer in der Gruppe mit Atezolizumab plus Bevacizumab zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Nach einem Jahr lebten mit der Kombination Krebsimmuntherapie plus Antiangiogenesetherapie 67,2% der Patienten versus 54,6% unter Sorafenib.

Die Kombinationstherapie war auch in Bezug auf das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod die signifikant überlegene Therapieoption: Mit einer HR von 0,59 reduzierte sich das Progressionsrisiko um 41% versus der Behandlung mit dem TKI (medianes PFS: 6,8 Monate versus 4,3 Monate im Sorafenib-Arm; HR 0,59; 95%-KI 0,47–0,76; p<0,0001) [4]. Das PFS nach sechs Monaten betrug 54,5% bei Patienten mit Atezolizumab und Bevacizumab versus 37,2% unter Sorafenib.

**„Die objektive Ansprechrates konnte mit 27,3% im Atezolizumab/Bevacizumab-Arm versus Sorafenib (11,9%) mehr als verdoppelt werden.“**

Die ORR konnte mit 27,3% im Atezolizumab/Bevacizumab-Arm versus Sorafenib (11,9%; p<0,001) mehr als verdoppelt werden, bei 5,5% der Patienten wurde dabei eine vollständige

Remission erreicht [4]. Die mediane Ansprechdauer war im Kombinationsarm noch nicht erreicht, was das lange Ansprechen auf die Krebsimmuntherapie widerspiegelt. Der klinische Nutzen der Therapie wird durch eine Netzwerk-Metaanalyse unterstützt: Im indirekten Vergleich zu anderen systemischen Therapien zeichnet sich ein größerer OS- und PFS-Vorteil mit der neuen Kombinationstherapie ab [5].

### Gute Verträglichkeit, längerer Erhalt der Lebensqualität

Die Kombinationstherapie war gut handhabbar und das Sicherheitsprofil entsprach den bekannten Profilen der Einzelsubstanzen. Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) mit der Kombinationstherapie waren arterielle Hypertonie (29,8%) und Proteinurie (20,1%) (UE mit  $\geq 10\%$  Häufigkeit in mindestens einem Therapiearm und  $>5\%$  Unterschied zwischen den Therapiearmen (Abb. 2) [4, 6]. Mit der Kombinationstherapie sind relevante Blutungskomplikationen nicht häufiger aufgetreten. Vorab wurde bei allen Patienten ein Screening auf Ösophagusvarizen durchgeführt und bei Bedarf eine adäquate Behandlung durchgeführt. Erstmalig steht HCC-Patienten eine wirksame Therapie mit gutem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung.

**„Das lange Hinauszögern der symptomatischen Erkrankung ist ein großer Fortschritt.“**

Dies spiegelt sich auch in der Lebensqualität wider, die in dem palliativen Setting ganz besonders zu berücksichtigen ist. Die im Rahmen der IMbrave150-Studie erhobenen PRO-(Patient-Reported Outcome-)Daten zeigen: Die Kombinationstherapie sorgte für einen längeren Erhalt der Lebensqualität [4, 7]. So betrug die mediane Zeit bis zur Verschlechterung mit der Kombination 11,2 Monate versus 3,6 Monate im Sorafenib-Arm (HR 0,63; 95%-KI 0,46–0,85) (Abb. 3) [4, 7]. Dieser Unterschied ist für die Betroffenen klinisch relevant, und das Hinauszögern der symptomatischen Erkrankung ist ein großer Fortschritt.

**„Die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab ist der bisherigen Standardtherapie in allen Endpunkten klinisch bedeutsam überlegen – bei gleichzeitig längerem Erhalt der Lebensqualität.“**

Maßgeblich hierfür sind die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile. Denn Diarrhoen und das Hand-Fuß-Syndrom als wichtigste unerwünschte Ereignisse unter Sorafenib sind für die Patienten belastender als eine arterielle Hypertonie und Proteinurie mit der Kombinationstherapie. Die Kombination

## Management der Kombinationstherapie Atezolizumab plus Bevacizumab

### Voruntersuchung

Zu den notwendigen Untersuchungen vor der Gabe der Kombinationstherapie bei HCC-Patienten gehört u.a. eine Gastroskopie [1]. Die Checkliste bietet einen ersten, unterstützenden Überblick über auszuschließende Risiken:

#### Checkliste vor Therapiebeginn

Checkliste Gastroskopie und Varizen	Ja	Nein
• ist bei dem Patienten vor Therapiebeginn eine Gastroskopie (ÖGD) durchgeführt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• bei Vorhandensein von Ösophagusvarizen: Ist eine Kontrolle und ggf. adäquate Behandlung durchgeführt oder initiiert worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bei Vorhandensein von Ösophagusvarizen bzw. Ulzera sollte eine Beurteilung und bei Bedarf eine adäquate Behandlung durchgeführt oder initiiert sein. Da bei den meisten HCC-Patienten eine begleitende Leberzirrhose vorliegt, wird zudem eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte empfohlen.

### Anwendung Atezolizumab

Die Anwendung der Krebsimmuntherapie erfolgt an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus bis zur Progression oder zum Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen [1]. Atezolizumab wird in der Dosierung von 1.200 mg i. v. als Fixdosis appliziert, die erste Infusion wird über 60 Minuten verabreicht. Bei guter Verträglichkeit können die weiteren Infusionen über 30 Minuten gegeben werden.

### Anwendung Bevacizumab

Bevacizumab wird in einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht (KG) i. v. initial über 90 Minuten appliziert [8]. Sofern die erste Infusion gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über 60 Minuten erfolgen. Ab der dritten Gabe können alle weiteren Infusionen über 30 Minuten verabreicht werden.

zweier gut bekannter Substanzen, deren Nebenwirkungsspektren sich nicht überlappen, ist zudem ein Vorteil. Die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab ist der bisherigen Standardtherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen HCC in allen Endpunkten klinisch bedeutsam überlegen und das bei gleichzeitig längerem Erhalt der Lebensqualität. Die Zulassung der Kombinationstherapie ist ein neues Kapitel in der Behandlung des fortgeschrittenen HCC und wird zukünftig der neue Standard in der systemischen Erstlinientherapie. ●

### Literatur

1. Fachinformation Tecentriq®, 1.200 mg, aktueller Stand [www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c22\\_leber.pdf](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c22_leber.pdf)
2. Giannini EG et al., Hepatology 2015, 61:184–190
3. Finn RS et al., N Engl J Med 2020, 382:1894–1905
4. Vogel A et al., J Clin Oncol 2020, 38 (Suppl):Abstract 4585
5. Ducreux M et al., J Hepatol 2020, 73 (Suppl 1):Abstract LBO10
6. Galle PR et al., J Clin Oncol 2020, 38 (Suppl):Abstract 476
7. Fachinformation Avastin®, aktueller Stand

62. Jahrestagung der American Society of Hematology, 05.–08.12.2020

# Überlebensvorteile mit Polatuzumab Vedotin bestätigt – Tiefe Remissionen mit Venetoclax/Obinutuzumab

Die Vielfalt im Segment der therapeutischen Antikörper wächst für immer mehr Indikationen kontinuierlich weiter. Bei den malignen hämatologischen Erkrankungen haben neue Resultate zum Einsatz von Polatuzumab Vedotin (Polivy®▼) beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) unmittelbare klinische Relevanz.

Für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL und fehlender Eignung für eine Stammzelltransplantation konnten die verbesserten Behandlungsoptionen im Verlauf bestätigt werden. Nach einem Update der Zulassungsstudie GO29365 bestand der Überlebensvorteil im Studienarm mit Polatuzumab Vedotin plus Bendamustin und Rituximab (BR) versus BR alleine weiter [1]. Bei diesem Kollektiv war das mediane Gesamtüberleben (OS) nach median 48,9 Monaten Follow-up fast dreifach verlängert (12,4 versus 4,7 Monate; Abb. 1).

**DLBCL: hohe komplette Remissionsrate durch Polatuzumab Vedotin** • Die 2-Jahres-PFS-(progressionsfreies Überleben-)Rate wurde nach Polatuzumab-Vedotin-basierter Therapie mit 28,4% berechnet, die 2-Jahres-OS-Rate mit 38,2%. Für eine Anschlusskohorte (n=106), in der die Patienten im Schnitt etwas älter als im experimentellen Arm der

Hauptstudie waren, fand sich nach median 15,2 Monaten Nachbeobachtung eine ähnliche Wirksamkeit wie im randomisierten Studienarm – trotz erhöhtem Einschluss von primär refraktären Patienten. Hier konnte nach einem Pooling der Daten gezeigt werden: Patienten mit Ansprechen auf die Polatuzumab-Vedotin-basierte Therapie erreichten mehrheitlich eine komplette Remission (CR) [1]. Nach Subgruppenanalysen war die Wirksamkeit von Polatuzumab Vedotin plus BR unabhängig von früheren Therapielinien oder Refraktärität auf die vorangegangenen Therapien gegeben. Dabei hatten Patienten, die Polatuzumab Vedotin second-line erhielten, und Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung erwartungsgemäß am besten angesprochen.

**CLL: Vorteil von VenG bestätigt** • Ein klinisch ebenfalls hoch relevantes Update wurde zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)

vorgelegt. Hier hatte sich mit der CLL14-Studie bereits angedeutet, dass eine langfristige Kontrolle der CLL – bei zeitlich begrenzter antileukämischer Therapie – in den Bereich des Möglichen rückt. Diese klinische Phase-III-Studie zeigte bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten mit Komorbidität für die Kombination des CD20-Antikörpers Obinutuzumab (Gazyvaro®) mit dem Bcl-2-Inhibitor Venetoclax (VenG) tiefe anhaltende Remissionen sowie einen signifikanten PFS-Vorteil versus Obinutuzumab plus Chlorambucil [2]. Der Vorteil zugunsten von VenG wurde aktuell mit einer mehr als doppelt so hohen 4-Jahres-PFS-Rate bestätigt (74,0% versus 35,4%;  $p < 0,0001$ ) [3]. Aufschlussreich war hier eine Analyse der klonalen Wachstumsdynamik: Mittels hoch sensitiver ASO-PCR (allelspezifischer Oligonukleotid-Polymerasekettenreaktion) konnten im VenG-Arm eine vergleichsweise effektivere MRD-(minimale Resterkrankung-)Eradikation und klonale Wachstumsmodulation nachvollzogen werden. Bei 20% der mit VenG behandelten Patienten war während der Beobachtung kein klonales Wachstum messbar, was auf tiefste Remissionen hinweist. Umgekehrt kann die Wachstumskinetik maligner Klone zeigen, bei welcher Patientengruppe trotz initialem MRD-Ansprechen das Risiko eines Rückfalls besteht. ■

## Literatur

1. Sehn LH et al., 62. ASH Annual Meeting and Exposition 2020, Poster #3020
2. Fischer K et al., N Engl J Med 2019, 380:2225–2236
3. Al-Sawaf O et al., 62. ASH Annual Meeting and Exposition, Oral Presentation und Poster #127

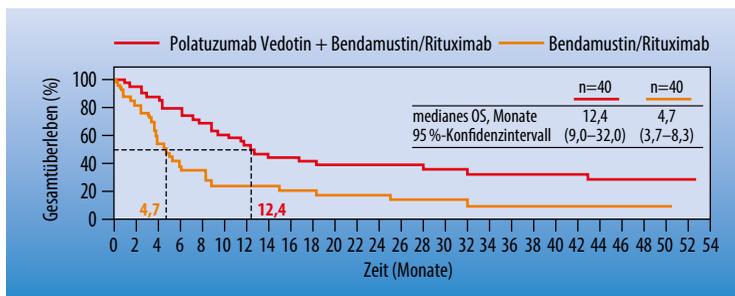


Abb. 1: Update der GO29365-Studie: Gesamtüberleben der Patienten mit diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (nach [1])

## Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

# Polatuzumab Vedotin: Therapeutische Bereicherung ab der Zweitlinie

Dr. Mark-Oliver Zahn, üBAG/MVZ Onkologische Kooperation Harz

Patienten mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) standen bei primär refraktären Verläufen sowie Rezidiven nach First-Line-Chemoimmuntherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison) und fehlender Eignung für eine Stammzelltransplantation kaum Behandlungsoptionen offen. Seit Januar 2020 kann ab dem faktisch ersten Rezidiv das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Polivy®▼) in Kombination mit Bendamustin (B) und Rituximab (R, Original-Biologikum MabThera®) eingesetzt werden. Die Zulassungsstudie GO29365 hat versus BR alleine einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil belegt und aktuell im Verlauf bestätigt [1, 2].

