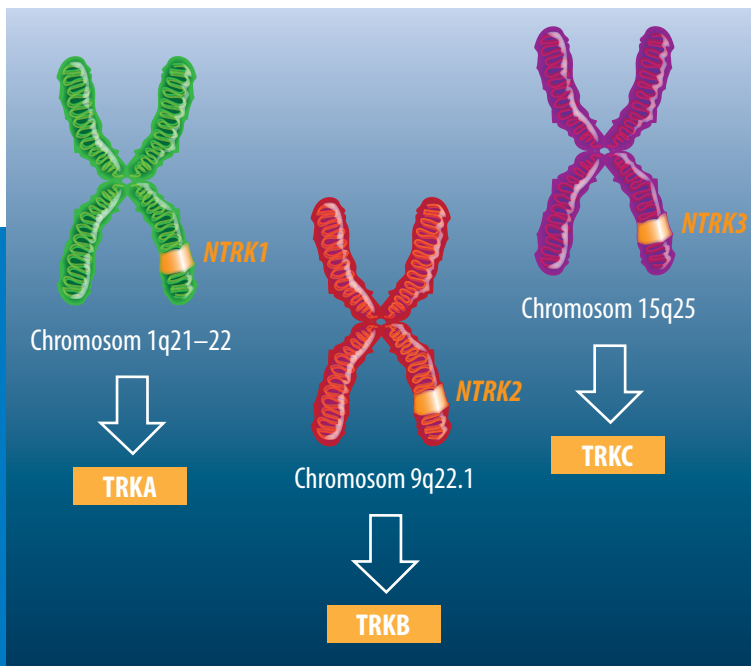


# REMISSION

3·2019



## Überblick

**Neues diagnostisches Target:  
der Biomarker NTRK**

## Einschätzung

**Neoadjuvantes Therapiekonzept für  
eine individuelle Behandlung**

## Praxis

**„Alectinib sollte keinem Patienten  
vorenthalten werden“**



# Entwicklungen in der personalisierten Medizin am Beispiel NTRK

Ein zunehmend wichtiger Bestandteil der personalisierten Medizin ist heute eine umfassende molekulare Diagnostik zur Aufdeckung gezielt behandelbarer molekularer Alterationen. Diese sind einschließlich aller klinischen Befunde eines Patienten Grundlage der optimal abgestimmten Therapieplanung im Rahmen eines (molekularen) Tumorboards (MTB).

Die Molekulardiagnostik ist bei soliden Tumoren mit zahlreichen therapeutisch relevanten genetischen Alterationen – wie z. B. beim NSCLC und beim CRC – bereits breit etabliert und unverzichtbarer Standard. Ein neuer und Histologie-unabhängiger Marker sind NTRK-Translokationen, die als onkogene Treiber der Tumorentstehung bei verschiedenen Organen wirken können. Aufgrund ihrer niedrigen Prävalenz in den meisten häufigeren Tumoren des Erwachsenenalters müssen zum einen geeignete Screeningmodelle entwickelt werden und zum anderen muss ein Bewusstsein für die Notwendigkeit der Testung im klinischen Alltag verankert werden. Dafür müssen indikationsspezifische Algorithmen etabliert und die verschiedenen Testverfahren wie IHC (Immunhistochemie), FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) und (RNA-)NGS (Next Generation Sequencing) richtig eingesetzt werden.

Die aktuelle Entwicklung macht deutlich, dass die Präzisionsdiagnostik neue Chancen eröffnet: Wir werden die Tumorbio-logie immer besser verstehen und molekular gezielte therapeutische Ansätze weiter ausbauen können. Die Herausforderung des Nachweises von NTRK-Translokationen auch bei Tumoren, die bislang nicht regelhaft molekular untersucht werden, stellt dabei einen möglichen Treiber für eine breitere Etablierung der molekularen Testung im klinischen Alltag dar.

Dr. Florian Länger,  
Oberarzt am Institut für Pathologie,  
Medizinische Hochschule Hannover

Seite 3



© Animated Healthcare | Science Photo Library

**Neues diagnostisches Target: der Biomarker NTRK**  
• Überblick

Seite 4

**„Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, unabhängig vom Tumorrest“** • Interview

Seite 5

**„Alectinib sollte keinem Patienten vorenthalten werden“**  
• Praxis

Seite 6

**Zielgerichtete Anti-HER2-Therapie: keine Frage des Alters**  
• Überblick

Seite 8



© VOISIN / PHANIE | Science Photo Library

**HER2-positives Mammakarzinom: Vorteile des s.c. applizierten Trastuzumabs nutzen**  
• Aktuelles

Seite 9

**Neoadjuvantes Therapie-konzept für eine individuelle Behandlung** • Einschätzung

Seite 10

**KAMILLA-Studie bestätigt die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin**  
• Internationale Literatur

Seite 12

**Bevacizumab und Chemotherapie nach Progression unter Anti-CDK4/6-Therapie**  
• Überblick

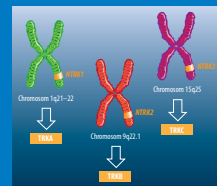
Seite 13

**Zielgerichtete Therapie bleibt eine wichtige Option**  
• Kongressbericht

Seite 14

**Hoher medizinischer Bedarf für innovative Therapien** • Überblick

TRK (Tropomyosin-Rezeptor-Kinase)-Fusionsproteine entstehen durch NTRK (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase)-Genfusionen (Grafik: © Springer Medizin Verlag GmbH Berlin 2019)



Personalisierte Medizin

# Neues diagnostisches Target: der Biomarker NTRK

**Dr. Florian Länger, Zentrum für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover**

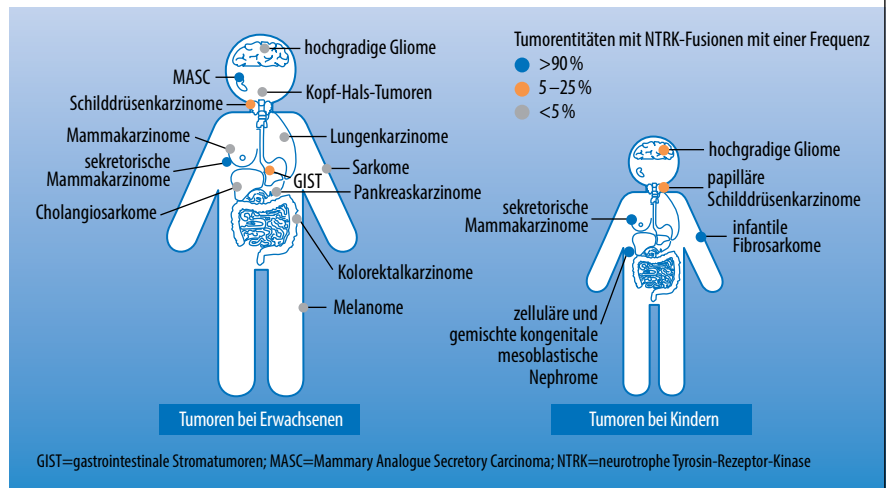
In der diagnostischen Routine spielen heutzutage auch genetische Alterationen eine Rolle, die in unterschiedlichen Indikationen als onkogene Treiber wirken können. Hierzu gehören beispielsweise NTRK (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase)-Translokationen, die in zahlreichen Krebsarten bei Erwachsenen und Kindern auftreten können und deren Nachweis sensitive und spezifische diagnostische Methoden erfordert.

Ein eindrucksvolles Beispiel für ein Karzinom, bei dem zahlreiche therapeutisch relevante genetische Alterationen bekannt sind, ist das nicht kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) [1]. Neben zahlreichen Mutationen im EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)- oder BRAF-Gen sind z.B. Translokationen im ROS1 (ROS Proto-Oncogene 1)- oder ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)-Gen bekannt. In den letzten Jahren wurden zudem die NTRK1-, NTRK2- oder NTRK3-Genfusionen detektiert, die in Folge einer abnormen Verbindung eines der drei NTRK-Gene mit einem anderen Gen entstehen können [2].

**NTRK-Genfusionen** • NTRK-Translokationen können altersunabhängig im Körper auftreten und sind nicht auf eine Zell- oder Gewebeart beschränkt. Sie treten mit unterschiedlichen Häufigkeiten zwischen <1 % und >90 % auf [2, 3]. Als onkogene Treiber sind sie für das Wachstum verschiedener maligner Tumoren verantwortlich (Abb. 1) [2–4].

**Diagnostische Verfahren** • Falls ein Next-Generation-Sequencing (NGS) des Tumors nicht zum diagnostischen Standard gehört, ist die Immunhistochemie (IHC) mit einem Pan-TRK-Antikörper ein geeignetes Screeningverfahren,

- IHC kann eine TRK-Expression detektieren, ohne jedoch Fusionen spezifisch nachweisen zu können. Eine



**Abb. 1: NTRK-Translokationen bei Erwachsenen und Kindern (nach [2–4])**

Bestätigung mit einer orthogonalen Methode ist immer erforderlich.

- FISH weist das Vorhandensein von NTRK-Translokationen nach. Die Identifikation der jeweiligen Fusionspartner ist methodenbedingt nicht möglich.
- NGS – insbesondere RNA-basiertes NGS – ermöglicht eine umfassende Detektion aller genetischen Alterationen einschließlich Translokationen. Es kann daher zum sensitiven Nachweis von NTRK-Genfusionen dienen.

