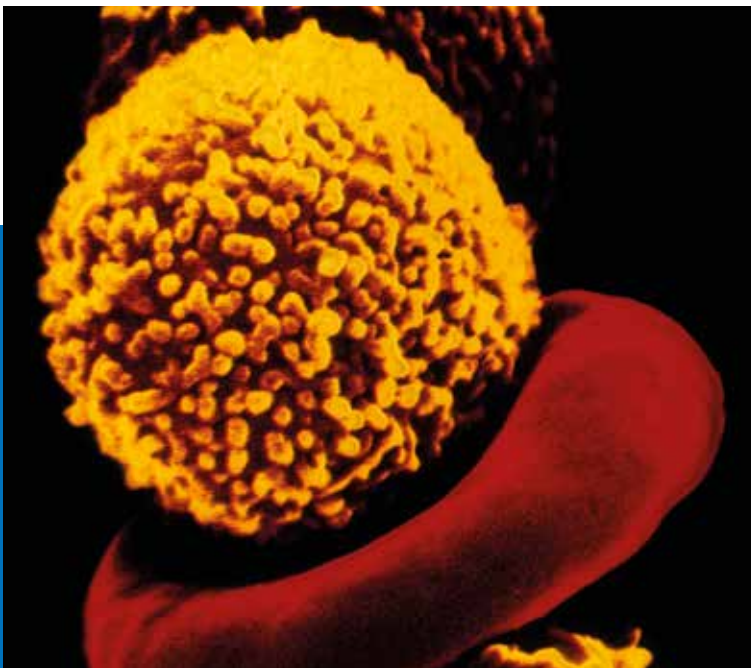


REMISSION

2·2020



Schwerpunkt

Obinutuzumab in der CLL-Erstlinie: Weitere Kombination steht zur Verfügung

34. Deutscher Krebskongress, Berlin, 19.-22. Februar 2020

Molekulares Tumorprofiling ermöglicht Personalisierte Onkologie

Aktuelles

Aufgrund aktueller Lage mit digitalem Konzept: Virtueller Onkologie VirtuOS



©MedizinFotoKöln

CLL-Erstlinie: Neue Kombinationstherapie mit Obinutuzumab zugelassen

Zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit CLL (chronischer lymphatischer Leukämie) ist seit März 2020 der BCL2-Inhibitor Venetoclax in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab (Ven + G; Zulassungsstudie: CLL14) neu zugelassen. Obinutuzumab kann in dieser Indikation seit dem Jahr 2014 mit dem Chemotherapeutikum Chlorambucil kombiniert werden (Clb + G; Zulassungsstudie: CLL11). Seit 2019 ist die Kombination mit Ibrutinib zugelassen (I + G; Zulassungsstudie: ILLUMINATE). Damit sind drei Kombinationstherapien mit Obinutuzumab in der Erstlinientherapie der CLL möglich.

Ven + G ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Die Zulassung basiert auf der 2019 veröffentlichten CLL14-Studie (Phase III), welche Ven + G versus Clb + G vergleicht. Dabei konnten von der neuen Kombinationstherapie auch Patienten mit unmutiertem IGHV (hypervariablen Regionen der Immunglobulinschwerkettengene) profitieren sowie Patienten mit TP53-Mutation und/oder 17p-Deletion.

Die wichtigste Erkenntnis aus dieser Studie betrifft den Unterschied bei der Tiefe der erreichten Remissionen. Dieser Aspekt hat große Bedeutung, da MRD (minimale Resterkrankung) in der CLL als wichtiger prognostischer Marker erkannt ist. Insofern ist bemerkenswert, dass Ven + G bei mehr als 75 % der Patienten – und damit bei einem mehr als doppelt so hohen Anteil als Clb + G – ein MRD-negatives Ansprechen im peripheren Blut erreichte. Ein solches Resultat wurde in prospektiven randomisierten Studien bislang nicht erzielt. Dies begründet die Hoffnung, dass Ven + G bei einem Teil der CLL-Patienten eine langfristige Kontrolle der Erkrankung induzieren kann.

Mit Ven + G wird ein neuer Standard verfügbar, der klinisch gleichrangig zu Ibrutinib anzusehen ist. Dabei bietet die fixe Therapiedauer eine wichtige Alternative zur dauerhaften Behandlung, die gleichzeitig Ressourcen schont. An der neuen Kombination, die in Leitlinienempfehlungen z. B. des National Comprehensive Cancer Networks bereits enthalten ist, werden sich zukünftige Therapien messen müssen.