**W**ir berichten den Fall einer 79-jährigen rollatorpflichtigen Patientin (56 kg, 156 cm, ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] Performance Status 2, klar orientiert) mit Erstdiagnose eines DLBCL in 5/2019. Die Diagnose war nach stationärer Aufnahme im Klinikum Hannover im Rahmen eines postrenalen Nierenversagens mit Urosepsis zufällig gestellt worden.

Computertomografisch zeigte sich eine retroperitoneal-/gluteal-/mediastinale Manifestation (Stadium IVE nach Ann-Arbor-Klassifikation), die referenzpathologisch als DLBCL bestätigt wurde. Infolge Alter, Extranodalbefall, fortgeschrittenem Stadium IV, erhöhter Laktatdehydrogenase sowie akutem Nierenversagen erfolgte die Zuordnung zur Hochrisikogruppe nach IPI (Internationalem Prognostischem Index). Komorbiditäten sind arterieller Hypertonus, transanale Tumorabtragung einer AIN (analen intraepithelialen Neoplasie) und Polyarthrose.

### Erstlinientherapie (bis 14.11.2019)

Nach altersadjustierter Erstlinientherapie (6 Zyklen R-mini CHOP + 3 x R + 2 x MTX 3g/KÖF) erreicht die Patientin eine komplette Remission (CR).

### Verlauf und weitere Therapie

• **1/2020:** Im Rahmen der Nachsorge in unserer Praxis zeigte das computertomografische Re-Staging im Bereich der Primärmanifestation rechts

gluteal eine erneute Raumforderung von 3,5 cm (Abb. 1a), jedoch keine weiteren Manifestationen.

• **5.2.2020:** Erneute histologische Sicherung des DLBCL bei prognostisch ungünstigem Ki-67-Proliferationsindex 70–80%; Nachweis CD20+ Zellen, teilweise CD30+ Zellen

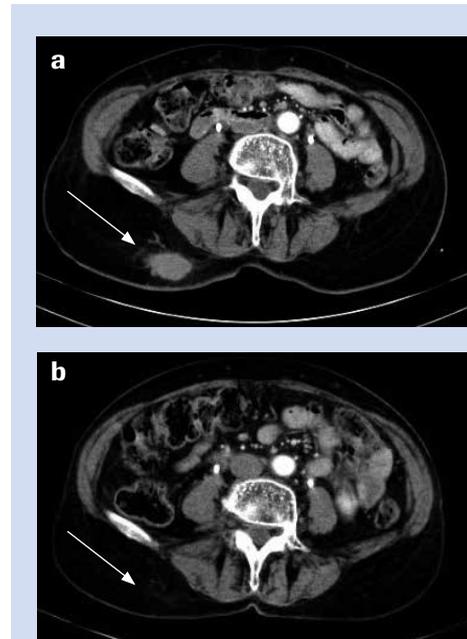
• **9.3.–22.6.2020:** Zulassungssprechende Zweitlinientherapie mit 6 Zyklen Polatuzumab Vedotin 1,8 mg/kgKG Tag 1, Bendamustin 90 mg/KÖF Tag 1 und 2, Rituximab 375 mg/KÖF Tag 1; Wiederholung Tag 22. Die Therapie wurde bis auf eine Fatigue gut toleriert.

• **9.7.2020:** CT Diagnostik: Erneuter Nachweis einer CR (Abb. 1b); Nebenbefund ist eine Lungenarterienembolie rechts (Apixaban).

• **10/2020:** Klinisch besteht unverändert eine CR; die Wiedervorstellung ist für 1/2021 geplant.

### Kommentar und Fazit

Betagten Patienten mit aggressivem Lymphom und Rezidiv auf das Erstlinienschema konnten in der Praxis bislang kaum Behandlungsangebote gemacht werden. Im vorgestellten Fall einer Hochrisikopatientin mit fortgeschrittenem DLBCL und Komorbidität war Polatuzumab Vedotin plus BR eine gut verträgliche Behandlungsoption. Die Patientin hat klinisch durch das Erreichen einer stabilen CR profitiert und lebt



**Abb. 1:** Patientin mit DLBCL: a) erneute Raumforderung nach Primärmanifestation, b) komplette Remission nach Polatuzumab Vedotin, Bendamustin und Rituximab

© radiologie.zentrum.nordharz

unverändert selbstbestimmt in ihrer häuslichen Umgebung. Dies unterstreicht Polatuzumab Vedotin plus BR als eine effektive Therapieoption im zulassungskonformen Setting der Zweitlinientherapie bei DLBCL. ●

### Literatur

1. Sehn LH et al., J Clin Oncol 2020, 38:155–165
2. Sehn LH et al., 62. ASH Annual Meeting and Exposition, Poster Presentation #3020



## Metastasierte Tumorerkrankungen

# Krankheitsprogression: Ein relevantes Kriterium zur Bewertung des Therapienutzens

**Dr. Norbert Marschner, Praxis für Interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie, Freiburg i. Br.**

Mortalität, Morbidität, Toxizität und Lebensqualität sind patientenrelevante Endpunkte, die zurzeit für die frühe Nutzenbewertung neuer Krebsmedikamente herangezogen werden. Progressionsbezogene Endpunkte wie die Zeit bis zur bedeutenden Verschlechterung der Erkrankung oder das progressionsfreie Überleben (PFS) werden dagegen bislang nicht berücksichtigt. Große prospektive Registerstudien haben überzeugend belegt, dass eine Verschlechterung der Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem Mamma-, Pankreas-, Bronchial- und Kolorektalkarzinom mit der Progression assoziiert ist [1].

*Welche Endpunkte werden zur frühen Nutzenbewertung neuer Krebsbehandlungen normalerweise herangezogen?*

**Marschner:** Es gibt vier Kategorien, nach denen neue Medikamente im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard bewertet werden.

- Da ist zunächst die über das Gesamtüberleben (OS) ermittelte Wirksamkeit der Therapie bezüglich der Mortalität – ein unbestechlicher, eindeutiger Endpunkt. Zum Nachweis eines patientenrelevanten Zusatznutzens werden drei weitere Endpunkte herangezogen:
- die Toxizität bzw. Sicherheit der neuen Therapie, beurteilt anhand von Nebenwirkungen,
- die Morbidität, definiert als die durch die Tumorerkrankung hervorgerufenen Beschwerden und Komplikationen, und schließlich
- die Lebensqualität, die nicht schlechter sein darf als unter der bisherigen Therapie.

**„Das progressionsfreie Überleben ist ein Endpunkt, der in onkologischen Studien regelmäßig verwendet, bei der Nutzenbewertung aber nicht anerkannt wird.“**

*Wie ordnen Sie die Verwendung dieser Kriterien bei der Nutzenbewertung ein?*

**Marschner:** Grundsätzlich ist die Wahl dieser vier Punkte sicher richtig. Was aus meiner Sicht aber fehlt und ergänzt werden sollte, ist das PFS. Das PFS ist ein Endpunkt, der in onkologischen Studien regelmäßig verwendet, bei der Nutzenbewertung aber nicht anerkannt wird.

Wenn man als aktiver Onkologe Tausende von Patienten betreut hat, dann weiß man, dass die Progressionsfreiheit für die Betroffenen ein ganz hohes Gut ist. Je länger sie anhält, desto zufriedener ist der Patient. Das liegt einfach daran, dass ein progressions- und weitgehend symptomfreier Patient ein Stück weit in die Normalität des Alltags zurückkehren kann. Wenn es uns gelingt, eine Remission zu erzielen – sei es in Form einer Stabilisierung der Erkrankung oder einer Tumorrückbildung – dann verringern sich die Tumorsymptome in aller Regel oder gehen vollständig zurück.

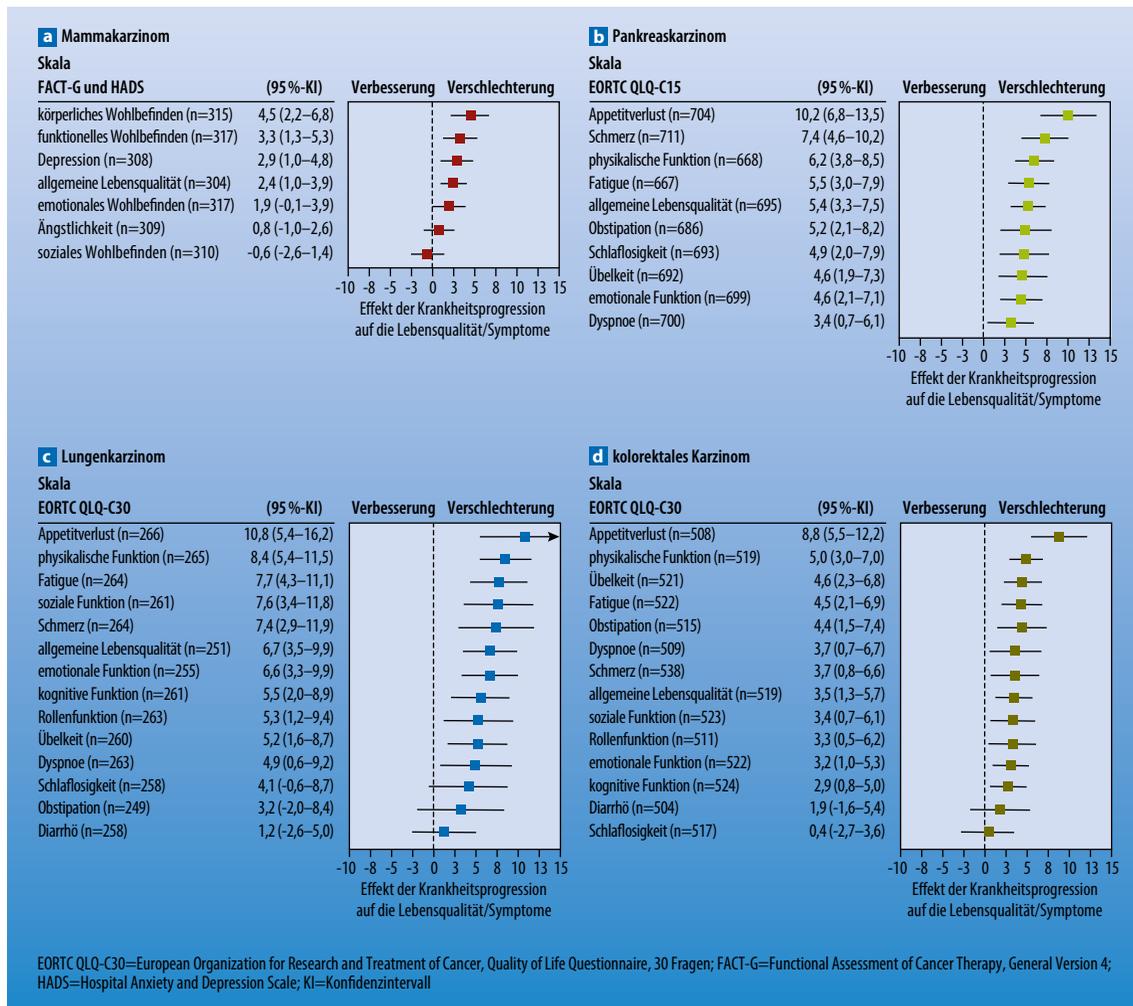
Wenn die Patienten durch progressionsbezogene Endpunkte einen Vorteil haben, dann sollten diese auch in die Nutzenbewertung einfließen. Es ist schade, dass das bisher von Seiten der Nutzenbewerter nicht so gesehen wird.