**Empfehlungen zur NTRK-Testung in Anlehnung an die ESMO** • Bei Tumoren mit hoher Prävalenz sollte primär ein sequenzierendes Nachweisverfahren eingesetzt werden. Bei allen anderen Tumoren kann, falls die Tumorentität nicht regelhaft mit NGS analysiert wird

oder NGS nicht zur Verfügung steht, ein Screening mit IHC durchgeführt werden. Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität für TRK-C-Alteration des Pan-TRK-Antikörpers [5] sollte dabei ergänzend eine NTRK-3-FISH durchgeführt werden. Bei immunhistochemischem Nachweis einer TRK-Expression sollte in jedem Fall eine Bestätigung über NGS erfolgen [6].

**Literatur**

1. <https://lungcancergroup.demolekularpathologie/treibermutationen/>
2. Vaishnavi A et al., Cancer Discov 2015, 5:25–34
3. Cocco E et al., Nat Rev Clin Oncol 2018, 15:731–747
4. Amatu A et al., ESMO Open 2016, 1:e000023
5. Gatalica Z et al., Modern Pathology 2019, 32:147–153
6. Reis-Filho JS, ESMO 2018, Special Session, München, 21.10.2018



## Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

# „Erhaltungstherapie mit Bevacizumab, unabhängig vom Tumorrest“

**Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

Die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms basiert auf zwei Säulen: der möglichst kompletten operativen Entfernung des Tumors, gefolgt von einer Systemtherapie. Denn laut Frau Professor Schmalfeldt ist immer davon auszugehen, dass postoperativ noch mikroskopischer Tumorrest vorliegt. Hier hat sich die frühe und kontinuierliche Behandlung mit Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel als Behandlungsstandard etabliert. Aufgrund der hohen Wirksamkeit wird die Kombination von der S3-Leitlinie empfohlen [1].

Wie ist der Status quo in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms?

**Schmalfeldt:** Fester Standard in der Primärtherapie ist Bevacizumab, kombiniert mit Carboplatin/Paclitaxel und anschließend als Erhaltungstherapie. Der Angiogenesehemmer ermöglicht ein längeres krankheitsfreies Überleben, oft über die kritischen sechs Monate hinweg und hat somit auch große Bedeutung für die Folgetherapie. Für Patientinnen mit BRCA (BRCA1 oder BRCA2-Mutation – d.h. für 20% der Patientinnen – ist nun auch ein PARP (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase)-Inhibitor eine Option.

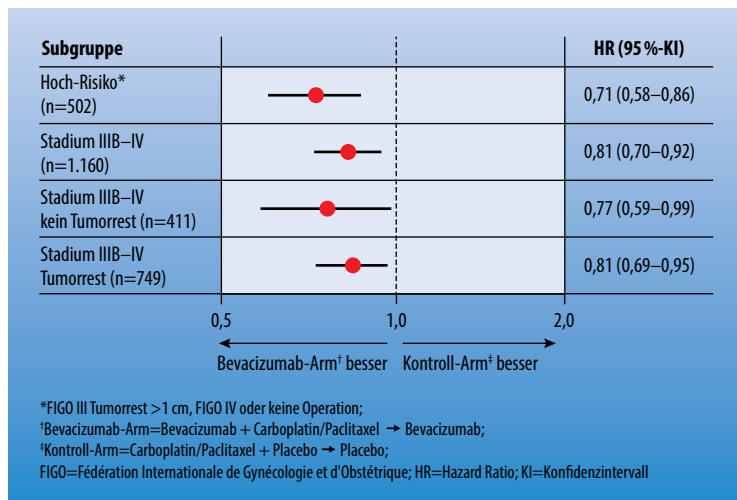
Welche Bedeutung hat die Qualität der Primäroperation für die Prognose?

**Schmalfeldt:** Die Bedeutung des operativen Eingriffs ist groß. Denn Patientinnen, die tumorfrei operiert werden können, leben im Median fünf Jahre länger als Patientinnen, bei denen Tumorrest zurückbleibt [1]. Deshalb sollte eine Patientin mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom von erfahrenen Chirurgen operiert werden.

Inwieweit beeinflusst der postoperative Tumorrest die Wahl der systemischen Therapie?

**Schmalfeldt:** Nur unwesentlich, da beide Säulen wichtig sind und beide Säulen optimal durchgeführt werden sollten. Eine unzureichende Operation kann nicht durch eine gute Systemtherapie kompensiert werden und umgekehrt. Aber auch nach optimaler Operation kann auf die Systemtherapie nicht verzichtet werden.

Aus meiner Sicht sollte immer eine systemische Therapie mit Bevacizumab und Chemotherapie eingesetzt werden, unabhängig vom Tumorrest. Denn wissenschaftliche Daten zeigen: Alle Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom profitieren von Bevacizumab, unabhängig vom postoperativen Tumorrest (Abb. 1) [2].



**Abb. 1: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom: Vorteile der systemischen Therapie mit Bevacizumab (nach [2])**



Weitere Experten-Interviews zum Einsatz von Bevacizumab beim Ovarialkarzinom: [portal.roche.de](https://portal.roche.de)

[https://www.portal.roche.de/de\\_de/products/gynaekoonkologie/avastin-oc.protected.html](https://www.portal.roche.de/de_de/products/gynaekoonkologie/avastin-oc.protected.html)

### Literatur

- S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 3.0, 2019, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/ovarialkarzinom/> (letzter Abruf: 17.06.2019)
- González MA et al., Gynecol Oncol 2019, 152:53–60

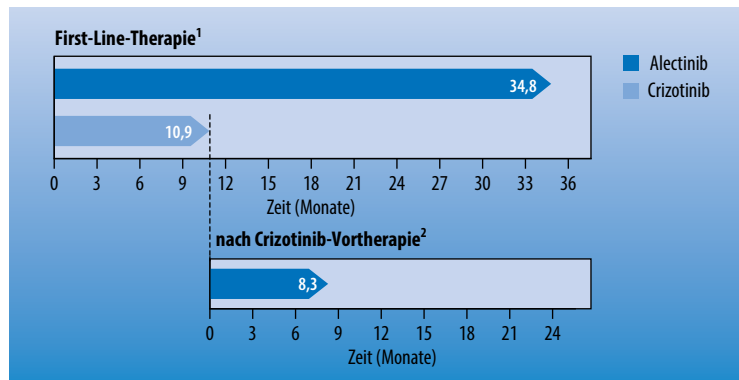
## ALK-positives nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

# „Alectinib sollte keinem Patienten vorenthalten werden“

Seit Dezember 2017 ist Alectinib (Alecensa®<sup>▼</sup>) für die First-Line-Therapie des ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zugelassen und wird aufgrund der umfangreichen Datenlage in europäischen Leitlinien als das Arzneimittel der Wahl in der First-Line-Therapie empfohlen. Prof. Dr. Wolfgang Brückl, Nürnberg, hat bereits einige Patienten mit Alectinib behandelt und ist der Meinung, dass keinem Patienten die Therapie vorenthalten werden sollte.

„Das ALK-positive NSCLC tritt mit einer Häufigkeit von 5% auf“, berichtete Brückl. Mit den mittlerweile zugelassenen ALK-Inhibitoren stehen zahlreiche Optionen einer Sequenztherapie zur Verfügung, die lange Verläufe ermöglichen. „Mit einer sinnvollen Sequenz von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) können wir diese Art von Lungenkrebs nahezu in eine chronische Erkrankung überführen.“ Die aktuellen ALK-Inhibitoren sind aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns kaum miteinander zu vergleichen. Daher sind die Behandler, so der Pneumologe, immer dankbar, wenn ein Head-to-Head-Vergleich durchgeführt wird, wie etwa in der ALEX-Studie, in welcher Alectinib mit Crizotinib direkt gegenübergestellt wurde [1].

Beim primären Endpunkt, dem medianen progressionsfreien Überleben, konnte unter Alectinib eine Verdreifachung versus dem Erstgenerations-TKI Crizotinib erreicht werden: 34,8 gegenüber 10,9 Monate (durch Prüfarzte beurteilt;  $p < 0,0001$ ; Abb. 1; [1, 2]). Beim Gesamtüberleben wurde für Alectinib der Median noch nicht erreicht. „Vermutlich ist diesbezüglich mit sehr langen Zeiträumen zu rechnen.“ Beim sekundären Endpunkt, dem Auftreten von ZNS-Metastasen, war die Differenz ebenfalls signifikant ( $p < 0,0001$ ) [1].