Prof. Dr. Michael Hallek,

Direktor der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln
und des CIO Aachen Bonn Köln Düsseldorf



Seite 3

Obinutuzumab in der CLL-Erstlinie: Weitere Kombination steht zur Verfügung

• Die Kombinationstherapie des BCL2-Inhibitors

Venetoclax plus Obinutuzumab ist jetzt für alle nicht vorbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) neu zugelassen. Somit ist Obinutuzumab nun mit insgesamt drei anderen in der CLL verfügbaren Substanzklassen kombinierbar. Eine Übersicht der Zulassungsstudien CLL11, ILLUMINATE und CLL14 bezüglich des Patientenkollektivs und des progressiven Überlebens bietet Ihnen der Schwerpunktbeitrag von Prof. Dr. Michael Hallek, Köln.

© Evan Oto | Science Photo Library

Seite 6

Melanom

• Internationale Literatur

Seite 7

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

• Kasuistik

Seite 8–9

Personalisierte Onkologie

• DKK-Kongressbericht

Seite 10

Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium

• DKK-Kongressbericht

Seite 11

Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom

• Aktuelles

Seite 12–13

Ovarialkarzinom

• Interview

Seite 14

HER2-positives Mammakarzinom

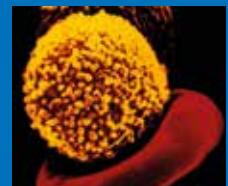
• Interview

Seite 20

Onkologie VirtuOS

• Aktuelles

Chronische lymphatische Leukämie: B-Lymphozyt mit vielen Microvilli (© Prof. Dr. Aaron Pollock | Science Photo Library)



Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Obinutuzumab in der CLL-Erstlinie: Weitere Kombination steht zur Verfügung

Prof. Dr. Michael Hallek, Direktor der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln und des CIO Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) ist mit Venetoclax plus Obinutuzumab (Ven + G) eine weitere Kombinationstherapie neu zugelassen. Nach den Kombinationen mit Chlorambucil (Clb + G) und Ibrutinib (I + G) ist dies nun die dritte Therapieoption mit Obinutuzumab für nicht vorbehandelte CLL-Patienten. Ven + G war in der Zulassungsstudie CLL14 (**Abb. 1**) mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben (PFS) verbunden sowie mit beeindruckenden Raten für MRD (minimale Resterkrankung)-Negativität. Die Daten begründen die Hoffnung, dass nach einer auf 12 Monate begrenzten Therapie eine langfristige Kontrolle der CLL möglich sein könnte.

Die Mehrzahl der Patienten mit CLL ist älter als 70 Jahre und weist klinisch relevante – z. T. therapiebegrenzende – Komorbiditäten auf [1]. Für diese im Behandlungsalltag typischen Patienten werden wenig toxische und dabei hoch effektive Therapien gebraucht [2]. Ein Fortschritt wurde vor wenigen Jahren mit der Einführung von Obinutuzumab (Gazyvaro®, G) erreicht, einem im Vergleich zu Rituximab (Originalbiologikum: MabThera®, R) potenteren Typ-2-anti-CD20-Antikörper. Dieser verlängerte in der CLL11-Studie in Kombination mit Chlorambucil (Clb + G) im Vergleich zu Clb + R das Gesamt- und progressionsfreie Überleben deutlich. Ebenso zeigte sich eine deutlich höhere Rate von Patienten mit MRD-negativen Remissionen [3, 4]. In der Folge hat sich Clb + G bei Patienten mit Komorbiditäten ohne genetische Risikofaktoren als valide Therapieoption etabliert.

Die neuen klinischen Entwicklungen von Medikamenten zielen nun darauf ab, die Chemothera-

pie durch zielgerichtete Substanzen zu ersetzen. Im Jahr 2014 wurde der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Ibrutinib zugelassen, der die Signalübertragung des B-Zellrezeptors blockiert [5]. Seit dem Jahr 2016 steht mit Venetoclax ein B-cell-lymphoma-2 (BCL2)-Inhibitor, der in die Regulation des programmierten Zelltodes eingreift, zur Verfügung. Dieser wurde zunächst als Monotherapie für Patienten mit TP53-Mutation oder 17p-Deletion zugelassen [6].