**„Wenn man als aktiver Onkologe Tausende von Patienten betreut hat, dann weiß man, dass die Progressionsfreiheit für die Betroffenen ein ganz hohes Gut ist.“**

*Welche Erfahrungen haben Sie im Umgang mit Ihren Patienten bezüglich der Einordnung der verschiedenen Studienendpunkte gemacht?*

**Marschner:** Ich will ein Beispiel geben: Wenn Patienten an einem rasch proliferierenden Tumor leiden, der zudem viele Symptome verursacht – ich denke hier an das Lungen- und das Pankreaskarzinom – dann ist für sie jeder Monat ohne Krankheitsprogression und ohne eine aus der Progression resultierende Symptomatik sehr wertvoll. Über die vier genannten, für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wird dieser Vorteil nicht abgebildet.

Es gibt diesen wunderbaren Satz der britischen Ärztin Cicely Saunders, der beschreibt, was aus der Sicht der Patienten am wichtigsten ist: Den Tagen mehr Leben zu geben, und nicht dem Leben mehr Tage. So ähnlich und in anderen Worten haben mir das schon sehr viele Patienten gesagt. Gerade in



**Abb. 1: Bezug zwischen der ersten Krankheitsprogression und der Lebensqualität sowie Symptomen bei Patienten mit a) Mammakarzinom, b) Pankreaskarzinom, c) Lungenkarzinom und d) kolorektalem Karzinom (nach [1])**

der Palliativsituation wird die Lebensqualität stärker gewichtet als die Lebensverlängerung allein, und dabei ist das progressionsfreie Intervall ein entscheidender Faktor.

*Sie sind der Frage nach einer Assoziation zwischen Krankheitsprogression und Lebensqualität in einer Kohortenstudie nachgegangen. Wie war diese Studie designed?*

**Marschner:** In der Kohortenstudie wurden die Daten aus vier nichtinterventionellen, multizentrischen Registerplattformen ausgewertet. In diesen sind prospektiv Daten von Patienten mit metastasierter Erkrankung der Tumorentitäten Mamma-, Pankreas-, Lungen- und Kolorektalkarzinom ab dem Beginn der ersten

palliativen Systemtherapie bis hin zum Tod erfasst worden. Das Ganze war methodisch sehr sauber aufgebaut, sodass wir über alle Therapiesequenzen hinweg Analysen vornehmen konnten. Selbstverständlich wurde neben dem PFS auch das OS erfasst.

**„Die Krankheitsprogression ist ein relevantes Kriterium zur Bewertung des Nutzens von Therapien bei metastasierten Tumorerkrankungen.“**

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren, also nicht nur über

eine Therapielinie hinweg, sondern über mehrere. Ermittelt wurde die Lebensqualität anhand von vier verschiedenen, validierten Fragebögen, darunter

- der FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General Version) und
- der EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire, 30 Fragen).

*Was sind die wichtigsten Ergebnisse der Studie?*

**Marschner:** Wir haben untersucht, wie sich die Lebensqualität unter der Progression verändert. Kurz zusammengefasst: Je aggressiver eine Tumorerkrankung ist, desto stärker

nimmt die Lebensqualität der Patienten ab.

Wir konnten zeigen, dass die erste Krankheitsprogression mit einer statistisch signifikanten Verschlechterung von 37 der 45 definierten Lebensqualitäts-Skalenwerte assoziiert war. Unabhängig von der Tumorentität waren die Skalenwerte für Appetitverlust, körperliche Funktionsfähigkeit und Fatigue am deutlichsten reduziert (Abb. 1).

**„Je aggressiver eine Tumorerkrankung ist, desto stärker nimmt die Lebensqualität der Patienten ab.“**

Wie bewerten Sie die Studienergebnisse?

**Marschner:** Die Ergebnisse wurden auf der Basis umfangreicher Analysen der Daten aus vier großen, prospektiven Registern gewonnen. Die Assoziation zwi-

schen Progression und Lebensqualität wurde unserer Kenntnis nach erstmals systematisch und mit einer exakten Methodik an Real-World-Kollektiven untersucht.

Die Daten ergänzen vorhandene Informationen, denen zufolge das Fortschreiten der Krankheit selbst ein relevantes Kriterium für die Bewertung des Nutzens von Therapien bei metastasierten Tumorerkrankungen ist.

*Sollten progressionsbezogene Endpunkte auf Grundlage von Real-World-Daten deshalb zusätzlich in die Nutzenbewertung aufgenommen werden?*

**Marschner:** Nicht grundsätzlich für jede maligne Erkrankung. So ist das PFS beispielsweise bei indolenten Lymphomen kein guter und wichtiger Parameter, da die Progression in der Regel erst weit in der Zukunft stattfindet.

**„In der Palliativsituation wird die Lebensqualität von den Patienten stärker gewichtet als die Lebensverlängerung, und das progressionsfreie Intervall ist ein entscheidender Faktor.“**

Aber bei Tumorerkrankungen wie z. B. dem Pankreaskarzinom, bei denen es in jeder neuen Therapielinie relativ schnell wieder zu einer Krankheitsprogression kommt, bei denen das OS unter einem Jahr liegt und jede Progression mit einem deutlichen Abfall der physischen Funktion des Patienten einhergeht, sollte die Aufnahme progressionsbezogener Endpunkte bei der Nutzenbewertung in Betracht gezogen werden. ●

#### Literatur

1. Marschner N et al., JAMA Network Open 2020, 3:e200643; doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0643

## Molekulares Profiling

# HRD: Ein prädiktiver Marker beim Ovarialkarzinom

Beim Ovarialkarzinom spielt die Bestimmung des HRD-(Homologous Recombination Deficiency-) Status eine zentrale Rolle: insbesondere für Entscheidungen in der primären Erhaltungstherapie. Eine HRD-Positivität ist ein wichtiger prädiktiver Marker für den Erfolg der neu zugelassenen Kombinationstherapie von Olaparib und Bevacizumab (Avastin®).

Ein positiver HRD-Status kann beim Ovarialkarzinom durch pathogene Alterationen in bestimmten Genen – u. a. in BRCA-(Breast Cancer Typ Gene-)1, BRCA2 und RAD51 – verursacht werden. Diese sind für die homologe Rekombinationsreparatur

verantwortlich. Phänotypisch führt dies zu defekten DNA-Reparaturproteinen, die nicht mehr in der Lage sind, Doppelstrangbrüche im Erbgut der Tumorzellen zu korrigieren. Insgesamt wird dadurch die genomische Instabilität der Tumor-DNA ver-

stärkt. Ovarialkarzinome mit HRD haben prädiktive Relevanz, weil diese Tumoren sensitiv auf PARP-(Poly-[ADP-Ribose-]Polymerase-) Inhibitoren reagieren. Ihr Einsatz kann das weitere Wachstum des Tumors hemmen [1].

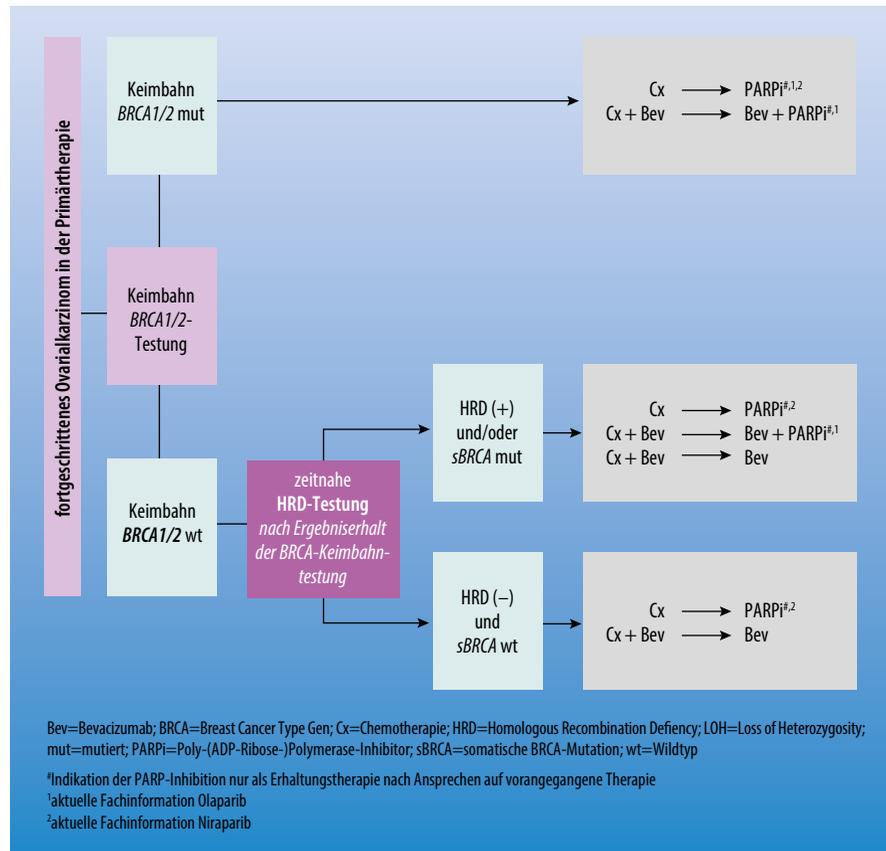
## Klinische Bedeutung des HRD-Status

• Mit Olaparib ist eine PARP-Inhibitor-Therapie in der First-Line-Erhaltungstherapie mit Bevacizumab zugelassen. Davon können Patientinnen mit HRD-positivem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom profitieren [2]. Neben der neuen Zulassung hat die ESMO (European Society for Medical Oncology) eine Empfehlung in Bezug auf die Testung des prädiktiven Biomarkers HRD herausgegeben. In der First-Line-Erhaltungstherapie wird empfohlen, einen validierten HRD-Assay zu verwenden (Abb. 1). Damit kann das Ausmaß des Nutzens von PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit BRCA-Wildtyp besser eingeordnet werden [1].