**Abb. 1: First-Line-Therapie: progressionsfreies Überleben (nach [1, 2])**

**First-Line-Empfehlungen** • Aufgrund dieser und anderer Ergebnisse zweier weiterer Phase-III-Studien wird Alectinib bereits in mehreren Leitlinien als neuer Standard der First-Line-Therapie von Patienten mit ALK-positivem NSCLC geführt, so etwa in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO): „Alectinib ist das Arzneimittel der Wahl in der First-Line-Therapie aufgrund der höheren Wirksamkeit gegenüber Crizotinib im direkten Vergleich und der besseren Verträglichkeit gegenüber Ceritinib im indirekten Vergleich.“ [3]

In den im Oktober 2018 aktualisierten Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird Alectinib mit dem höchsten Empfeh-

lungsgrad I,A zur Behandlung von fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC eingestuft [4]. Aufgrund der aktuellen Daten und der Leitlinien-Empfehlungen sollte die Therapie in der ersten Linie mit Alectinib begonnen werden. Man sollte sich die „beste Substanz nicht aufheben, sondern Alectinib zuerst geben, weil für die Zweit- und Drittlinie noch andere gute Präparate zur Verfügung stehen“.

### Literatur

1. Camidge DR et al., J Clin Oncol 2018, 36:#9043
2. Yang JCH et al., J Thorac Oncol 2017, 12 (S1):614
3. Griesinger F et al., Onkopedia-Leitlinie „Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)“, Stand: November 2018
4. Planchard D et al., Ann Oncology 2018, 29 (Suppl 4):iv192–iv237

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)

# Fortgeschrittenes HER2-positives Mammakarzinom

## Zielgerichtete Anti-HER2-Therapie: keine Frage des Alters

Die anti-HER2-gerichteten Therapieregime mit Pertuzumab (Perjeta®) und Trastuzumab (Herceptin®) in der First-Line, gefolgt von Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) in der Second-Line sind auch bei älteren Patienten hoch wirksam und gut verträglich. Dabei sollte das Therapiemanagement das Alter der Patientin berücksichtigen.

Für die Therapie HER2-positiver Mammakarzinome stehen hocheffektive zielgerichtete Therapieregime zur Verfügung, die das Überleben der Patienten verlängern und deren Lebensqualität verbessern. Standard in der Therapiesequenz beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom ist die Kombina-

tion aus Pertuzumab und Trastuzumab in der Erstlinie und Trastuzumab Emtansin in der Zweitlinie [1]. Mit beiden Regimen lässt sich das Gesamtüberleben signifikant verlängern [2, 3]. Da mit zunehmendem Alter die Häufigkeit von Brustkrebskrankungen [4], aber gleichzeitig auch die Lebenserwartung steigt, werden zukünftig

immer mehr ältere Patienten eine Behandlung benötigen.

**Hohe Lebenserwartung berücksichtigen** • Nicht selten wird bei älteren Patienten jenseits von 65 Jahren restriktiv über den Einsatz einer effektiven Therapie entschieden. Als Argumente gelten schwere Komorbiditäten, die Angst vor einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko oder die geringe Lebensqualität. Heute hat jedoch eine 70-jährige Frau im Mittel noch eine Lebenserwartung von 17 Jahren [5]. Die AGO Mamma (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma) spricht sich bei rüstigen älteren Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als fünf Jahren und akzeptablen Komorbiditäten für eine leitliniengerechte Behandlung mit Standardchemotherapie-Regimen aus [1].

**Auch im Alter hochwirksam** • Aufschlussreiche Daten zur First-Line-Therapie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms mit Pertuzumab und

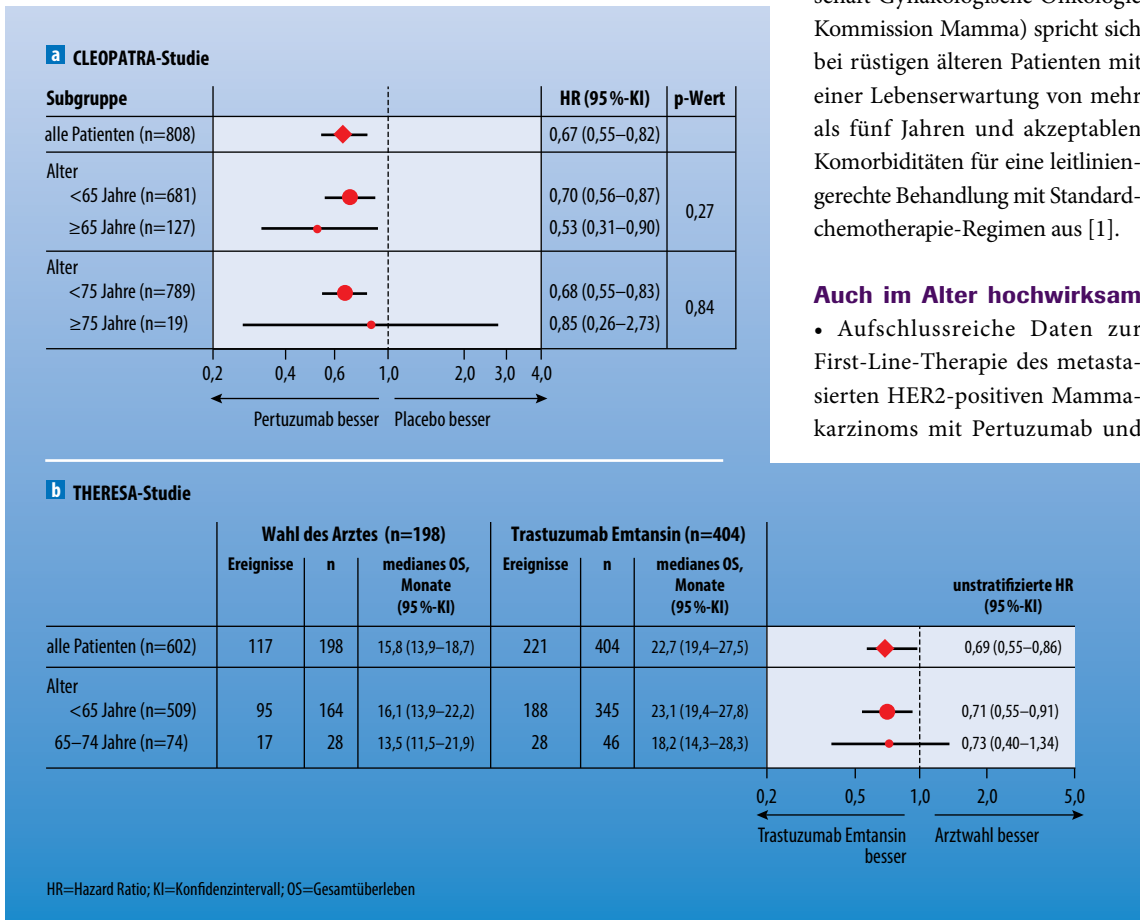


Abb. 1: Gesamtüberlebensvorteile: unabhängig vom Alter der Patienten (nach [2, 7])



Trastuzumab plus Docetaxel liefert die CLEOPATRA-Studie [2]. Gegenüber Trastuzumab plus Docetaxel verlängerte die zusätzliche Gabe von Pertuzumab das mediane Gesamtüberleben der Patienten signifikant um 15,7 Monate auf nahezu fünf Jahre (56,5 versus 40,8 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,68;  $p < 0,001$ ). Der Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens war unabhängig vom Alter [2]. Von den 808 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 127 Frauen 65 Jahre und älter (Abb. 1a).

Auch die Zweitlinientherapie mit Trastuzumab Emtansin ist hoch-effektiv, wie Daten der EMILIA-Studie zeigen. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat verlängert gegenüber Capecitabin und Lapatinib das mediane Gesamtüberleben um 5,8 Monate (30,9 versus 25,1 Monate; HR 0,68;  $p < 0,001$ ) [3]; auch ältere Patienten können profitieren [6]. Bestätigt werden diese Daten in der THERESA-Studie [7], die Trastuzumab Emtansin bei vorbehandelten Patienten in späteren Therapielinien untersuchte (Patienten <65 Jahre: HR 0,71; Patienten 65–74 Jahre: HR 0,73) (Abb. 1b).

### Auch im Alter gut verträglich •

Die Therapieregime mit Pertuzumab und Trastuzumab in der Erstlinie und Trastuzumab Emtansin in der Zweitlinie des metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms zeigen auch eine gute Verträglichkeit. In der CLEOPATRA-Studie [2] führte die zusätzliche Behandlung mit Pertuzumab nicht zu einer klinisch relevanten erhöhten Toxizität. Nebenwirkungen vom Grad 3–4 traten fast ausschließlich während der initialen Kombination mit Docetaxel auf [2]. In einer vordefinierten Subgruppenanalyse (<65 Jahre versus  $\geq 65$  Jahre) litten die älteren Patienten etwas häufiger an Diarrhöen und Müdigkeit ( $\geq$  Grad 3). Mit entsprechender Begleitmedikation lassen sich diese Begleiterscheinungen

**Tabelle 1**

CLEOPATRA-Studie: Verträglichkeit von Pertuzumab bei älteren Patienten (nach [8])		
	< 65 Jahre Pertuzumab und Trastuzumab + Docetaxel (n=346)	$\geq 65$ Jahre Pertuzumab und Trastuzumab + Docetaxel (n=61)
Anzahl der Patienten mit mindestens einer UE $\geq 3$	255 (73,7%)	47 (77,0%)
Neutropenie	174 (50,3%)	25 (41,0%)
Leukopenie	44 (12,7%)	6 (9,8%)
febrile Neutropenie	51 (14,7%)	5 (8,2%)
Diarrhoe	23 (6,6%)	9 (14,8%)
UE=unerwünschte Ereignisse		

gut handhaben. Neutropenien, Leukopenien und febrile Neutropenien ( $\geq$  Grad 3) traten bei älteren Frauen sogar seltener auf (Tabelle 1) [8]. Für Trastuzumab Emtansin belegt eine Subgruppenanalyse der Sicherheitsstudie KAMILLA die gute Verträglichkeit unabhängig vom Alter des Patienten [9].