Die gesammelten klinischen Erfahrungen haben zu Studienkonzepten geführt, in denen der überlegene Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab mit einem BTK- bzw. BCL2-Inhibitor kombiniert wurde. Im Fall des BTK-Inhibitors ist dies die ILLUMINATE-Studie, die zur Zulassung der Kombination aus Ibrutinib mit Obinutuzumab (I + G) im August 2019 führte [7]. Bei Venetoclax hat aktuell die Phase-III-Studie CLL14 zur Zulassung der Kombination mit Obinutuzumab (Ven + G) ebenfalls in der CLL-Erstlinie geführt [8].

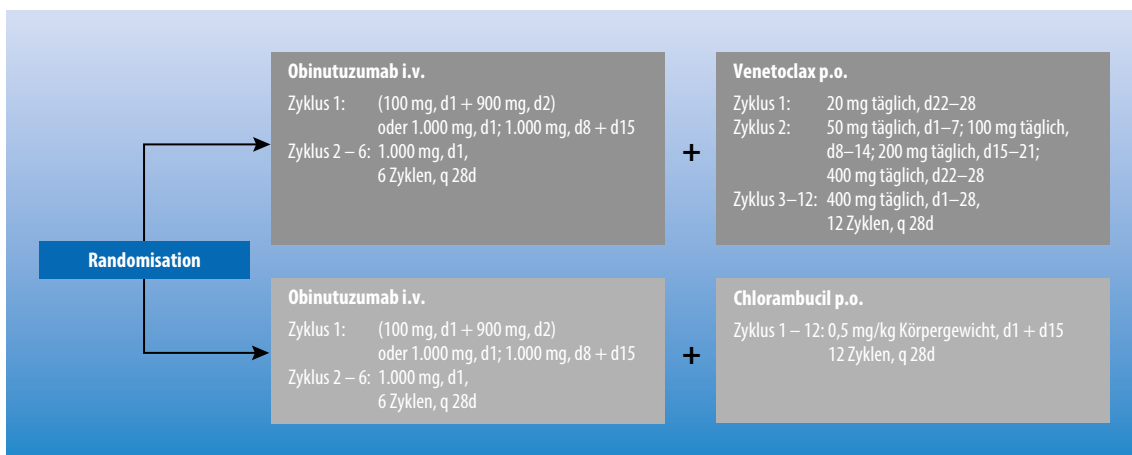


Abb. 1: Design der CLL14-Studie (nach [8])

Studie CLL14: Patientenkollektiv vergleichbar der CLL11-Studie

Wie die CLL11- und die ILLUMINATE- war die CLL14-Studie prospektiv, multizentrisch, randomisiert und offen angelegt [3, 7, 8]. Aufgrund sehr ähnlicher Einschlusskriterien in den Studien CLL11 und CLL14 ist von einer hohen Übereinstimmung der Kollektive auszugehen. Aufgenommen wurden jeweils nicht vorbehandelte Patienten mit CLL und Komorbiditäten gemessen an einem kumulativen Krankheitsbewertungsskala (CIRS)-Score von >6 und/oder einer berechneten Kreatinin-Clearance von <70 ml/min. Das mediane Alter dieser („slow go“-Patienten war mit 73 Jahren (CLL11) bzw. 72 Jahren (CLL14) ähnlich [3, 8]. Auch in der ILLUMINATE-Studie wurden Einschlusskriterien für Komorbiditäten angelegt, wenn sich Patienten im Alter <65 Jahren be-

fanden. Hier lag das mediane Patientenalter bei 71 Jahren. Jedoch wurde für den Vergleich von I + G versus Clb + G ein insgesamt fitteres Kollektiv eingeschlossen, welches zusätzlich aufgrund von TP53-Mutationen bzw. Deletion 17p (del(17p)) durch ein vergleichsweise höheres genetisches Risiko gekennzeichnet war [3, 7, 8].

In der CLL14-Studie war der mediane CIRS-Wert 8 (versus ebenfalls 8 in CLL11 und 4 in ILLUMINATE). Die mediane Kreatinin-Clearance war in der CLL14-Studie 66,4 ml/min versus 62 ml/min in der CLL11 bzw. 72,0 ml/min in der ILLUMINATE (Studienarm: I + G) [3, 7, 8]. Auch hinsichtlich der genetischen Risikomerkmale unterschieden sich die Patientenkollektive. In der CLL11-Studie zeigten 7,4 % der Patienten eine del(17p), in der CLL14 war bei 13,8 % eine TP53-Mutation und/oder eine del(17p) nachzuweisen und in der ILLUMINATE-Studie lag der Wert bei 18 % [3, 7, 8].