## Indirekter Nachweis von HRD

• Etwa 40–50 % der Ovarialkarzinome sind HRD-positiv. Allerdings hängt die HRD-Prävalenz von der verwendeten Bestimmungsmethode sowie dem histologischen Subtyp ab [3]. Der Nachweis der HRD kann aktuell nur indirekt über den BRCA1/2-Status und die Häufigkeit genomischer Instabilität erfolgen, weil nur diese beiden Biomarker bisher klinisch validiert wurden [4, 5]. Die Testung auf BRCA kann sowohl in der Keimbahn als auch im Tumor (somatisch) erfolgen. Die Analyse der genomischen Instabilität, auch als „genomic scar“ bekannt, wird bei Patientinnen mit somatischen BRCA-Wildtyp-Tumoren empfohlen [1]. Dieser auch als HRD-Score bezeichnete Parameter kann nur indirekt gemessen werden, z. B. in Form der Loss of Heterozygosity (LOH).

Um zwischen positiven bzw. negativen HRD-Scores zu unterscheiden, werden Cut-off-Werte anhand klinischer Validierungen festgelegt. In der Praxis sind die HRD-Analysen verschiedener Anbieter nicht direkt vergleichbar, da sie auf unterschiedlichen klinischen



**Abb. 1: HRD-(Homologous Recombination Deficiency-)Testung in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (Vorschlag für Testsequenz)**

Validierungsstudien basieren [4, 5]. Für einen genuine Vergleich wäre eine Konkordanzstudie notwendig, in welcher die Testverfahren am gleichen Probenmaterial evaluiert werden. Eine solche Studie wurde bisher nicht durchgeführt [1].

**Bestimmung der HRD** • FoundationOne® CDx analysiert den HRD-Status über den somatischen BRCA1/2-Mutationsstatus und den LOH-Score. Der Assay ist zur Bestimmung des HRD-Status bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom klinisch validiert [4]. HRD-positiv ist das Ovarialkarzinom einer Patientin, wenn der BRCA-Status positiv ist und/oder ein hoher LOH vorliegt. Ein LOH-Score  $\geq 16\%$  wird als LOH high bezeichnet [4]. Neben den Markern BRCA und LOH analysiert der Assay mehr als 300 krebsrelevante Gene in allen Klassen genomischer

Alterationen und detektiert die genomischen Biomarker MSI (Mikrosatelliteninstabilität) sowie TMB (Tumormutationslast) [5].

## Literatur

1. Miller RE et al., Ann Oncol 2020, S0923-7534 (20) 42164-7
2. Zulassung Olaparib, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza> (letzter Abruf: Dezember 2020)
3. da Cunha Colombo Bonadio RR et al., Clinics (Sao Paulo) 2018, 73 (Suppl 1):e450s
4. Coleman RL et al., Lancet 2017, 390:1949–1961
5. Ray-Coquard I et al., N Engl J Med 2019, 381:2416–2428
6. Zulassung der FDA für Foundation One®CDx, 2017, [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/P170019a.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf) (letzter Abruf: November 2020)

## Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

# Therapiealgorithmus: Definierter First- und Second-Line-Standard

Therapiestandards für Patienten mit metastasiertem HER2-positivem (HER2+) Mammakarzinom sind in der First-Line die doppelte Antikörperblockade – Pertuzumab mit Trastuzumab plus Docetaxel – und in der Second-Line Trastuzumab Emtansin. Auch in den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) [1] und in den S3-Leitlinien [2] werden die Therapien als erste Wahl definiert. Durch diese HER2-gerichteten Therapien wird das mediane Gesamtüberleben (OS) der Patienten signifikant verlängert [3–5].

**D**er First-Line-Standard für das metastasierte HER2+ Mammakarzinom ist die doppelte Antikörperblockade mit Pertuzumab und Trastuzumab (Perjeta® und Herceptin®) plus Docetaxel (Abb. 1) [1, 2, 6]. Wenn Patienten auf die First-Line-Therapie nicht mehr ansprechen, kann für die Second-Line das wirksame und gut verträgliche Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) eingesetzt werden (Abb. 1) [7].

**First-Line: OS-Vorteil durch Pertuzumab ...** • Die zusätzliche Gabe von Pertuzumab verlängerte in der Zulassungsstudie CLEOPATRA das mediane OS signifikant um +15,7 Monate (56,5 Monate versus 40,8 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,68;  $p < 0,001$ ) [3]. Das mediane OS von fast fünf Jahren war das längste für Patienten mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom, das in

einer prospektiven Studie erzielt wurde. Der mediane OS-Vorteil war unabhängig vom Lebensalter der Patienten, der (neo)adjuvanten Vortherapie und dem Hormonrezeptorstatus.

**... nach acht Jahren bestätigt •** Die aktuellen Langzeitdaten der Studie CLEOPATRA bestätigen den medianen OS-Vorteil durch die doppelte Antikörperblockade mit +16,3 Monaten nach acht Jahren (HR 0,69) – die bislang längste Nachbeobachtungszeit einer First-Line-Therapie bei Patienten mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom [4].

**Second-Line: Doppelplus-Empfehlung von der AGO für Trastuzumab Emtansin •** Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wird als einzige Substanz für die Second-Line empfohlen: von der AGO

mit einem Doppelplus [1] und in den S3-Leitlinien mit dem Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1b [2]. Verglichen mit Capecitabin plus Lapatinib erzielte Trastuzumab Emtansin in der Zulassungsstudie EMILIA einen signifikanten medianen OS-Vorteil (30,9 Monate versus 25,1 Monate; HR 0,68;  $p < 0,001$ ) [5].

Fazit: Die HER2-gerichteten Therapien mit Pertuzumab in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel (First-Line) und Trastuzumab Emtansin (Second-Line) erhöhen die Chance für eine bestmögliche Prognose der Patienten mit metastasiertem HER2+ Mammakarzinom. ●

### Literatur

1. AGO Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs, Empfehlungen 2020, www.ago-online.de
2. S3-Leitlinie für Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Februar 2020, AWMF-Registernummer: 032-045OL
3. Swain S et al., N Engl J Med 2015, 372:724–734
4. Swain S et al., Lancet Oncol 2020, 21:519–530
5. Verma S et al., N Engl J Med 2012, 367:1783–1791
6. Fachinformation Perjeta®, Stand: April 2020
7. Fachinformation Kadcyla®, Stand: Dezember 2019
8. Fachinformation Phesgo®, Stand: Dezember 2020



**Abb. 1: Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom: Therapiealgorithmus (nach [1, 2, 6–8])**

17. AIO-Herbstkongress, 19.–21.11.2020

## ES-SCLC: Durch Krebsimmuntherapie doppelt so lange ohne ZNS-Progression

Das Auftreten von Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium („extensive stage“, ES-SCLC) ist ein prognostisch ungünstiger Faktor. Eine explorative Analyse der Zulassungsstudie IMpower133 hat jetzt gezeigt, dass Patienten unter Atezolizumab (Tecentriq®▼), Carboplatin und Etoposid gegenüber der alleinigen Chemotherapie doppelt so lang ohne intrakranielle Progression bleiben.

Nach mehr als 20 Jahren des therapeutischen Stillstands wurde dank der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit der bisherigen Standardchemotherapie aus Carboplatin und Etoposid ein relevanter Fortschritt für Patienten mit ES-SCLC erreicht [1]. Die Phase-III-Zulassungsstudie IMpower133 konnte als einzige doppelblinde, randomisierte Studie mit einer Krebsimmuntherapie sowohl eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS;  $p=0,0154$ ) als auch des progressionsfreien Überlebens (PFS;  $p=0,02$ ) in der First-Line-Therapie des ES-SCLC zeigen [1–3].

**Protektiver Effekt auf das ZNS** • Das ES-SCLC gilt als sehr aggressive Erkrankung mit hoher Tumorlast. Bereits bei der Diagnose weisen mehr

als 10 % der Patienten ZNS-Metastasen auf, und mehr als 50 % entwickeln diese innerhalb von weniger als zwei Jahren [4].

Eine explorative Analyse der Studie IMpower133 hat nun erstmalig einen protektiven Effekt der Krebsimmuntherapie auf die intrakranielle Progression gezeigt [4]. Die Zeit bis zur intrakraniellen Progression wurde dabei definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Entwicklung neuer Läsionen im Gehirn oder bis zur Anwendung einer therapeutischen Hirnbestrahlung ohne neue Läsionen während der Nachbeobachtungszeit.

In der Intention-to-Treat-Population blieben die Patienten unter der Kombinationstherapie aus Atezolizumab und Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie etwa doppelt so

lange ohne intrakranielle Progression (20,2 versus 10,5 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,66; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,44–1,00;  $p=0,046$ ; Abb. 1) [4]. „Die Studiendaten belegen somit eindeutig, dass Atezolizumab das Auftreten von ZNS-Metastasen verzögert. Das sind sehr wichtige und gute Daten, die den Stellenwert des Krebsimmuntherapeutikums unterstreichen“, kommentierte Prof. Dr. Wolfgang Schütte, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II, Krankenhaus Martha-Maria, Halle-Dölau.

**Vorteil unabhängig von prophylaktischer Bestrahlung** • Dabei profitierten die mit der Krebsimmuntherapie behandelten Patienten unabhängig von einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (PCI): So setzte die intrakranielle Progression unter Atezolizumab plus Carboplatin/Etoposid im Median ein halbes Jahr später ein als unter der alleinigen Chemotherapie, wenn keine PCI eingesetzt wurde (16,7 versus 9,8 Monate; HR 0,72; 95 %-KI 0,48–1,09;  $p=0,12$ ). Darüber hinaus konnte der Progress neuer Läsionen u. a. in Lunge, Lymphknoten, Leber, Nebenniere, Knochen und Pleura unter der Kombinationstherapie um 13 % reduziert werden [4].

„Die Risikoreduktion der intrakraniellen Progression durch Atezolizumab ist bemerkenswert und bestätigt die Kombinationstherapie erneut als Standard für alle Patienten mit ES-SCLC“, resümierte Dr. Claas Wesseler, Leiter der Thoraxonkologie, Asklepios Klinik, Hamburg. ●

### Literatur

1. Fachinformation Tecentriq®, Stand: Oktober 2020
2. Horn L et al., N Engl J Med 2018, 379:2220–2229
3. Reck M et al., Oncol Res Treat 2020, 43 (Suppl 1):233, Abstract 886
4. Higgins KA et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020, 108:P1398

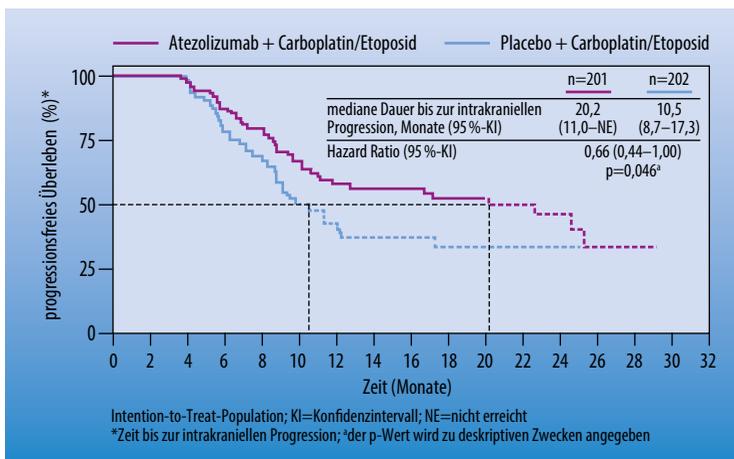


Abb. 1: IMpower133-Studie: Zeit ohne intrakranielle Progression (nach [4])

Virtual ESMO Congress, 19.–21.09.2020

# Mamma- und Lungenkarzinom: Neue Studiendaten zu Atezolizumab und Entrectinib

Aufgrund des immer besseren Verständnisses der Tumorentstehung und der Wechselwirkungen verschiedener Medikamente nimmt die Präzision der Krebstherapie kontinuierlich zu. Fortschritte in den schwierig zu behandelnden Indikationen triple-negatives Mammakarzinom (TNBC), kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium („extensive stage“, ES-SCLC) und nicht kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierender Mutation im Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) zeigten die aktuellen Analysen der Studien IMpassion130, IMpower133 und IMpower150.