### Therapiemanagement bei Älteren •

Besonders bei älteren Patienten sollten die persönliche Lebenssituation und Wünsche für die Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Vor Therapiebeginn ist ein geriatrisches Assessment empfehlenswert. Das weitere Prozedere richtet sich nach dem Therapieregime:

- In der First-Line mit Pertuzumab, und Trastuzumab plus Docetaxel sollte Docetaxel anfangs niedrig dosiert ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) und gegebenenfalls eskaliert werden. Diese Strategie ist der initial eskalierten Therapie mit dem Risiko eines Therapieabbruchs vorzuziehen. Bei Unverträglichkeit kann die Chemotherapie abgesetzt und die Behandlung mit Pertuzumab und Trastuzumab fortgeführt werden.
- In der Second-Line kann die Dosis von Trastuzumab Emtansin bei auftretenden Nebenwirkungen reduziert werden. Die Fachinformation gibt konkrete Empfehlungen zur Dosisanpassung, u. a. bei Thrombozytopenie und erhöhten Transaminasenwerten [10].

Auch bei älteren Patienten wird die Therapie bis zur Progression fortgeführt, es sei denn, eine inakzeptable Toxizität zwingt zum Therapieabbruch/-wechsel.

Fazit: Die Therapieregime mit Pertuzumab und Trastuzumab sowie Trastuzumab Emtansin sind – unabhängig vom Alter – Standard in der Therapie der Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom. ■

### Literatur

1. AGO Kommission Mamma: Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs, Empfehlungen 2019, www.ago-online.de (letzter Abruf: Mai 2019)
2. Swain S et al., N Engl J Med 2015, 372:724–734
3. Verma S et al., N Engl J Med 2012, 367:1783–1791
4. Krebs in Deutschland für 2013/2014; Robert Koch-Institut 2017
5. Statistisches Bundesamt Deutschland, Sterbetafel 2013/2015, destatis.de, Wiesbaden 2016
6. Dieras V et al., Lancet Oncol 2017, 18:732–742
7. Krop IE et al., Lancet Oncol 2017, 18:743–754
8. Miles D et al., Breast Cancer Res Treat 2013, 142:89–99
9. Barrios CH et al., ASCO 2015, #603
10. Fachinformation Kadcyla®, Stand: September 2018

Expertentreffen „Fokus Herceptin SC“, Köln, 11.05.2019

## HER2-positives Mammakarzinom: Vorteile des s. c. applizierten Trastuzumabs nutzen

Trastuzumab (Herceptin®) ist für Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom die Standardtherapie. Seit 2013 steht der Antikörper nicht nur für die intravenöse, sondern auch für die subkutane Applikation zur Verfügung. Für welche Patientin ist die Therapie geeignet? Welche Vorteile bietet subkutan appliziertes Trastuzumab? Diese und weitere Fragen wurden im Rahmen des Expertentreffens diskutiert.

An der subkutanen Applikation von Trastuzumab schätzen Patientinnen und medizinisches Fachpersonal vor allem die Zeitersparnis. Der monoklonale Antikörper kann in weniger als fünf Minuten subkutan appliziert werden, während für die Infusion etwa 30–90 Minuten eingeplant werden müssen. Diese erheblich kürzere Zeit bewerten besonders jüngere Frauen, die berufstätig sind und/oder Kinder haben, positiv, so die Experten.

sion (pCR), zu ereignisfreiem Überleben (EFS) und zum Gesamtüberleben (OS). Die finalen Ergebnisse mit einem Follow-up über sechs Jahre belegen für beide Applikationsformen ein ähnlich hohes EFS und OS. Auch das Sicherheitsprofil sei vergleichbar [2].

**Fixdosis unabhängig vom Körpergewicht** • Neben der Zeitersparnis ist für das medizinische Fachpersonal, das in der PrefHer-Studie zu 77 % die subkutane Applikation vorzog (Abb. 1) [3], die Fixdosis ein wesentlicher Vorteil. Die subkutane Applikationsform wird in einer Fixdosis von 600 mg/5 ml unabhängig vom Körpergewicht gegeben. Eine Loading-Dose entfällt. Eine fehlerhafte Berechnung der individuellen Dosis wird verhindert. Auch Gewichtsveränderungen, die im Krankheitsverlauf auftreten, sind bei der Fixdosis irrelevant, führten die Experten an.

Das medizinische Fachpersonal schätze auch die logistischen Vorteile. Das Handling sei besser, die Bereitstellung kurzfristiger möglich und das zubereitete Medikament könne in der Praxis gelagert werden. Deshalb sei es auch unproblematischer, wenn eine Patientin kurzfristig absagt, da die Fixdosis auch für die nächste Patientin geeignet sei.

Auch über Patientengruppen, für die eine s.c. Injektion weniger in Frage kommt, wurde diskutiert: Nicht geeignet ist die subkutane Gabe bei antikoagulierten Patientinnen, da sie durch die Therapie Hämatome entwickeln kön-

nen. Auch für Frauen ohne Fettpolster am Oberschenkel kann die subkutane Applikation problematisch sein.

**Patientenpräferenz** • Wenn es um die Auswahl einer Applikationsform geht, ist auch der Wunsch der Patientin ausschlaggebend. Denn die Daten zur Patientenpräferenz aus der PrefHer-Studie zeigten: Knapp 90 % der Patientinnen präferieren die subkutane Applikation [3]. Die Gründe waren neben der Zeitersparnis die einfache Applikation, die Schmerzreduktion oder Probleme bei intravenöser Gabe.

Von den Vorteilen von Trastuzumab s.c. können auch Frauen profitieren, die mit einer doppelten HER2-Antikörperblockade behandelt werden. Denn seit einem Jahr ist die Kombination von s.c. appliziertem Trastuzumab mit Pertuzumab (Perjeta®) zugelassen [4].

**Fazit** • Die Verfügbarkeit von Trastuzumab s.c. erlaubt es dem Arzt, der Patientin mit HER2-positivem Mammakarzinom eine einfache und schnelle Therapie anzubieten und dabei gleichzeitig das Pflegepersonal zu entlasten und Fehlerquellen zu reduzieren. ◆

### Literatur

1. Ismael G et al., Lancet Oncol 2012, 13:869–878
2. Jackisch C et al., JAMA Oncol 2019, 5(5):e190339
3. Pivot X et al., Ann Oncol 2014, 25:1979–1987
4. Fachinformation Perjeta®, Stand: März 2019

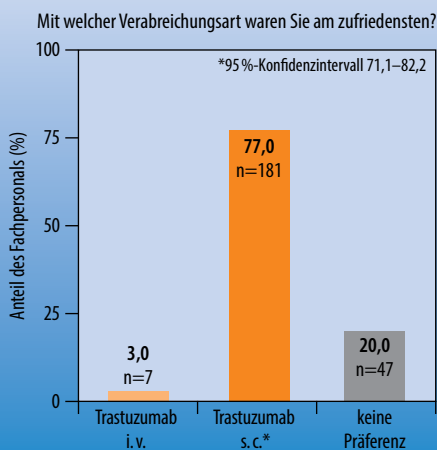


Abb. 1: Studie PrefHer: Präferenz des Fachpersonals (nach [3])

**Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar** • Dass beide Applikationsformen vergleichbar wirksam und sicher sind, zeigte PD Dr. Oliver Hoffmann, Universitätsklinikum Essen, anhand der Daten der HannaH-Studie [1]. Ausgewertet wurden die Daten zur Pharmakokinetik, zur pathologischen Komplettremis-



## Frühes HER2-positives Mammakarzinom

# Neoadjuvantes Therapiekonzept für eine individuelle Behandlung

Besteht bei Patienten mit frühem Mammakarzinom eine Chemotherapie-Indikation, empfehlen die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO Mamma) [1] und die S3-Leitlinie [2] ein neoadjuvantes Therapiekonzept. Dieses bietet den Vorteil, in Abhängigkeit vom Therapieansprechen die weitere Behandlung individuell anpassen zu können.

**Ziel** einer neoadjuvanten Systemtherapie ist es, eine pathologische Komplettremission in Brust und Axilla (pCR: ypT0/is ypN0) zu erreichen, da diese Patienten eine bessere Langzeitprognose haben als jene ohne pCR [1]. Beim HER2-positiven Mammakarzinom ist diese Korrelation besonders deutlich [3]. Eine wichtige Therapieoption für Patienten mit frühem, HER2-positivem Mammakarzinom ist die doppelte Antikörper-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab (Perjeta® und Herceptin®), da diese die Chance auf das Erreichen einer pCR deutlich erhöht [4, 5].