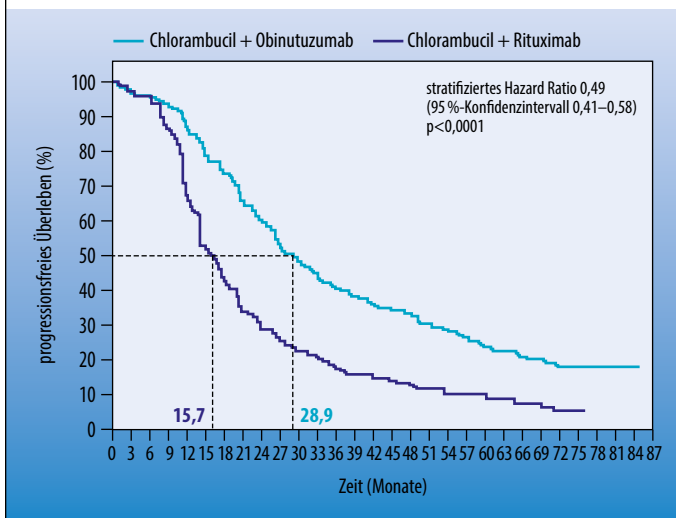


Abb. 2: CLL11-Studie: progressionsfreies Überleben (nach [4])

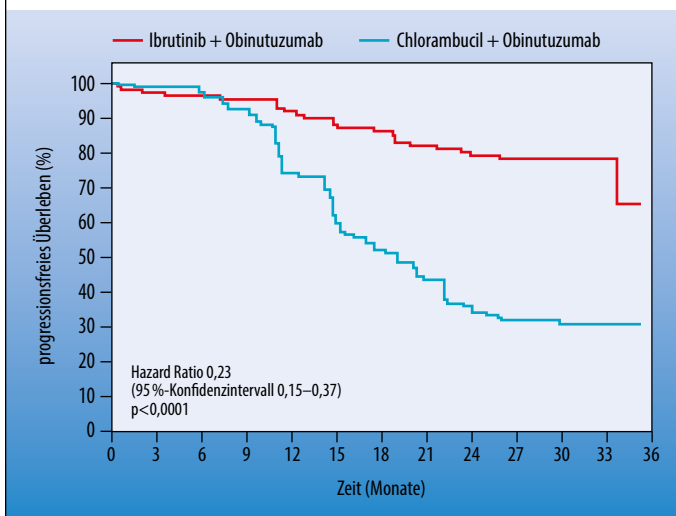


Abb. 3: ILLUMINATE-Studie: progressionsfreies Überleben (nach [7])

Primärer Endpunkt: PFS-Raten im Vergleich

Alle drei Studien, CLL11, CLL14 und ILLUMINATE, weisen für die experimentellen Studienarme versus den Vergleichsarmen einen signifikanten Vorteil beim primären Studienendpunkt nach. In der CLL11-Studie wurde für den Studienarm Obinutuzumab versus Rituximab (jeweils in Kombination mit Clb) ein um 51 % reduziertes Risiko für Progression oder Tod nachgewiesen ($p < 0,0001$). Das PFS war hier bei einer Nachbeobachtungszeit von median 59,4 Monaten versus Clb + R annähernd verdoppelt (median 28,9 versus 15,7 Monate; **Abb. 2**) [4]. Ein signifikanter Vorteil zugunsten des experimentellen Studienarms wurde auch in der ILLUMINATE-Studie gezeigt. Hier hatten nach median 31,3 Monaten mit 79 % versus 36 % mehr als doppelt so viele Patienten im Studienarm mit I + G ein progressionsfreies Überleben erreicht als mit der Standard-Chemoimmuntherapie aus Clb + G ($p < 0,0001$; **Abb. 3**) [7].

Auch in der CLL14-Studie wurde ein signifikanter Vorteil für die zielgerichtete Therapieoption mit Ven + G nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,1 Monaten gezeigt ($p < 0,001$; **Abb. 4**). Nach 24 Monaten lag der Anteil an Patienten mit progressionsfreiem Überleben mit 88,2 % bei Ven + G signifikant über dem Anteil bei Clb + G mit 64,1 % [8].