Das TNBC ist eine heterogene Erkrankung mit äußerst aggressiver Tumorbiologie. Die Überlebenschancen der Betroffenen waren in der Vergangenheit aufgrund fehlender zielgerichteter Therapien deutlich schlechter als bei anderen Subtypen des Mammakarzinoms. Zudem gab es über Jahrzehnte keine neue Therapie, die das Gesamtüberleben (OS) maßgeblich verlängern konnte. Umso bedeutsamer war daher im August 2019 die Zulassung von Atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup>) in Kombination mit nab-Paclitaxel für die First-Line-Therapie von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC (mTNBC) und einer

PD-L1-(Programmed Death-Ligand 1-) Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) auf  $\geq 1\%$  der Tumorfläche [1]. „Für Onkologen ist diese erste und bislang einzige Immun-Chemotherapie beim TNBC mittlerweile der Standard“, kommentierte Dr. Marius Bartels, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie, Mönchengladbach.

**Fortschritt in einer schwierigen Indikation** • Die aktuell vorgestellte finale Analyse der Phase-III-Zulassungsstudie IMpassion130 [2] bestätigte die Ergebnisse der ersten und zweiten Interimsanalyse zum OS für die Krebsimmuntherapie. Unter der

Behandlung mit Atezolizumab plus nab-Paclitaxel verlängerte sich das mediane OS bei PD-L1-IC-positiven Patienten um 7,5 Monate\*. Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion von 33 % (25,4 Monate versus 17,9 Monate unter alleiniger Chemotherapie; Hazard Ratio [HR] 0,67; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,53–0,86; Abb. 1). Dagegen profitierten PD-L1-IC-negative Patienten nicht von der Behandlung mit Atezolizumab plus nab-Paclitaxel [2]. „In der schwierigen Therapie von Patienten mit mTNBC haben wir damit endlich einen Schritt nach vorne gemacht. Das Daten-Update bestätigt die positiven Ergebnisse aus der Studie IMpassion130 im langfristigen Verlauf“, so Bartels.

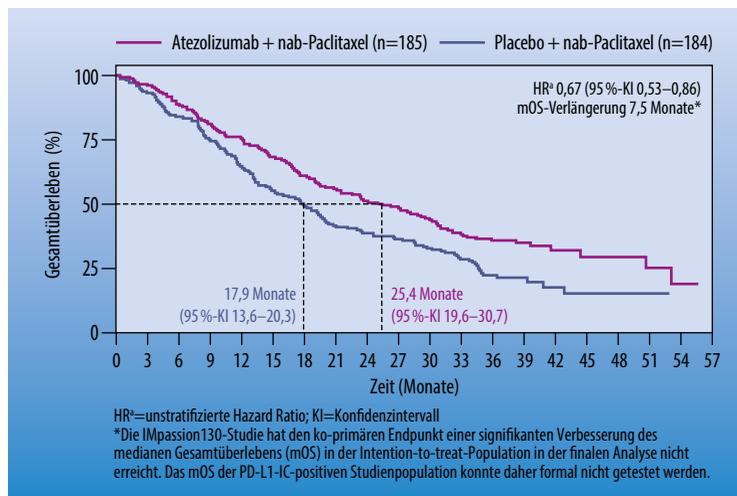


Abb. 1: IMpassion130-Studie, finale Analyse: Gesamtüberleben von Patientinnen mit PD-L1-IC-positivem TNBC in Abhängigkeit von der Therapie (nach [2])

## ES-SCLC: Höhere Chance auf Langzeitüberleben

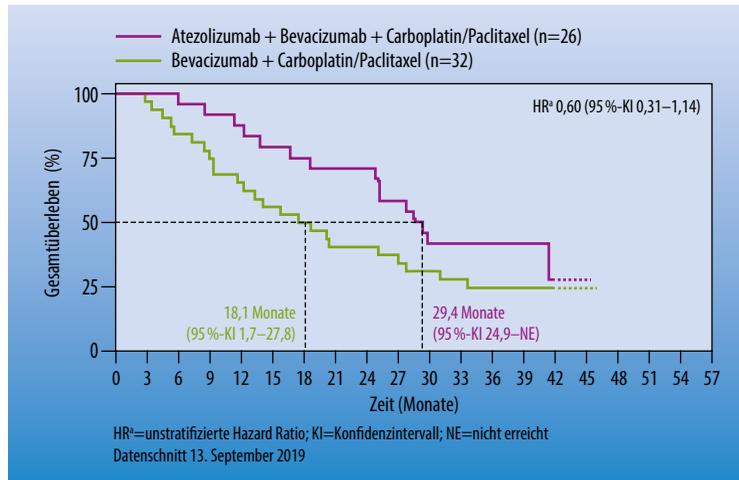
Die Behandlungspraxis wurde darüber hinaus ebenfalls beim ES-SCLC durch die Zugabe von Atezolizumab zum vorherigen Behandlungsstandard Carboplatin und Etoposid verändert. „Auch diese Therapie ist heute der Behandlungsstandard in der First-Line und markiert den Fortschritt, auf den wir lange gewartet haben“, betonte Bartels.

Dass Patienten langfristig von Atezolizumab plus Carboplatin/Etoposid profitieren, bestätigen Follow-up-Daten der Phase-III-Zulas-

sungsstudie IMpower133. Näher ausgewertet wurden dabei die Langzeitüberlebenden (LTS; OS  $\geq 18$  Monate) [3]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,9 Monaten ergab die explorative Analyse, dass mehr als ein Drittel aller Patienten (33,5%) unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab LTS sind, im Kontroll-Arm dagegen nur 20,4%. Damit profitierten Patienten unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab von einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit auf ein längeres OS, und zwar unabhängig von den ebenfalls evaluierten Patientencharakteristika und Krankheitsmerkmalen [3].

### Wichtige Option beim NSCLC mit EGFR-Mutation

• Eine weitere explorative Analyse der Studie IMpower150 belegt zudem erneut die Wirksamkeit von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®), Carboplatin und Paclitaxel bei Patienten mit NSCLC und zusätzlicher aktivierender Mutation im EGFR [4]. Nach einem medianen Follow-up von 39,3 Monaten überlebten Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutation (Exon19-Deletion oder L858R-Mutation) etwa zehn Monate länger, wenn sie nach einer primären Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) die Kombinationstherapie erhielten (27,8 Monate versus 18,1 Monate unter Bevacizumab, Carboplatin/Paclitaxel; HR 0,74; 95 %-KI 0,38–1,46) [4]. „Bislang hatten wir für NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation nach TKI-Versagen keine gute Therapieoption. Ich denke, dass die Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab und Chemotherapie der neue Standard werden wird“, zeigte sich Bartels überzeugt. Der OS-Vorteil zeigte sich auch dann, wenn in die Betrachtung Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor keine TKI-Therapie erhalten hatten (29,4 Monate versus 18,1 Monate; HR 0,60; 95 %-KI 0,31–1,14; Abb. 2) [4].



**Abb. 2: IMpower150-Studie: Gesamtüberleben von Patienten mit NSCLC und aktivierender EGFR-Mutation in Abhängigkeit von der Therapie (nach [4])**

### Systemische und intrakranielle Wirksamkeit

• Entrectinib (Rozlytrek®) ist ein TKI der nächsten Generation, der bei Nachweis der jeweiligen onkogenen Alterationen zur Behandlung des ROS1-Fusionspositiven NSCLC und von NTRK-Fusionspositiven soliden Tumoren eingesetzt werden kann [5]. Neue Daten zeigen: Mehr als zwei Drittel der Patienten mit NSCLC sprechen systemisch auf eine Therapie mit Entrectinib an, und zwar unabhängig davon, ob bei ihnen eine ROS1- oder NTRK-Genfusion vorliegt [6, 7].

Auch im zentralen Nervensystem (ZNS) erreichten die Patienten unter der Therapie mit dem TKI hohe Ansprechraten von mindestens 50% [8]. Zudem könnte Entrectinib einen protektiven Effekt auf die Entstehung von ZNS-Metastasen haben [8]. „Mit Entrectinib haben wir eine neue Substanz, die eine gute ZNS-Gängigkeit und Wirksamkeit zeigt“, betonte Bartels.

**Fazit** • Die Erforschung und Entwicklung neuer onkologischer Therapien kennt keinen Stillstand: Sowohl die Krebsimmuntherapie als auch zielgerichtete Therapien werden kontinuierlich weiterentwickelt, sodass immer neue und wirksame Behandlungsoptionen für unterschiedliche Tumorentitäten und individu-

elle Patientengruppen mit hohem therapeutischem Bedarf verfügbar werden. Die Kommentare von Experten zu den neuen Studiendaten von Atezolizumab und Entrectinib können online abgerufen werden. ●



\*Die IMpassion130-Studie hat den ko-primären Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (mOS) in der Intention-to-treat-Population in der finalen Analyse nicht erreicht. Das mOS der PD-L1-IC-positiven Studienpopulation konnte daher formal nicht getestet werden.

### Literatur

1. Fachinformation Tecentriq®, Stand: Oktober 2020
2. Emens LA et al., Ann Oncol 2020, 31 (Suppl 4):LBA16
3. Liu SV et al., Ann Oncol 2020, 31 (Suppl 4):1781M0
4. Reck M et al., Ann Oncol 2020, 31 (Suppl 4):1293P
5. Fachinformation Rozlytrek®, Stand: Oktober 2020
6. Krebs MG et al., Ann Oncol 2020, 31 (Suppl 4):1278P
7. Drilon A et al., Ann Oncol 2020, 31 (Suppl 4):543P
8. Dziadziuszko R et al., Ann Oncol 2020, 31 (Suppl 4):1288P

## Onkologie Newsletter

# Aktuelles aus der Onkologie und Hämatologie

Im Fokus des monatlich erscheinenden Roche Onkologie Newsletters stehen Ergebnisse klinischer Studien, Kongress-Updates und die Einordnung aktueller Daten und Entwicklungen durch Interviews und Kommentare. Der Newsletter bietet zudem Hinweise auf Veranstaltungen/Kongresse und Services für die tägliche Arbeit.

**D**igitale Kanäle gewinnen vor allem aufgrund der schnellen Kommunikation zunehmend an Bedeutung und ergänzen das Spektrum gedruckter Medien. Aus Befragungen bei Onkologen und Hämatologen wurde deutlich, dass bei Ärzten in erster Linie der Wunsch nach Studienergebnissen, neuen Erkenntnissen, internationalen Informationen, Leitlinien, Standards und Erfahrungsberichten besteht.