**Erhöhtes Rezidivrisiko bei HER2-Positivität** • Die doppelte Antikörper-Blockade ist neoadjuvant speziell bei erhöhtem Rückfallrisiko indiziert. Dieses ist bei Nachweis einer HER2-Positivität per se gegeben, so PD Dr. Marc Thill, Frankfurt/Main [6]. Dies verdeutlicht auch die Bewertung der AGO Mamma [1], die für den neoadjuvanten Einsatz von Pertuzumab und Trastuzumab plus Chemotherapie beim HER2-positiven Mammakarzinom für Patienten mit hohem Rezidivrisiko eine Doppelplus-Empfehlung vergibt.

**Pertuzumab verdoppelt pCR-Rate** • Die AGO-Empfehlung basiert auf den Daten der zulassungsrelevanten Studien NeoSphere [4] und TRYPHAENA [5]: In der NeoSphere-Studie konnte durch die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab und Docetaxel (versus Trastuzumab alleine und Docetaxel) fast eine

Verdopplung der pCR-Rate in Brust und Axilla (ypT0/is ypN0: 39,3% versus 21,5%) erreicht werden [4]. In der TRYPHAENA-Studie wurde Pertuzumab und Trastuzumab mit einer Anthrazyklin-/Taxan- oder Platin-basierten Chemotherapie kombiniert. Die pCR-Rate wurde hier auf bis zu mehr als 60% (54,7% bis 63,6%) erhöht [5]. Die Langzeitdaten beider Studien bestätigen eine gute Verträglichkeit und hohe Sicherheit der doppelten Antikörper-Blockade [7, 8]. Nach fünf Jahren waren in der explorativen Analyse der NeoSphere-Studie mehr Patienten mit pCR krankheitsfrei als Nicht-pCR-Patienten (Hazard Ratio [HR] 0,54) [7].

**pCR-Patienten postneoadjuvant weiterbehandeln** • Postoperativ empfiehlt die AGO Mamma, pCR-Patienten mit Lymphknotenbefall (N+) oder negativem Hormonrezeptor (HR-) Status mit Pertuzumab und Trastuzumab weiter zu behandeln und die Therapie auf insgesamt 18 Zyklen zu komplettieren [1]. Die Empfehlung für die Gabe von 18 Zyklen besteht unabhängig vom Zeitpunkt der Operation [1].

Der adjuvante Einsatz von Pertuzumab und Trastuzumab wird durch die Phase-III-Studie APHINITY [9] untermauert: Hier hatte die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab gegenüber Trastuzumab alleine das Rezidivrisiko primär operierter Patienten mit nodal-positiver oder HR-negativer Erkrankung nach drei Jahren um nahezu 25% reduziert (N+: HR 0,77; p=0,02; HR-: HR 0,76; p=0,08) [9].



PD Dr. Marc Thill,  
Agaplesion Markus  
Krankenhaus,  
Frankfurt/Main

*„Unter neoadjuvanter Therapie sehen wir anhand der Tumorschrumpfung, wie wirksam die eingesetzte Systemtherapie ist, und wir können die Weiterbehandlung an die individuelle Situation anpassen. Diese ‚In-vivo‘-Sensitivitätstestung ist beim HER2-positiven Mammakarzinom – aufgrund der guten Datenlage und der verschiedenen Optionen der anti-HER2-gerichteten Therapie – ein ganz entscheidender prognostischer Vorteil, den wir für die weitere Behandlung nutzen sollten – sei es für eine Eskalation oder auch De-Eskalation der Behandlung bzw. für einen Therapiewechsel. Die ‚In-vivo‘-Sensitivitätstestung ist auch ein Surrogatmarker für das Ansprechen potenzieller Mikrometastasen und zirkulierender Tumorzellen. Um die Heilungschance unserer Patienten zu wahren, müssen wir diese ebenfalls zerstören. Auch deshalb sollte die Behandlung neoadjuvant mit der effektivsten Therapieoption starten.“*

## Literatur

1. www.ago-online.de (letzter Abruf: Mai 2019)
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie „Mammakarzinom“, September 2018; AWMF-Registernummer 032-045OL
3. Cortazar P et al., Lancet 2014, 384:164–172
4. Gianni L et al., Lancet Oncol 2012, 13:25–32
5. Schneeweiss A et al., Ann Oncol 2013, 24:2278–2284
6. Fachinformation Perjeta®, Stand: März 2019
7. Gianni L et al., Lancet Oncol 2016, 17:791–800
8. Schneeweiss A et al., Eur J Cancer 2018, 89:27–35
9. von Minckwitz G et al., N Engl J Med 2017, 377:122–131

## Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

# KAMILLA-Studie bestätigt die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin

Beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom gilt Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) in der Second-Line als Mittel der ersten Wahl. Dies basiert auf den Daten der Zulassungsstudie EMILIA, die eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um nahezu ein halbes Jahr gegenüber Capecitabin/Lapatinib gezeigt hat [1]. Die Ergebnisse der im Jahr 2019 vollpublizierten einarmigen Sicherheitsstudie KAMILLA bestätigen die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin [2].

Die KAMILLA-Studie ist eine offene einarmige Phase-IIIb-Studie, in die mehr als 2.000 Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom eingeschlossen wurden. Die Patientinnen hatten mindestens eine vorherige HER2-gerichtete Therapie und Chemotherapie (jeweils alleine oder in Kombination) erhalten und eine Progression der metastasierten Erkrankung oder ein Frührezidiv nach adjuvanter Therapie erlitten.

die Studie die Situation im Praxisalltag besser abbildet.

Die Studienteilnehmerinnen wurden mit 3,6 mg/kg KG Trastuzumab Emtansin alle drei Wochen bis zur Progression der Erkrankung oder einer nicht tolerablen Toxizität behandelt. Zusätzlich bestand die Möglichkeit zur Dosisreduktion [3]. Primäres Studienziel war der Nachweis der Sicherheit von Trastuzumab Emtansin in dieser Indikation. Als primärer Endpunkt wurde daher die

sion [PR] plus Krankheitsstabilisierung [SD] über mindestens 6 Monate).

**Hoher Evidenzgrad in puncto Wirksamkeit** • Die KAMILLA-Studie bestätigt die bereits in der Zulassungsstudie dokumentierte gute Wirksamkeit von Trastuzumab Emtansin [2]. Die Patientinnen lebten im Median 6,9 Monate ohne Progress (95%-Konfidenzintervall [KI] 6,0–7,6) und das Gesamtüberleben betrug im Median 27,2 Monate (95%-KI 25,5–28,7). Trastuzumab Emtansin war damit vergleichbar wirksam wie in den Studien EMILIA und THERESA [1, 4].

In der KAMILLA-Studie hatten 66% der Patientinnen bereits  $\geq 2$  Vortherapien erhalten. Die Resultate zeigen, dass sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben umso länger waren, je früher der Einsatz von Trastuzumab Emtansin erfolgte. Das unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen Therapie in der Second-Line, wie sie auch in den Leitlinien empfohlen wird (Tabelle 1) [5–7].

**Gut wirksam auch bei ZNS-Metastasen** • Etwa jede fünfte Studienteilnehmerin (n=399) wies beim Studieneinschluss bereits asymptomatische oder nach Bestrahlung stabile ZNS-Metastasen auf. Im Rahmen einer Interimsanalyse der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab Emtansin speziell in diesem Patientenkollektiv analysiert [8].

Tabelle 1

Leitlinien-Empfehlungen für den Second-Line-Einsatz von Trastuzumab Emtansin (nach [5–7])		
AGO	ASCO	S3-Leitlinie
höchster Empfehlungsgrad*: ++	höchster Empfehlungsgrad: strong	einzige empfohlene Therapie**
AGO=Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; ASCO=American Society of Clinical Oncology * Der höchste Empfehlungsgrad wurde nur für Trastuzumab Emtansin vergeben ** Bei einem metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom sollte in der Zweitlinie eine Therapie mit Trastuzumab Emtansin eingesetzt werden (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1b)		

Die KAMILLA-Studie umfasst die bisher größte Kohorte von Patientinnen, die mit Trastuzumab Emtansin behandelt wurde. Es gab außerdem einen vergleichsweise hohen Anteil an älteren Frauen über 65 Jahren und auch an Patientinnen mit asymptomatischen ZNS-Metastasen. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren damit im Vergleich zu randomisierten Studien relativ weit gefasst, sodass