Vorteile bei der Remissionstiefe

Ein klinisch bedeutsamer Befund der CLL14-Studie betrifft das gezeigte erheblich verbesserte klinische Ansprechen und die Remissionstiefe im Studienarm mit Ven + G. Hier war der Prozentsatz der Patienten mit einer kompletten Response (CR) mit 49,5 % versus 23,1 % mehr als doppelt so hoch wie in der Clb + G-Gruppe ($p < 0,001$). Mit 75,5 % versus 35,2 % erreichten zudem mehr als doppelt so viele Patienten im Studienarm mit

Ven + G MRD-negative Remissionen im Blut ($p < 0,001$). Ein MRD-negatives Therapieansprechen im Knochenmark wurde mehr als drei mal häufiger gesehen (56,9 % versus 17,1 %; $p < 0,001$) [8]. Diese Befunde sind klinisch höchst relevant. Denn mit der CLL11-Studie war zuvor bereits gezeigt worden, dass sich das Erreichen einer MRD-Negativität positiv auf das PFS auswirkte: Hier wurde der MRD-Status im peripheren Blut zum Ende der Behandlung als unabhängiger prognostischer Faktor erkannt, sowohl für das PFS (Hazard Ratio [HR] 5,29; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 3,48–8,04; $p < 0,001$) als auch das OS (HR 3,04; 95 %-KI 1,53–6,03; $p = 0,002$) [9]. Entsprechend zeigte sich auch in der CLL14-Studie, dass im Studienarm mit Ven + G nach 24 Monaten ein signifikant höherer Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer MRD progressionsfrei überlebt hatte (89,1 % versus 61,9 % der MRD-positiven Patienten). Im Studienarm mit Clb + G waren die entsprechenden Raten 93,9 % und 32,6 %. Eine nicht nachweisbare MRD war unabhängig vom klinischen Ansprechen drei Monate nach dem Therapieende mit einem verbesserten PFS verbunden [10]. Für die Kombination Ibrutinib plus Obinutuzumab wurde in der ILLUMINATE-Studie versus Clb + G eine Rate für MRD-negative Remissionen von 30 % versus 20 % im peripheren Blut berichtet. Im Knochenmark war der Unterschied zwischen beiden Studienarmen mit 20 % versus 17 % geringer [7].

Die CLL14-Studie verdeutlicht auch den Stellenwert von Obinutuzumab in Erstlinienregimes zur Behandlung der CLL. Die Studiendaten können so interpretiert werden, dass sich die Wahl des Anti-CD20-Antikörpers bei der CLL stark auswirkt. In Kombination mit Venetoclax wird für Obinutuzumab eine Rate an MRD-negativen Remissionen beobachtet, die in einer prospektiv randomisierten Studie zuvor nie erreicht wurde.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Behandlung mit Obinutuzumab plus entweder Chemotherapie (Clb), BTK-Inhibitor (Ibrutinib) oder BCL2-Inhibitor (Venetoclax) zeigte sich als klinisch handhabbar bei insgesamt guter Verträglichkeit. In der CLL14-Studie traten keine neuen Sicherheitssignale über die bereits bekannten Nebenwirkungen hinaus auf. Es zeigten sich nur bei drei Patienten unter der Therapie mit Ven + G Tumor-Lyse-Syndrome (TLS), welche nicht die Howard-Kriterien für klinische TLS erfüllten. Zudem zeigte sich eine etwa Halbierung der Infusionsbedingten Reaktionen im Vergleich zur CLL11-Studie [3, 8, 11].

Fazit

- Mit Venetoclax plus Obinutuzumab (Ven + G) ist ein weiteres Regime zur Erstlinientherapie von Patienten

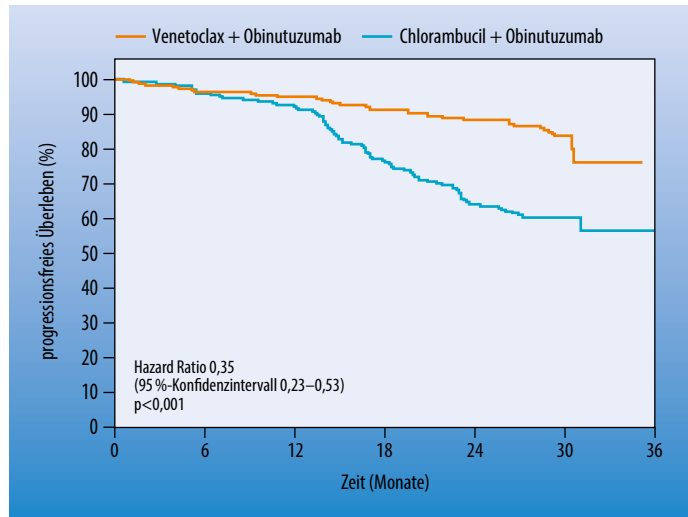


Abb. 4: CLL14-Studie: progressionsfreies Überleben (nach [8])

mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) neu zugelassen.