### Aktuelle Neuzulassungen •

Neuzulassungen oder Zulassungserweiterungen sind ein wichtiger Bestandteil des Newsletters für die zeitnahe Kommunikation: mit Hintergrundberichten sowie weiterführendem Material, z. B. zu Wirksamkeitsdaten, zum Nebenwirkungsmanagement, zur Testung oder zum Wirkmechanismus.

Hinweise auf neue Slide-Kits sowie weitere Services ergänzen die Newsletter-Themen. In diesem Jahr wird es außerdem eine neue Rubrik zu Podcasts, einem weiteren zusätzlichen digitalen Kanal, geben.

### Wissenschaftliche Kongresse und Fortbildungen •

Ein wichtiger Schwerpunkt sind wissenschaftliche Kongresse und Fortbildungen, sowohl im Vorfeld der Veranstaltung als Ankündigung als auch nach dem Event mit Updates relevanter Daten und Erkenntnisse. So sind 2021 Aufbereitungen der großen internationalen ebenso wie kleineren nationalen Kongresse und Fortbildungen geplant. Hinweise auf CME-zertifizierte Fortbildungen finden Sie ebenfalls im Newsletter.

Neu ist der verstärkte Blick auf diagnostische Fragestellungen und molekulares Tumorprofiling, das in der Personalisierten Medizin einen immer größeren Raum einnimmt. In dem Zusammenhang wird auch die Bedeutung von „Real-World-Daten“ und deren Beitrag für die medizinische Patientenversorgung beleuchtet.



Unter <https://go.roche.com/Onkologie-Newsletter> oder durch Einscannen des abgebildeten QR-Codes erhalten Sie einen Überblick über die letzten Newsletter und können sich direkt anmelden. Nach dem Anklicken des Bestätigungslinks wird Ihnen der Newsletter automatisch zugeschickt. Die nächste Ausgabe erscheint am 24. Februar 2021. 



**Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

**Wirkstoff:** Bevacizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg/400 mg Bevacizumab in 4 ml/16 ml. Sonstige Bestandteile:  $\alpha, \alpha$ -Trehalose 2 H<sub>2</sub>O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren. In Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. In Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin, oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, periphere, sensorische Neuropathie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Augenerkrankung, erhöhter Tränenfluss, Hypertonie, (venöse) Thromboembolie, Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten, Rektalblutung, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Wundheilungsstörungen, exfoliative Dermatitis, trockene Haut, Hautverfärbung, Arthralgie, Myalgie, Proteinurie, Ovarialinsuffizienz, Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhautentzündung, Gewichtsabnahme, Sepsis, Abszess, Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt, Anämie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Dehydratation, Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, (arterielle) Thromboembolie, Blutungen, tiefe Venenthrombose, Lungeneinblutung/Bluthusten, Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie, Magen-Darm-Perforation, Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie, palmoplantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Faszitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, Aneurysmen und Arterien dissectionen, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenscheidewand, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. Veränderungen der Laborwerte: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokaliämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte International Normalised Ratio (INR), erhöhter Serumkreatininspiegel sowohl mit als auch ohne Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: September 2019.

**Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

**Wirkstoff:** Obinutuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechfl. mit 40 ml enthält 1.000 mg Obinutuzumab, entspr. 25 mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Chronische lymphatische Leukämie (CLL):* Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. *Follikuläres Lymphom (FL):* Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen, wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL). Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab od. einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben od. während bzw. bis zu 6 Mon. nach der Behandlung progredient wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlich. gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestand. des Arzneimittels. **Nebenwirkungen:** *Induktionstherapie:* Infektionen d. oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Herpes Zoster, Nasopharyngitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhoe, Obstipation, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Asthenie, Fatigue, infusionsbedingte Reaktionen (IRR), oraler Herpes simplex, Rhinitis, Pharyngitis, Infektion d. Lunge, Influenza, Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzellkarzinom, febrile Neutropenie, Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Depression, Angstgefühl, Vorhofflimmern, Hypertonie, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, oropharyngeale Schmerzen, Dyspepsie, Hämorrhoiden, Ekzeme, muskuloskeletale Thoraxschmerzen, Knochenschmerzen, Dysurie, Harninkontinenz, Thoraxschmerzen, reduzierte Leukozytenzahl, reduzierte Neutrophilenzahl, Gewichtszunahme. *GAO4753g/GADOLIN-Erhaltungstherapie:* Husten, Neutropenie, Infektionen d. oberen Atemwege, Sinusitis, Diarrhoe, Bronchitis, Übelkeit, Fatigue, infusionsbedingte Reaktionen (IRR), Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Fieber, Arthralgie, Erbrechen, Rash, Pneumonie, Dyspnoe, Schmerzen in den Extremitäten, febrile Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Sepsis. *Zusätzl. aus klinischen Studienerfahrungen:* Progressive multifokale Leukoencephalopathie, Hepatitis-B-Reaktivierung, gastrointestinale Perforation, Verschlimmerung vorbestehender Herzerkrankungen, auffällige Laborwerte. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten.** **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Februar 2020.

**Herceptin® 150 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.**

**Herceptin® 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche.**

**Perjeta® 420 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

**Wichtige Information zur Anwendung von Herceptin® und/oder Perjeta® bei Frauen im gebärfähigen Alter:**

- Die Gabe von **Herceptin** während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Zur Anwendung von **Herceptin** bei Schwangeren liegen nur limitierte Daten vor und es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass die Anwendung von **Herceptin** während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher ist.
- Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.
- Nach der Markteinführung sind bei schwangeren Frauen, die mit **Herceptin** behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsstörungen beim Fötus berichtet worden, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötuseinhergingen.
- Führen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit **Herceptin** einen Schwangerschaftstest durch. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit **Herceptin** und für mindestens 7 Monate nach dem Ende der Behandlung, eine effiziente Kontrazeption durchzuführen.
- Wenn eine Frau während der Behandlung mit **Herceptin** oder in den 7 Monaten danach schwanger wird, sollte eine engmaschige Überwachung – möglichst durch ein multidisziplinäres Team und insbesondere auf das mögliche Auftreten einer Oligohydramnie – erfolgen.
- Es ist nicht bekannt, ob **Herceptin** beim Menschen in die Milch übertritt. Da menschliches IgG1 jedoch in die Milch abgegeben wird und das Gefährdungspotenzial für den Säugling nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit **Herceptin** und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.
- **Perjeta** sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Zur Anwendung von **Perjeta** bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor und es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass die Anwendung von **Perjeta** während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher ist.
- Führen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit **Perjeta** einen Schwangerschaftstest durch. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie **Perjeta** erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Anwendung von **Perjeta** eine effiziente Kontrazeption durchführen.
- Überwachen Sie Patientinnen, die während der Behandlung mit **Perjeta** oder in den 6 Monaten nach der letzten Anwendung von **Perjeta** schwanger werden, genau auf das mögliche Auftreten einer Oligohydramnie.
- **Melden Sie umgehend an die lokale Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (grenzach.drug\_safety@roche.com oder per Fax +49 7624 14 3183), wenn Herceptin und/oder Perjeta während der Schwangerschaft angewendet wird/werden oder wenn eine Patientin innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Anwendung von Perjeta bzw. innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung von Herceptin schwanger wird.**
- **Während einer Schwangerschaft mit einer Exposition gegenüber Herceptin und/oder Perjeta und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Herceptin und Perjeta besser zu verstehen und ermöglicht, den Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.**

**Herceptin® 150 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.**

**Wirkstoff:** Trastuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Trastuzumab. Sonstige Bestandteile: L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin,  $\alpha,\alpha$ -Trehalosedihydrat, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete:** *Metastasierter Brustkrebs:* Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: 1) als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet; 2) in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist; 3) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben; 4) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. *Brustkrebs im Frühstadium:* Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert: 1) nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend); 2) nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel; 3) in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin; 4) in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren >2 cm im Durchmesser. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. *Metastasiertes Magenkarzinom:* Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt. **Nebenwirkungen:** Infektion, Nasopharyngitis, febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie, Thrombozytopenie, Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust, Anorexie, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Blutdruck erniedrigt oder erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Herzflattern, Auswurf fraktion vermindert, Hitzewallung, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis, Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, palmar-plantares Erythrodyasäthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Grippe-ähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktion, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, neutropenische Sepsis, Zystitis, Influenza,

Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Pharyngitis, Überempfindlichkeit, Angst, Depression, periphere Neuropathie, erhöhte Muskeltonus, Somnolenz, trockenes Auge, Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Palpitation, Hypotonie, Vasodilatation, Pneumonie, Asthma, Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschmerz der Leber, Akne, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Nierenerkrankung, Brustentzündung/Mastitis, Unwohlsein, Ödeme, Prellung, Taubheit, Perikarderguss, Urtikaria, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Pneumonitis, Ikterus, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Progression der malignen Tumorerkrankung bzw. Tumorerkrankung, Hypoprothrombinämie, Immunthrombozytopenie, Tumorlyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Papillenödem, Netzhautblutung, kardiogener Schock, Galopprrhythmus vorhanden, Lungenfibrose, Atemstörung, respiratorische Insuffizienz, Lungeninfiltration, akutes Lungenödem, akutes Atemnots-syndrom, Bronchospasmus, Hypoxie, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem, interstitielle Lungenerkrankung, Angioödem, membranöse Glomerulonephritis, Glomerulonephropathie, Nierenversagen, Oligohydramnion, Nierenhypoplasie, Lungenhypoplasie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2020.

#### **Herceptin® 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche.**

**Wirkstoff:** Trastuzumab. **Zusammensetzung:** Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Trastuzumab. Sonstige Bestandteile: rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat,  $\alpha, \alpha$ -Trehalose-Dihydrat, L-Methionin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Metastasierter Brustkrebs: Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: 1) als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet; 2) in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist; 3) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben; 4) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. Brustkrebs im Frühstadium: Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert: 1) nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend); 2) nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel; 3) in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin; 4) in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren >2cm im Durchmesser. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt. **Nebenwirkungen:** Infektion, Nasopharyngitis, febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie, Thrombozytopenie, Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust, Anorexie, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Blutdruck erniedrigt oder erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Palpitationen, Herzflattern, Auswurfraction vermindert, Hitzewallung, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis, Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, palmar-plantares Erythrodyasäthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Grippe-ähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktion, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, neutropenische Sepsis, Zystitis, Herpes zoster, Influenza, Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Erysipel, Cellulitis, Pharyngitis, Überempfindlichkeit, Angst, Depression, Denkstörungen, periphere Neuropathie, erhöhter Muskeltonus, Somnolenz, Ataxie, trockenes Auge, Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Hypotonie, Vasodilatation, Pneumonie, Asthma, Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschmerz der Leber, Akne, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Nierenerkrankung, Brustentzündung/Mastitis, Unwohlsein, Ödeme, Prellung, Sepsis, Taubheit, Perikarderguss, Urtikaria, Parese, Pneumonitis, Ikterus, Progression der malignen Tumorerkrankung bzw. Tumorerkrankung, Hypoprothrombinämie, Immunthrombozytopenie, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Tumorlyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Hirnödem, Papillenödem, Netzhautblutung, kardiogener Schock, Perikarditis, Bradykardie, Galopprrhythmus vorhanden, Lungenfibrose, respiratorische Insuffizienz, Atemnot, Lungeninfiltration, akutes Lungenödem, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Bronchospasmus, Hypoxie, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem, interstitielle Lungenerkrankung, Leberversagen, Angioödem, membranöse Glomerulonephritis, Glomerulonephropathie, Nierenversagen, Oligohydramnion, Nierenhypoplasie, Lungenhypoplasie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2019.