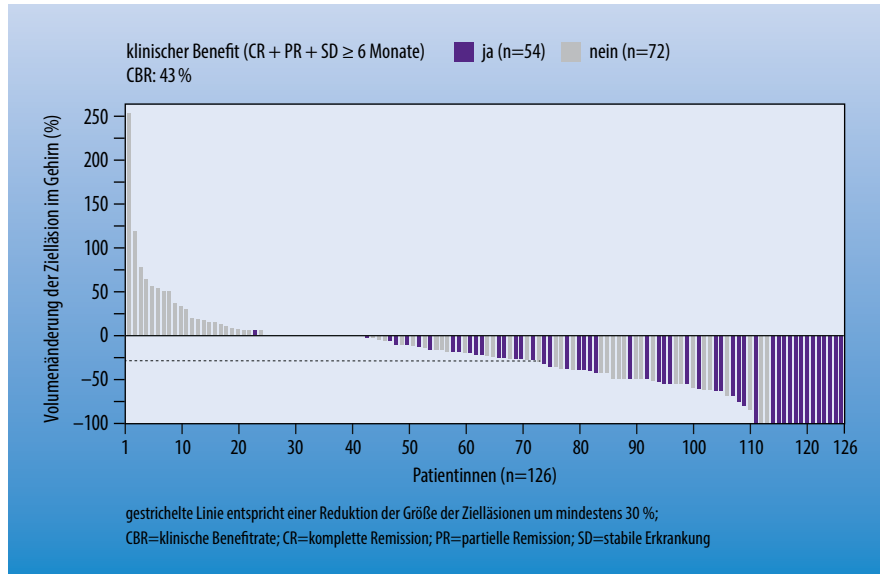
Rate unerwünschter Ereignisse (UE)  $\geq$  Grad 3 sowie aller UE  $\geq$  Grad 3 im Zusammenhang mit der Gabe von Trastuzumab Emtansin definiert. Sekundäre Endpunkte waren die Wirksamkeit, gemessen am progressionsfreien Überleben, dem Gesamtüberleben sowie der Ansprechrate und der klinischen Benefitrate (CBR: komplette Remission [CR] plus partielle Remission

Bei jeder dritten Patientin (n=126) waren die ZNS-Metastasen messbar und als Zielläsionen definiert, sodass daran das Ansprechen auf die Therapie bewertet werden konnte. Bei zwei von drei dieser Patientinnen wurde unter der Therapie mit Trastuzumab Emtansin eine Verkleinerung der Zielläsionen im Gehirn gezeigt. Bei 54 der 126 Frauen konnte ein komplettes oder partielles Ansprechen bzw. eine Stabilisierung der Gesamterkrankung über mindestens 6 Monate erreicht werden. Die CBR lag damit bei 43 % (Abb. 1). Bei ebenfalls 43 % lag der Anteil der Patientinnen, bei denen sich die Größe der Zielläsionen um mindestens 30 % reduzierte (Abb. 1). Unerwünschte Ereignisse traten bei Patientinnen mit und ohne ZNS-Metastasen in vergleichbarer Häufigkeit auf.

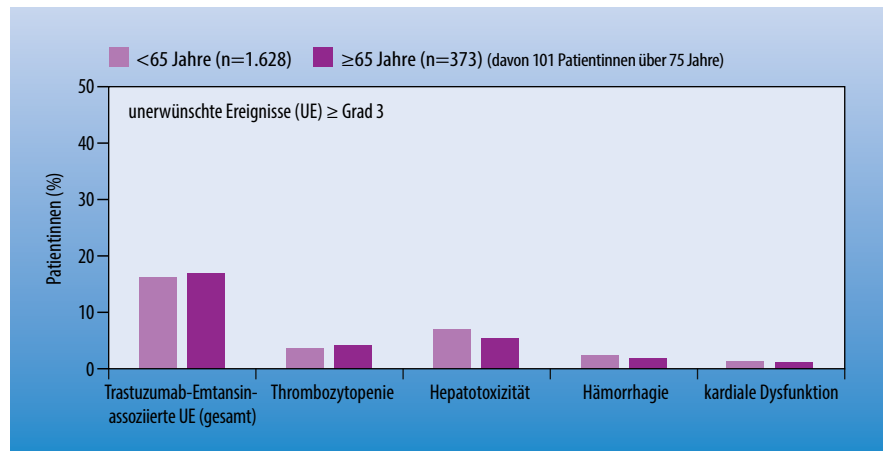
**Sicher und gut verträglich – unabhängig vom Alter** • Neben der Wirksamkeit wurde in der KAMILLA-Studie auch die gute Verträglichkeit von Trastuzumab Emtansin bestätigt. Unerwünschte Ereignisse  $\geq$  Grad 3 traten bei 37,5 % (n=751) der Patientinnen auf. Das entspricht in etwa der Nebenwirkungsrate, wie sie auch in anderen Studien beobachtet wurde (EMILIA-Studie: 40,8 %; THERESA-Studie: 40,0 %). Es traten in der KAMILLA-Studie keine neuen oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse auf.

Zudem liefert eine Subgruppenanalyse der KAMILLA-Studie Daten zur Sicherheit von Trastuzumab Emtansin bei älteren Patientinnen [9]. In die Studie eingeschlossen waren insgesamt 373 Frauen im Alter von 65 Jahren und älter; davon waren 101 Frauen  $\geq 75$  Jahre alt.

Auch in dieser Subpopulation erwies sich Trastuzumab Emtansin als sicher und gut verträglich: Die Inzidenz von UE  $\geq$  Grad 3 im Zusammenhang mit der Gabe von Trastuzumab Emtansin war bei älteren und jüngeren Frauen vergleichbar (<65 Jahre: 16,1 %;  $\geq 65$  Jahre: 16,6 %; Abb. 2). Auch die Art



**Abb. 1: Interimsanalyse der KAMILLA-Studie: Verkleinerung der messbaren Zielläsionen bei Patientinnen mit ZNS-Metastasen (nach [8])**



**Abb. 2: Subgruppenanalyse der KAMILLA-Studie: ausgewählte UE, die mit Trastuzumab Emtansin assoziiert werden (Thrombozytopenie, Hepatotoxizität und Hämorrhagie) oder mit Trastuzumab assoziiert waren (kardiale Dysfunktion, einschließlich Verringerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion) (nach [9])**

der UE war in beiden Altersgruppen ähnlich; es wurden keine neuen oder

unerwarteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten dokumentiert. ●

#### Literatur

1. Verma S et al., N Engl J Med 2012, 367:1783–1789
2. Montemurro F et al., Eur J Cancer 2019, 109:92–102
3. Fachinformation Kadcyla®, Stand: September 2018
4. Krop IE et al., Lancet Oncol 2017, 18:743–754
5. AGO Kommission Mamma; Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs; Empfehlungen 2019; www.ago-online.de (letzter Abruf: Mai 2019)
6. Giordano SH et al., ASCO Clinical Practice Guideline Update, J Clin Oncol 2018, 36:2736–2740
7. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Dezember 2017, AWMF-Registernr. 032-45OL
8. Montemurro F et al., SABCS 2016, Poster P1-12-10
9. Barrios CH et al., ASCO 2015, Abstract 603

# Metastasiertes HR-positives HER2-negatives Mammakarzinom Bevacizumab und Chemotherapie nach Progression unter Anti-CDK4/6-Therapie

Die konsistenten Daten klinischer Studien [1–5] sowie die insgesamt breite Evidenzlage sprechen für den Einsatz von Bevacizumab (Avastin®) plus Chemotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem HR (Hormonrezeptor)-positivem HER2-negativem Mammakarzinom. Auch für Patientinnen mit einer Progression unter einer CDK(Cyclin Dependent Kinases)4/6-Inhibition ist Bevacizumab eine Option.

CDK4/6-Inhibitoren sind, in Kombination mit einer antihormonellen Therapie, seit etwas mehr als zwei Jahren zugelassen. Inzwischen zeigen jedoch erste Patientinnen eine Resistenz und eine Krankheitsprogression. In dieser Situation sprechen die hohen Erfolgsquoten hinsichtlich des Therapieansprechens (Abb. 1) und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für einen Einsatz der Kombination aus Bevacizumab und Chemotherapie [1–5], so Prof. Dr. Tjoun-Won Park-Simon, Hannover. Dies gilt insbesondere für Patientinnen mit symptomatischer Erkrankung und hohem Behandlungsdruck.

Die Gabe des Angiogenesehemmers Bevacizumab bis zur Progression wird auch nach Beendigung der Chemo-

therapie für eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens empfohlen ( $p < 0,0001$ ) [6]. In einer multizentrischen, retrospektiven Real-World-Studie konnte sogar ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben nachgewiesen werden [7].

**Kriterien für die Therapieentscheidung** • Wichtig für die Therapiewahl nach Progression unter einer CDK4/6-Inhibition sind die Antworten auf folgende Fragen:

- Wie lange wurde die antihormonelle Therapie gegeben?
- Wie lange war der CDK4/6-Inhibitor wirksam?
- Liegt Behandlungsdruck vor?
- Was wünscht die Patientin?

Die weitere Therapie sollte anschließend individuell mit der Patientin besprochen und geplant werden.

**First-Line-Chemotherapie und Bevacizumab** • Sowohl Park-Simon als auch PD Dr. Oliver Hoffmann, Essen, sind sich einig, dass eine Chemotherapie – sowohl Paclitaxel als auch Capecitabin – nicht an Stellenwert verloren hat, sondern im Gegenteil nach wie vor in der First-Line gesetzt ist. Laut Hoffmann wird eine erstmalig in der metastasierten Situation verabreichte Chemotherapie idealerweise mit Bevacizumab kombiniert, da man der Patientin sonst eine wertvolle Therapieoption vorenthält. ◆

Ausführliche Informationen: Interview mit Prof. Dr. Tjoun-Won Park-Simon, Bereichsleiterin für Gynäkologische Onkologie der Frauenklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, sowie PD Dr. Oliver Hoffmann, Leiter der Oberarzt im Brustzentrum Essen I am Westdeutschen Tumorzentrum der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Universitätsklinikum Essen.