- Ven + G ist das derzeit einzige Chemotherapie-freie Regime, bei dem mit einer zeitlich begrenzten Therapie MRD-negative Remissionen in hoher Frequenz erreicht werden.
- Die neue Kombination ist in den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Networks bereits enthalten [12].
- Damit sind Kombinationstherapien von Obinutuzumab mit drei Substanzklassen in der CLL-Erstlinie möglich. ●

Literatur

1. Piccirillo JF et al., Crit Rev Oncol Hematol 2008, 67:124–132
2. Hallek M et al., Lancet 2018, 391:1524–1537
3. Goede V et al., N Engl J Med 2014, 370:1101–1110
4. Goede V et al., EHA 2018, Abstract S151
5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>, (letzter Aufruf: 07.04.2020)
6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclxyto> (letzter Aufruf: 07.04.2020)
7. Moreno C et al., Lancet Oncol 2019, 20:43–56
8. Fischer K et al., N Engl J Med 2019, 129:2225–2236
9. Ritgen M et al., EHA 2016, Abstract S428
10. Fischer K et al., ASH 2019, Abstract 36
11. Howard SC et al., N Engl J Med 2011, 364:1844–1854
12. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, 20. Dezember 2019

BRAF^{V600}-mutiertes fortgeschrittenes Melanom: 5-Jahres-Daten der coBRIM-Studie

Langzeitverlauf bestätigt Überlebensvorteil unter Cobimetinib/Vemurafenib

Etwa ein Drittel der Patienten mit BRAF^{V600}-mutiertem fortgeschrittenem Melanom profitiert anhaltend von der Kombinationstherapie mit Cobimetinib (Cotellic® ▼) plus Vemurafenib (Zelboraf®). Das zeigen die aktuellen Langzeitergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie coBRIM mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 31 % [1].

Beim BRAF^{V600}-mutierten fortgeschrittenen Melanom hat sich die Kombinationstherapie aus MEK-/BRAF-Inhibition als Erstlinien-Standard etabliert. In der Zulassungsstudie coBRIM erreichte Cobimetinib/Vemurafenib gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib eine relative Reduktion des Progressionsrisikos um 42 % (Hazard Ratio [HR] 0,58) sowie des Sterberisikos um 30 % (HR 0,70) [2].

Chance auf Langzeitüberleben

- Die jetzt vorliegenden Langzeitergebnisse, die auf einer Nachbeobach-

tungszeit von fünf Jahren basieren, zeigen: Etwa ein Drittel der Patienten profitiert anhaltend – nach gut vier Jahren hatte sich ein Plateau gebildet (Abb. 1). Die 4- und 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 34,2 % bzw. 30,8 % versus 28,8 % bzw. 26,3 % im Kontrollarm. Progressionsfrei waren nach fünf Jahren noch 14 % der Patienten im Cobimetinib/Vemurafenib-Arm, im Vemurafenib-Monotherapie-Arm 10 % [1].

Die Subgruppenauswertung bestätigt den Überlebensvorteil der Kombinationstherapie konsistent auch für

prognostisch besonders ungünstige Patienten – unter anderem unabhängig von der Höhe der LDH-Serumkonzentration. Gleichwohl weisen die Langzeitdaten eine erhöhte LDH-Serumkonzentration als prognostisch ungünstigen Marker aus. Nach fünf Jahren lebten noch 43 % der Patienten mit physiologischer LDH-Serumkonzentration im Vergleich zu 16 % mit erhöhten LDH-Werten [1].