#### **Perjeta® 420 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

**Wirkstoff:** Pertuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat enthält insgesamt 420 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99%, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC): Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko; adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Metastasierter Brustkrebs: Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-

Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Nasopharyngitis, febrile Neutropenie (einschl. Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang), Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Infusionsreaktion, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindelgefühl, Parästhesie, verstärkte Tränensekretion, Hitzewallungen, Husten, Epistaxis, Dyspnö, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Alopezie, Ausschlag, Nagelveränderungen, Pruritus, trockene Haut, Myalgie, Arthralgie, Schmerz in den Extremitäten, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, Pyrexie, Fatigue, Asthenie, Paronychie, Infektion der oberen Atemwege, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel, linksventrikuläre Dysfunktion, Schüttelfrost, Schmerzen, Ödeme, anaphylaktische Reaktion, kongestive Herzinsuffizienz, interstitielle Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: April 2020.

### **Kadcyla® 100 mg/160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.**

#### **Wichtige Information zur Anwendung von Kadcyla® bei Frauen im gebärfähigen Alter:**

- **Kontrazeption bei Männern und Frauen:** Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von **Trastuzumab Emtansin** eine effiziente Kontrazeption durchführen. Auch männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner sollten ebenfalls eine effiziente Kontrazeption durchführen.
- **Schwangerschaft:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Fötus führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnie berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Fötus einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansinoide wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubulihemmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab Emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist. Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.
- **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin abgestillt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.
- **Fertilität:** Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt.
- **Melden Sie umgehend an die lokale Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (grenzach.drug\_safety@roche.com oder per Fax +49 7624/14-3183), wenn Kadcyla während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung schwanger wird.**
- **Während einer Schwangerschaft mit einer Exposition gegenüber Kadcyla und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Kadcyla besser zu verstehen und ermöglicht, den Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.**

**Wirkstoff:** Trastuzumab Emtansin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 100 mg bzw. 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergibt nach Zubereitung 5 ml bzw. 8 ml Trastuzumab Emtansin in einer Konzentration von 20 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Saccharose, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete:** Brustkrebs im Frühstadium: Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxanbasierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resttumorkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen. Metastasierter Brustkrebs: Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab Emtansin oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Harnwegsinfektion, Thrombozytopenie, Anämie, Insomnie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Blutung, Epistaxis, Husten, Dyspnoe, Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, erhöhte Transaminasen, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Fatigue, Fieber, Asthenie, Neutropenie, Leukozytopenie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Hypokaliämie, Schwindel, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen, trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Dyspepsie, Zahnfleischbluten, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, Ausschlag, Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, peripheres Ödem, Schüttelfrost, infusionsbedingte Reaktionen, Pneumonitis (ILD), Hepatotoxizität, Lebersversagen, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck, Extravasation an der Injektionsstelle, Strahlenpneumonitis. **Warnhinweise:** Zytotoxisch. Nur unter Aufsicht eines Arztes zu verabreichen, der über Erfahrung in der Anwendung zytotoxischer Arzneimittel verfügt. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2019.

**MabThera® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

**Wirkstoff:** Rituximab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. enthält: 100mg/10ml bzw. 500mg/50ml Rituximab. Sonst. Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injekt.-zwecke. Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Packungsbeilage beachten. **Anwendungsgebiete:** *Non-Hodgkin-Lymphom:* MabThera ist in Komb. mit einer Chemother. für die Erstbehandl. erw. Pat. mit follikulärem Lymphom (FL) im Stadium III-IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungsther. ist bei erw. Pat. mit FL angezeigt, die auf eine Induktionsther. angesprochen haben. MabThera ist als Monother. für die Behandl. von erw. Pat. mit FL im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemother. resistent sind od. nach einer solchen einen zweiten od. neuerlichen Rückfall haben. MabThera ist für die Behandl. von erw. Pat. mit CD20-positivem, diffusum großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Komb. mit einer CHOP-Chemother. angezeigt. MabThera ist in Komb. mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten päd. Pat. (im Alter von ≥6 Monaten bis <18 Jahren) mit fortgeschrittenem, CD20-positivem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma), Burkitt-Lymphom (BL)/Burkitt-Leukämie (reife B-Zell akute lymphatische Leukämie – BAL) oder Burkitt-like Lymphom (BLL) angezeigt. *Chronische lymphatische Leukämie:* MabThera ist in Komb. mit einer Chemother. für nicht vorbehandelte Pat. u. für Pat. mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angezeigt. Für Pat. mit CLL, die eine Vorbehandl. mit monoklon. Antikörpern einschl. MabThera erhalten haben od. für Pat. mit CLL, die refraktär auf eine vorherige Behandl. mit MabThera in Komb. mit einer Chemother. sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit u. Sicherheit vor. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. den Wirkstoff, gg. Mausproteine od. einen der sonst. Bestandt. Aktive, schwere Infekt., Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. **Nebenwirkungen:** Bakterielle u. virale Infektionen, Bronchitis, Neutropenie, Leukopenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, infusionsbedingte Infusionen, Angioödem, Übelkeit, Pruritus, Exanthem, Alopezie, Fieber, Schüttelfrost, Asthenie, Kopfschmerzen, verminderte IgG-Serumspiegel, Sepsis, Pneumonie, febrile Infektion, Herpes Zoster und andere Herpesvirusinfektionen, Infektion des Respirationstrakts, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Genese, akute Bronchitis, Sinusitis, Hepatitis B, Anämie, Panzytopenie, Granulozytopenie, Überempfindlichkeit, Hyperglykämie, Gewichtsverlust, peripheres Ödem, Gesichtssödem, erhöhte LDH-Werte, Hypokalzämie, Parästhesie, Hypästhesie, Erregung, Schlaflosigkeit, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle, Störung der Tränenbildung, Konjunktivitis, Tinnitus, Ohrenschmerzen, Myokardinfarkt, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Herzerkrankung, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Hypotonie, Bronchospasmus, Atemwegserkrankung, Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Rhinitis, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dysphagie, Stomatitis, Obstipation, Dyspepsie, Anorexie, Rachenreizung, Urtikaria, Schwitzen, Nachtschweiß. Hauterkrankungen, Hypertonie, Myalgie, Arthralgie, Rücken- u. Nackenschmerzen, Schmerzen, Tumorschmerzen, Rötungen, Unwohlsein, Erkältungskrankheiten, Fatigue, Frösteln, Multiorganversagen, Gerinnungsstörungen, aplastische u. hämolytische Anämie, Lymphadenopathie, Depression, Nervosität, Störung der Geschmacksempfindung, linksventrikuläres Versagen, supraventrikuläre u. ventrikuläre Tachykardie, Angina, Myokardischämie, Bradykardie, Asthma, Bronchiolitis obliterans, Lungenerkrankung, Hypoxie, Vergrößerung des Abdomens, Schmerzen an der Infusionsstelle, schwerwiegende Virusinfektion, Pneumocystis jirovecii, Anaphylaxie, schwere Herzerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung, PML, vorübergehender Anstieg der IgM-Serumspiegel, Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Serumkrankheit, periphere Neuropathie, Gesichtsnervenlähmung, schwerer Sehverlust, Herzinsuffizienz, Vasculitis (vorwiegend kutan), leukozytoklastische Vasculitis, respiratorische Insuffizienz, Magen-Darm-Perforation, schwere bullöse Hautreaktionen, Steven-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Nierenversagen, späte Neutropenie, infusionsbedingte akute reversible Thrombozytopenie, kraniale Neuropathie, Verlust anderer Sinne, Gehörverlust, Lungeninfiltrate. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2020.

**Phesgo® 1.200 mg/600 mg; 600 mg/600 mg Injektionslösung.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug\_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

**Wichtige Information zur Anwendung von Phesgo® (Wirkstoff: Pertuzumab/Trastuzumab) bei Frauen im gebärfähigen Alter:**

- Die Gabe von Phesgo während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Zur Anwendung bei Schwangeren liegen nur limitierte Daten vor und es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher ist.
- Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.
- Nach der Markteinführung sind bei schwangeren Frauen, die mit Herceptin behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsstörungen beim Fötus berichtet worden, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötus einhergingen.
- Führen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit Phesgo einen Schwangerschaftstest durch. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Phesgo und für mindestens 7 Monate nach dem Ende der Behandlung, eine effiziente Kontrazeption durchzuführen.
- Wenn eine Frau während der Behandlung mit Phesgo oder in den 7 Monaten danach schwanger wird, sollte eine engmaschige Überwachung – möglichst durch ein multidisziplinäres Team – erfolgen.
- Da menschliches IgG in die Milch abgegeben wird und das Gefährdungspotenzial für den Säugling nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit Phesgo und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.
- **Melden Sie umgehend an die lokale Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (grenzach.drug\_safety@roche.com oder per Fax +49 7624 14 3183), wenn Herceptin, Perjeta bzw. PHESGO während der Schwangerschaft**

angewendet wird/werden oder wenn eine Patientin innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Anwendung von Perjeta bzw. innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung von Herceptin bzw. PHESGO schwanger wird.

- Während einer Schwangerschaft mit einer Exposition gegenüber Herceptin, Perjeta bzw. PHESGO und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Herceptin, Perjeta und PHESGO besser zu verstehen und ermöglicht, den Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.

**Wirkstoff:** Pertuzumab/Trastuzumab. **Zusammensetzung:** Phesgo® 1.200 mg/600 mg Injektionslösung: Eine Durchstechflasche mit 15 ml Lösung enthält 1.200 mg Pertuzumab und 600 mg Trastuzumab; Phesgo® 600 mg/600 mg Injektionslösung: Eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösung enthält 600 mg Pertuzumab und 600 mg Trastuzumab. Sonstige Bestandteile: Vorhyaluronidase alfa, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat,  $\alpha,\alpha$ -Trehalose-Dihydrat, Sucrose, Methionin, Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet(e):** *Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer - EBC):* Phego ist zur Anwendung in Kombination mit Chemotherapie indiziert zur: neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko; adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. *Metastasierter Brustkrebs (metastatic breast cancer - MBC):* Phego ist zur Anwendung in Kombination mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine Anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Nasopharyngitis; febrile Neutropenie, Neutropenie, Leukopenie, Anämie; infusionsbedingte Reaktion; verminderter Appetit; Schlaflosigkeit; periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindelgefühl, Parästhesie; verstärkte Tränensekretion; Hitzewallungen; Husten, Epistaxis, Dyspnoe; Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerzen; Alopezie, Ausschlag, Nagelveränderungen, Pruritus, trockene Haut; Myalgie, Arthralgie, Schmerz in den Extremitäten; Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, Pyrexie, Fatigue, Asthenie, Reaktion an der Injektionsstelle. Paronychie, Infektion der oberen Atemwege; Überempfindlichkeit, Arzneimittelüberempfindlichkeit; linksventrikuläre Dysfunktion; Schüttelfrost, Schmerzen, Ödem. Anaphylaktische Reaktion; kongestive Herzinsuffizienz; interstitielle Lungenerkrankung, Pleuraerguss. Zytokin-Freisetzungssyndrom; Tumorlysesyndrom. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2020.