<https://www.portal.roche.de/products/gynaekoonkologie/avastin-bc/experteninterviews.protected.html>

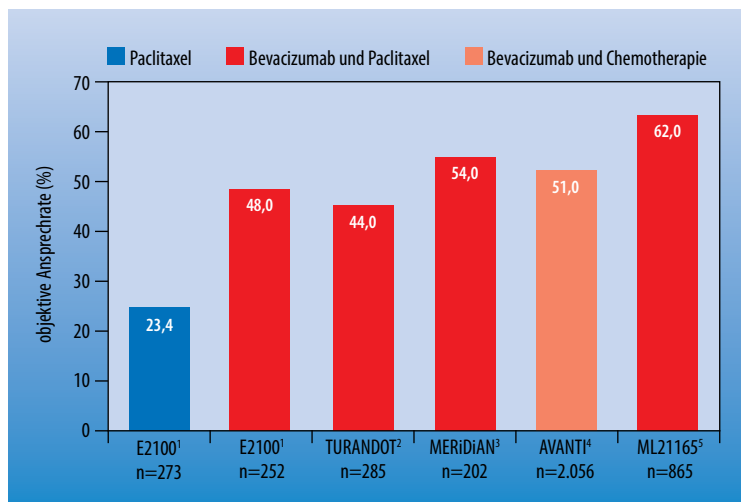


Abb. 1: HER2-negatives Mammakarzinom: objektive Ansprechrate in verschiedenen Studien (nach [1–5])

## Literatur

1. Gray R et al., J Clin Oncol 2009, 27:4966–4972
2. Lang I et al., Lancet Oncol 2013, 14:125–133
3. Miles D et al., Eur J Cancer 2015, 51 (Suppl s 3):S287, Abstract #1866
4. Müller V et al., SABCS 2017, Poster P1–11–01
5. Schneeweiss A et al., Anticancer Res 2016, 36:967–974
6. Fachinformation Avastin®, Stand: April 2019
7. Gamucci T et al., Cell Physiol 2017, 232:1571–1578

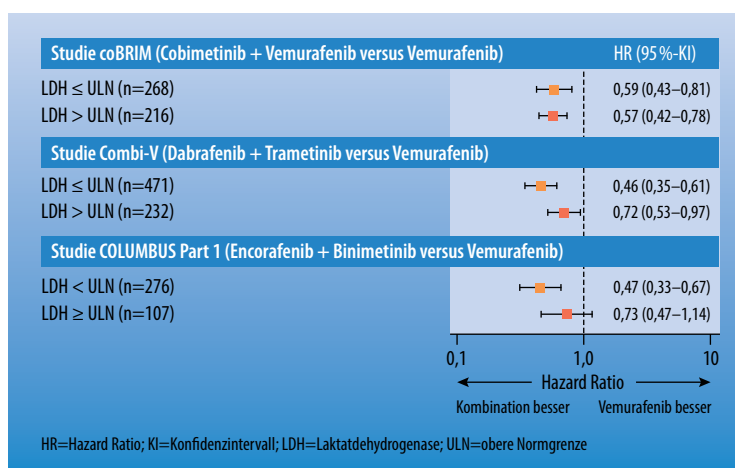
9th European Post-Chicago Melanoma Meeting, München, 20./21.06.2019

## Zielgerichtete Therapie bleibt eine wichtige Option

Auch in Zeiten der Immuntherapie bleiben die zielgerichteten Substanzen eine wichtige Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Zielgerichtete Kombinationstherapien, wie z. B. die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor, sind eine wirksame Therapie und potentielle Kombinationspartner für die Immuntherapie.

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom habe sich in den letzten Jahren dank zielgerichteter Substanzen und der Immun-Checkpoint-Inhibitoren deutlich verbessert, erläuterte Prof. Dr. Paolo A. Ascierto, Nationales Tumorzentrum, Neapel, Italien. Als eine wichtige Perspektive sieht Ascierto die Kombinationstherapie aus Checkpoint-Blockade und zielgerichteter Therapie an, die sich derzeit in der klinischen Prüfung befindet. Mit der Immuntherapie lassen sich ihm zufolge langanhaltende Remissionen erzielen, aber nach wie vor spreche nur ein Teil der Patienten auf die Behandlung an. Hier erhoffe man sich Vorteile durch den Einsatz zielgerichteter Substanzen. Speziell für die Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor gebe es Hinweise auf immunmodulierende Effekte im Mikromilieu des Tumors.

**PFS-Verlängerung durch BRAF-/MEK-Inhibition** • Beim BRAF<sup>V600</sup>-mutierten fortgeschrittenen – nicht resezierbaren oder metastasierten – Melanom hat die Kombination BRAF-/MEK-Inhibitor eine gute Wirksamkeit. In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie coBRIM wurde die Kombination mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib (Cotellic<sup>®</sup>) und dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf<sup>®</sup>) mit der alleinigen Vemurafenib-Gabe verglichen [1]. Die Kombination verlängerte das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der Patienten auf 12,3 Monate (versus 7,2 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,58).



**Abb. 1: Progressionsfreies Überleben in drei randomisierten Phase-III-Studien (nach [1, 3, 4])**

**PFS-Vorteil unabhängig vom LDH-Status** • Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass der PFS-Vorteil u. a. unabhängig vom Laktatdehydrogenase (LDH)-Status bei Therapiebeginn ist. Patienten mit erhöhtem LDH-Wert erreichten unter der Kombination eine relative Reduktion des Progressionsrisikos um 43% (HR 0,57), die der von Patienten mit physiologischem LDH-Wert vergleichbar war (41%; HR 0,59) [2].

Dieses Ergebnis ist von Bedeutung, da ein erhöhter LDH-Wert ein prognostisch ungünstiger Faktor ist und bei Patienten mit metastasiertem BRAF<sup>V600</sup>-mutiertem Melanom mit etwa 40% besonders häufig vorliegt [1]. Daten zum indirekten Vergleich verschiedener zugelassener BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen zeigen zudem, dass Patienten mit erhöhtem LDH-Wert von der Kombination Cobimetinib/Vemurafenib einen grö-

ßeren PFS-Vorteil erreichen können als mit anderen BRAF-/MEK-Kombinationen (Abb. 1) [2].

### Fazit für den klinischen Alltag

• Die Kombination Cobimetinib/Vemurafenib ist eine wirksame Therapie für Patienten mit BRAF<sup>V600</sup>-mutiertem fortgeschrittenem Melanom – unabhängig vom prätherapeutischen LDH-Status. In klinischen Studien wird der Stellenwert der BRAF-/MEK-Inhibition als Kombinationspartner der Immuntherapie geprüft. ●

### Literatur

1. Ascierto PA et al., Lancet Oncol 2016, 17:1248–1260
2. Schilling B et al., EADO 2018, Abstract ea-do1800230
3. Robert C et al., N Engl J Med 2015, 372:30–39
4. Dummer R et al., Lancet Oncol 2018, 19:603–615



## Hepatozelluläres Karzinom

# Hoher medizinischer Bedarf für innovative Therapien

Für die Therapie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) besteht auch nach jahrelanger Forschung ein hoher medizinischer Bedarf. Vergleichbar ist dies mit der Situation beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) vor etwa 15 Jahren. Ein Meilenstein war damals die Einführung des Therapieprinzips der Anti-Angiogenese. Derzeit werden neue Behandlungsansätze des HCC erforscht. Dabei kommen Kombinationen aus Immuntherapie und Angiogenesehemmern zum Einsatz.

An einem hepatozellulären Karzinom (HCC) erkranken in Deutschland jährlich etwa 5.700 Menschen neu [1]. Die häufigsten Risikofaktoren sind eine chronische Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion sowie Alkoholkonsum [2]. Männer sind viermal häufiger betroffen als Frauen (Abb. 1) [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 74 Jahren und für Männer bei 71 Jahren.

**Bevacizumab: First-Line-Standard beim mCRC** • Die Einführung von Sorafenib als aktueller First-Line-Therapiestandard beim HCC liegt mehr als zehn Jahre zurück, seither gab es nur geringe therapeutische Fortschritte. Einen vergleichbaren Bedarf nach innovativen Lösungen gab es vor etwa 15 Jahren auch beim mCRC. Die Kombination des Angiogenesehem-

mers Bevacizumab mit Chemotherapie hat das Outcome für viele Patienten maßgeblich verbessert [3, 4] und dadurch auch die Therapielandschaft und die Möglichkeiten für Sequenztherapien grundlegend verändert.

Bevacizumab ist auf Basis der Ergebnisse klinischer Studien für die Therapie mehrerer Tumorentitäten zugelassen [5]. Aktuell werden verschiedene Kombinationsbehandlungen mit Angiogenesehemmern und Immuntherapien, wie dem Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq<sup>®</sup> ▼), erforscht [5–9].

**Atezolizumab: Aktuelle Zulassungen** • Bereits seit Ende September 2017 ist Atezolizumab in der Europäischen Union sowohl für vorbehandelte Patienten mit NSCLC als auch

beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom für Cisplatin-ungeeignete Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  auf Immunzellen im Tumor und für Platin-vortherapierte Patienten unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen [10].

Im März 2019 folgte die Zulassungserweiterung für die Kombination mit Bevacizumab plus Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel) zur First-Line-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit nichtplatteneithelialer Histologie. Diese Kombination aus Bevacizumab und Atezolizumab wird aktuell für weitere Indikationen, wie erwähnt auch dem HCC, in verschiedenen Studien untersucht. ◆

### Literatur

1. Schönfeld I, Kraywinkel K, Onkologe 2018, 24:653–658
2. Bruix J, Sherman M, Hepatology 2011, 53:1020–1022
3. Fachinformation Avastin<sup>®</sup>, Stand: April 2019
4. Giantonio BJ et al., J Clin Oncol 2007, 25:1539–1544
5. Chen DS, Mellman I, Immunity 2013, 39:1–10
6. Chen DS, Mellman I, Nature 2017, 541:321–330
7. Kim JM, Chen DS, Ann Oncol 2016, 27:1492–1504
8. Oyama T et al., J Immunol 1998, 160:1224–1232
9. Wallin JJ et al., Nat Commun 2016, 7:12624
10. Fachinformation Tecentriq<sup>®</sup>, Stand: Juli 2019

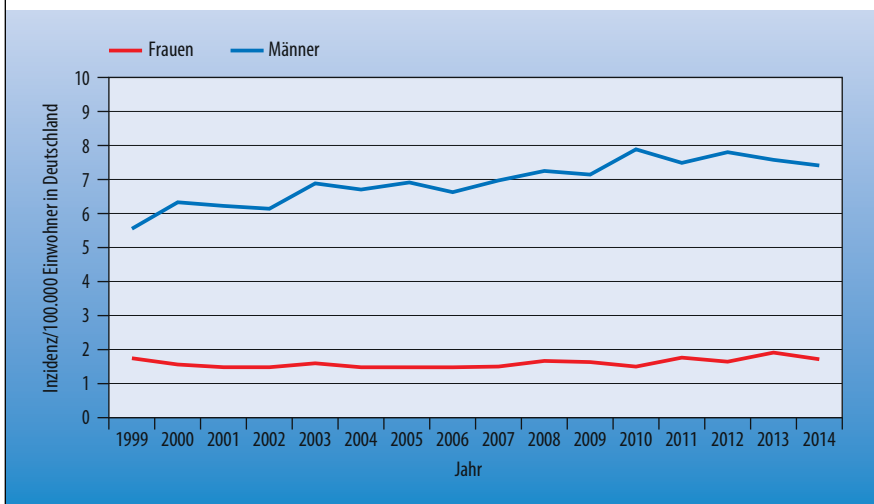


Abb. 1: Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (nach [1])



**Alecensa® 150 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:** Alectinib. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält Alectinibhydrochlorid entsprechend 150 mg Alectinib. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Carmellose-Calcium. Kapselhülle: Hypromellose, Carrageen, Kaliumchlorid, Titandioxid (E171), Maisstärke, Carnaubawachs. Drucktinte: Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs, weißer Schellack, Glycerolmonooleat. **Anwendungsgebiete:** Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Alectinib oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Anämie (einschl. erniedrigtem Hämoglobin), Obstipation, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, erhöhtes Bilirubin (einschl. erhöhtes Bilirubin im Blut, Hyperbilirubinämie, erhöhtes konjugiertes Bilirubin), erhöhte AST, Ausschlag (einschl. makulopapulöser Ausschlag, akneiforme Dermatitis, Erythem, generalisierter Ausschlag, papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, makulärer Ausschlag, exfoliativer Ausschlag), Myalgie (einschl. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems), erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut, Ödeme (einschl. peripheres Ödem, generalisiertes Ödem, Ödem des Augenlids, periorbitales Ödem, Gesichtsoedem, lokales Ödem), Gewichtszunahme, Dysgeusie (einschl. Hypogeusie), Sehstörungen (einschl. Verschwommensehen, Sehverschlechterung, Mouches volantes, verringerte Sehschärfe, Asthenopie, Diplopie), Bradykardie (einschl. Sinusbradykardie), Stomatitis (einschl. Mundulzerationen), erhöhte alkalische Phosphatase, Lichtempfindlichkeit, erhöhtes Kreatinin im Blut, akute Nierenschädigung, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, arzneimittelbedingte Leberschädigung. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. 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 2018.

**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 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 liposomalen 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 Erythrodysästhesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Faszitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, 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: März 2018.

**Cotellic® 20 mg Filmtabletten.**

▼ 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:** Cobimetinib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält Cobimetinibhemifumarat, entsprechend 20 mg Cobimetinib. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol und Talkum. **Anwendungsgebiet:** Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Anämie, seröse Retinopathie (einschl. Chorioretinopathie u. Netzhautablösung), verschwommenes Sehen, Bluthochdruck, Blutungen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit (Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Sonnenbrand, Solarer Dermatitis, aktinische Elastose), Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Akne-ähnlicher Ausschlag, Hyperkeratose, Pyrexie, Schüttelfrost, Anstieg der CPK, Anstieg der ALT/AST, Anstieg der  $\gamma$ -GT, Anstieg der ALP, Basalzellkarzinom, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Dehydratation, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Sehschwäche, Pneumonitis, verminderte Auswurfkraft, erhöhter Bilirubinwert im Blut, Rhabdomyolyse. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

**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 Fötus einhergingen.
- 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,  $\alpha$ -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; 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. 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, Palpitationen, Herzflattern, Auswurf fraktion vermindert, Hitzegefühl, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis, Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-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, Hyperkaliämie, Hirnödem, Papilloedem, 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, Oligohydramnie, 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: April 2018.

#### 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,  $\alpha,\alpha$ -Trehalosedihydrat, 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 >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. **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, Auswurf fraktion vermindert, Hitzegefühl, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis, Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-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, Hyperkaliämie, Hirnödem, Papilloedem, 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, Oligohydramnie, 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: April 2018.

**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, Schwindel, 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: Juli 2018.

**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 Maytansine wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubuli-hemmende 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 abgestellt 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.**

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

**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, Sucrose, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete:** Kadcyla ist als Einzelsubstanz zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs indiziert, 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, Hypokaliämie, Insomnie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Blutung, Epistaxis, Husten, Dyspnoe, Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, Ausschlag, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost, erhöhte Transaminasen, Neutropenie, Leukozytopenie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Schwindel, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen, trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Dyspepsie, Zahnfleischbluten, Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, blutige, palmar-plantare Erythrodyasäthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, peripheres Ödem, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, infusionsbedingte Reaktionen, Pneumonitis (ILD), Hepatotoxizität, Leberversagen, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck, Extravasation an der Injektionsstelle. **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: September 2018.



**Tecentriq® 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:** Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60 mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Essigsäure 99 %, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet(e):** *Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom:* Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5$  % aufweisen. *Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom:* Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-platteneithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben.

**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Monotherapie:* Harnwegsinfektionen, verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Fieber, Fatigue, Asthenie, Thrombozytopenie, Hypersensitivität, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, erhöhte AST/ ALT, Hepatitis, Schmerzen des Bewegungsapparates, infusionsbedingte Reaktionen, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Hypophysitis, myasthenes Syndrom, Myokarditis, Nephritis. *Kombinationstherapie:* Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Hypomagnesiämie, periphere Neuropathie, Dyspnoe, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Fieber, Fatigue, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Stomatitis. 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 2019.

**Zelboraf® 240 mg Filmtabletten.**

**Wirkstoff:** Vemurafenib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 240 mg Vemurafenib (als Kopräzipitat von Vemurafenib und Hypro-melloseacetatsuccinat). Sonstige Bestandteile: Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hyprolose, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff od. einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Plattenepithelkarzinom der Haut, Keratoakanthom, seborrhoische Keratose, Hautpapillom, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindelgefühl, Husten, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, aktinische Keratose, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Hyperkeratose, Erythem, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Alopezie, trockene Haut, Sonnenbrand, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen des Bewegungsapparates, Rückenschmerzen, Abgeschlagenheit, Pyrexie, periphere Ödeme, Asthenie, Follikulitis, Basalzellkarzinom, neue primäre Melanome, Neutropenie, Lähmung des Nervus facialis, periphere Neuropathie, Uveitis, Vaskulitis, papulöser Ausschlag, Pannikulitis (einschließl. Erythema nodosum), Keratosis pilaris, Arthritis, Anstieg der ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der AST, Anstieg des Bilirubins,  $\gamma$ -GT-Anstieg, Gewichtsabnahme, QT-Verlängerung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Potenzierung von Strahlenschäden, nicht-cuSCC, retinaler Venenverschluss, Iridozyklitis, Pankreatitis, Leberschaden, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Fibromatose der Plantarfaszie (Morbus Ledderhose), Dupuytren-Kontraktur, chronische myelomonozytäre Leukämie, Adenokarzinom des Pankreas, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, akute interstitielle Nephritis, akute tubuläre Nekrose, Sarkoidose. 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: Juni 2018.

## 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:

Dr. Beate Fessler, München  
Reimund Freye, Baden-Baden  
Dr. Henrike Ottenjann, München  
Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen  
Dr. Katrina Recker, Hamburg

### Konzeption:

Künkel + Lopka Werbeagentur, Heidelberg

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

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.

1901/22006042 (HON0-DIV\_REM3\_2019)