**Polivy® 30 mg Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.**

**Polivy® 140 mg Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug\_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

**Wirkstoff:** Polatuzumab Vedotin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche zur Einmalanwendung enthält 30 mg/140 mg Polatuzumab Vedotin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatuzumab Vedotin. Sonstige Bestandteile: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sucrose, Polysorbat 20 (E 432). **Anwendungsgebiet(e):** Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusom großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Polatuzumab Vedotin oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen. **Nebenwirkungen:** Sepsis, Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Hypokaliämie, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, Schwindel, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fatigue, Fieber, Asthenie, Gewichtsverlust, infusionsbedingte Reaktionen, Herpesvirus-Infektion, Cytomegalovirus-Infektion, Panzytopenie, Hypokalziämie, Hypoalbuminämie, Gangstörungen, Parästhesie, Hypoästhesie, verschwommen Sehen, Pneumonitis, Oberbauchschmerzen, Juckreiz, Arthralgie, Schüttelfrost, erhöhte Transaminasewerte, erhöhte Lipasewerte, Hypophosphatämie. **Warnhinweise:** Zytotoxisch, nicht schütteln. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2020.

**Rozytrek® 100 mg/200 mg Hartkapseln.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug\_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de oder Fax: +49 228/207-5207).

**Wirkstoff:** Entrectinib. **Zusammensetzung:** *100 mg Hartkapsel:* 1 Hartkapsel enthält 100 mg Entrectinib. *200 mg Hartkapsel:* 1 Hartkapsel enthält 200 mg Entrectinib. Sonstige Bestandteile: *Kapselinhalt:* Lactose (65 mg/100 mg Hartkapsel resp. 130 mg/200 mg Hartkapsel), Weinsäure (Ph.Eur.), Hypromellose, Crospovidon (Typ B), mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. *Kapselhülle:* Hypromellose, Titan-dioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172 - 100 mg Hartkapsel), Gelborange S (E 110 - 0,6 mg/200 mg Hartkapsel). *Druckinte:* Schellack, Propylenglycol, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132). **Anwendungsgebiet(e):** Rozytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotropher Tyrosinrezeptorkinase (NTRK)-Genfusion angewendet, • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion

wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Rozytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben.

**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Entrectinib oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten:** Lungeninfektion, Harnwegsinfektion, Anämie, Neutropenie, Gewichtszunahme, verminderter Appetit, Dysgeusie, Schwindel, Dysästhesie, kognitive Störungen, Kopfschmerzen, periphere sensorische Neuropathie, Ataxie, Schlafstörungen, verschwommenes Sehen, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Dysphagie, erhöhte AST/ALT, Ausschlag, Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche, erhöhtes Kreatinin im Blut, Harnretention, Fatigue, Ödem, Schmerzen, Fieber, Hyperurikämie, Dehydratation, affektive Störungen, Synkope, kongestive Herzinsuffizienz, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Pleuraerguss, Photosensitivitätsreaktion, Frakturen, Tumorlysesyndrom. **Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten (\*gem. Fachinformation gesondert für Jugendliche ausgewiesen):** Harnwegsinfektion, Lungeninfektion, Anämie, Neutropenie, Gewichtszunahme, verminderter Appetit, Dehydratation, Kopfschmerzen, Dysgeusie, affektive Störungen, Ataxie, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, periphere sensorische Neuropathie, Dysästhesie\*, kognitive Störungen\*, Synkope\*, verschwommenes Sehen\*, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Pleuraerguss, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Diarrhö, erhöhte AST/ALT, Ausschlag, Frakturen, Arthralgie\*, Myalgie\*, Muskelschwäche, erhöhtes Kreatinin im Blut, Harnretention, Fatigue, Schmerzen, Fieber, Ödem. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2020.

#### **Tecentriq® 840 mg/1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug\_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234).

**Wirkstoff:** Atezolizumab. **Zusammensetzung:** 840 mg: 1 Durchstechfl. mit 14 ml Konzentrat enth. 840 mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60 mg/ml vor Verdünnung. 1.200 mg: 1 Durchstechfl. mit 20 ml Konzentrat enth. 1.200 mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60 mg/ml vor Verdünnung. Sonst. Bestandteile: L-Histidin, Essigsäure 99%, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injekt.-zwecke. **Anwendungsgebiete:** Urothelkarzinom (UC): Tecentriq als Monother. wird angew. b. erw. Pat. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen oder metastasierten UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie od. die für eine Behandl. mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, u. deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tecentriq wird angew. in Komb. m. Bevacizumab, Paclitaxel u. Carboplatin bei erw. Pat. zur Erstlini-enbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-plattenepithelialer Histologie. B. Pat. m. EGFR-Mutationen od. ALK-pos. NSCLC ist Tecentriq in Komb. m. Bevacizumab, Paclitaxel u. Carboplatin nur nach Versagen der entspr. zielgerichteten Ther. anzuwenden. Tecentriq als Monother. wird angew. b. erw. Pat. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemother. Pat. m. EGFR-Mutationen od. ALK-pos. NSCLC sollten vor der Ther. mit Tecentriq zudem auch bereits entspr. zielgerichtete Ther. erhalten haben. Tecentriq wird angew. in Komb. m. nab-Paclitaxel u. Carboplatin, zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-plattenepithelialer Histologie b. erw. Pat., d. keine EGFR-Mutationen u. kein ALK-pos. NSCLC haben. Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC): Tecentriq wird angew. in Komb. m. Carboplatin u. Etoposid b. erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. SCLC im fortgeschritt. Stadium. Hepatozelluläres Karzinom: Tecentriq wird angew. in Komb. m. Bevacizumab b. erw. Pat. zur Behandl. d. fortgeschritt. od. nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms, die keine vorherige systemische Behandl. erhalten haben. Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC): Tecentriq wird angew. in Komb. mit nab-Paclitaxel b. erw. Pat. zur Behandl. d. nicht resezierbaren lokal fortgeschritt. od. metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  aufweisen u. d. keine vorherige Chemother. zur Behandl. d. metastasier-ten Erkrank. erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempf.-keit gg. Atezolizumab od. e. d. o. g. sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** Monothe-rapie: Harnwegsinfekt., vermind. Appetit, Kopfschm., Husten, Dyspnoe, Übelk., Erbr., Diarrhoe, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Rückenschm., Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, Thrombozytopenie, infus.-bedingte Reakt., Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Nasopharyngitis, Abdominalschm., Kolitis, Dysphagie, Schm. im Oropharynx, erhöh. AST/ALT, Hepatitis, trock. Haut, erhöh. Kreatinin im Blut, grippeähn. Erkrank., Schüttelfrost, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndr., Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Psoriasis, Myositis, Hypophysitis, Myastheniesyndr., Uveitis, Myokarditis, Nephritis. Kombinationstherapie: Lungeninfekt., Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, periphere Neuropathie, Kopfschm., Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Übelk., Diarrhoe, Obstipat., Erbr., Hautausschl., Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Rückenschm., Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, peripheres Ödem, Sepsis, Lymphopenie, infus.-bedingte Reakt., Hyperthyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Synkope, Schwindelgefühl, Dysphonie, Stomatitis, Dysgeusie, erhöh. AST/ALT, Proteinurie, erhöh. Kreatinin im Blut, erhöh. alkal. Phosphatase im Blut, Psoriasis. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Oktober 2020.

Online-Plattform und -Community [daskwort.de](https://daskwort.de)

## Das K Wort: Online-Unterstützung für Menschen mit Krebs, Angehörige und Experten

Mit therapierelevanten Informationen, Alltagstipps, persönlichen Geschichten und Checklisten für das Arztgespräch richtet sich die Online-Plattform und -Community „Das K Wort“ an alle von Krebs Betroffenen: Patienten, Angehörige und Experten. Bei all dem ist die Intention immer, Menschen mit Krebs und ihrem Behandlungsteam zur Seite zu stehen.



Das Angebot der Online-Plattform deckt den Großteil onkologischer Indikationen ab und thematisiert Krebs aus jeder Blickrichtung und in allen Phasen:

von der Voruntersuchung, über Diagnose und Therapieoptionen bis hin zur Palliativmedizin. Lesen, sehen und hören – das K Wort lässt sich ganz nach individuellen Vorlieben nutzen und erkunden. Podcasts und etliche Videos mit Experteninterviews oder Erfahrungsberichten von Betroffenen ergänzen gut verständliche Texte unterschiedlicher Inhaltstiefe. Sachliche und seriöse Informationen stehen an erster Stelle.

### Nichts kann das Arztgespräch ersetzen – aber vieles lässt sich ergänzen

• Kaum eine Diagnose wirft so viele Fragen auf wie Krebs. Zeitmangel, aber auch Überforderung der Betroffenen erschweren die Situation häufig zusätzlich. Oft kann beim Arztbesuch nicht alles geklärt werden, viele Fragen werden schlicht vergessen oder kommen erst im Anschluss auf. Das K Wort möchte dabei unterstützen, diese Lücken zu schließen – immer im Bewusstsein, dass Arzt, Behandlungsteam und Patient die entscheidenden Größen bei der Wahl der Therapie und ihrer Durchführung sind.

Betroffene und Behandlungsteam finden zahlreiche Hilfestellungen zum Downloaden und Bestellen: Der eGuide „Diagnose Krebs und jetzt?“ gibt konkrete Tipps zum Umgang mit der Diagnose und für die nächsten Schritte. Die „Ernährungsbroschüre“ bietet Tipps und Rezepte zur richtigen Ernährung bei Krebs. Links und Hinweise zu Beratungsstellen, zahlreiche Interviews mit Experten und viele inspirierende Erfahrungsberichte runden solche Angebote ab. Checklisten für das Arztgespräch zu Themen wie der Krebsimmuntherapie bilden konkrete Brücken für eine effizientere Kommunikation mit

Ihren Patienten. Diese Handreichungen können Menschen mit Krebs und Angehörigen schon vorab mehr Zutrauen in die Therapie geben und damit eine wertvolle Unterstützung für die Kernaufgaben des Behandlungsteams sein.

### Mehr als pure Information: Raum zum Austauschen und Mut machen

• Persönlicher Austausch ist ein wesentliches Element des Konzepts „Das K Wort“. Die Social-Media-Community auf Facebook und Instagram gibt dafür den nötigen Raum, um zu lauschen oder aktiv mitzumachen. Hier ist auch der geeignete Platz, die ernstesten Themen zu enttabuisieren und lebensbejahend zu informieren. Website und Social-Media-Kanäle sprechen dabei dieselbe Sprache: alltagsnah, persönlich, informativ und visionär – immer mit dem Ziel, zu informieren und Mut zu machen. ◆

## IMPRESSUM

Sponsor:  
Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Verlag:  
Springer Medizin Verlag GmbH  
Heidelberger Platz 3 · 14197 Berlin

Geschäftsführer:  
Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

Redaktion:  
Dr. Friederike Holthausen

Leitung Corporate Publishing:  
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Unter Mitarbeit von:  
Daniel Neubacher, Oberursel  
Dr. Henrike Ottenjann, München  
Dr. Katrina Recker, Hamburg  
Dr. Silke Wedekind, Frankfurt/Main

Konzeption:  
Künkel + Lopka Werbeagentur, Heidelberg

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Februar 2021

ISSN 0943-7932

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit geprüft werden.