Hohe 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten, die ansprechen

Besonders deutlich profitierten im Langzeitverlauf jene Patienten, die unter Cobimetinib/Vemurafenib eine objektive Tumorrückbildung erzielt hatten. Die objektive Ansprechrate (ORR) lag im Cobimetinib/Vemurafenib-Arm mit 70 % versus 50 % im Kontrollarm absolut 20 % höher. Fast 40 % der ORR-Patienten (37 %) im Cobimetinib/Vemurafenib-Arm lebten nach fünf Jahren noch versus 13 % der Patienten ohne objektives Ansprechen (sogenannte "Non-Responder"). Nach fünf Jahren waren im Cobimetinib/Vemurafenib-Arm noch 18 % der ORR-Patienten ohne Progression versus 4 % der "Non-Responder".

Im Langzeitverlauf traten keine neuen Sicherheitssignale auf. ●

Literatur

- McArthur GA et al., 16. Internationaler Kongress der SMR (Society for Melanoma Research), November 2019, Salt Lake City/USA, Vortragspräsentation Poster
- Ascierto PA et al., Lancet Oncol 2016, 17:1248–1260

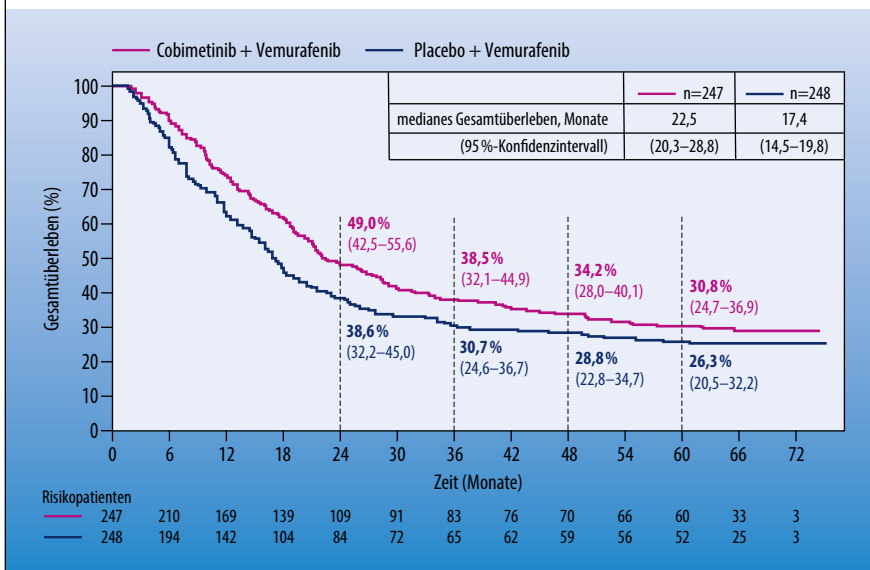


Abb. 1: Studie coBRIM: Gesamtüberleben (nach [1])

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).

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Polatuzumab Vedotin: Wichtige Option ab der Zweitlinie

Dr. Johannes Düll, Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Zentrum Innere Medizin, Würzburg

Etwa jeder dritte Patient mit diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist auf eine Erstlinien-Standard-Chemoimmuntherapie mit R-CHOP (Rituximab – Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison) refraktär oder erleidet ein Rezidiv [1]. Seit Januar 2020 kann ab der Zweitlinie das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Polivy®▼) in Kombination mit Bendamustin (B) und Rituximab (R, Original-Biologikum MabThera®) eingesetzt werden [2]. Die klinischen Zulassungsdaten belegen versus BR alleine einen Vorteil beim medianen Gesamtüberleben [3].

Ein 50-jähriger Patient entwickelte nach Transformation eines folliculären Lymphoms ein DLBCL vom zentroblastischen polymorphen Subtyp. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Juli 2016 stellte sich der Patient im initialen Stadium IB vor; der Internationale Prognostische Index wurde mit 0 ermittelt.

Therapie und Verlauf

- **02/2014** Erstdiagnose Follikuläres Lymphom (IIIB FLIPI [Follicular Lymphoma International Prognostic Index]: 2)
- **03–08/2014** 6 x R-CHOP
- **09/2014** Komplettremission (CR)
- **09/2014 bis 07/2016** Transformation in ein DLBCL und Rezidivtherapie mit 2 Zyklen R-DHAP (Rituximab – Dexamethason, High Dose Ara-C, Platinol)
- **09/2016** Remissionsstatus vor Hochdosistherapie: partielle Remission
- **10/2016** Hochdosistherapie (HD-BEAM) mit autologer Stammzell-Gabe
- **11/2016** Remissionsstatus nach Hochdosistherapie: CR
- **03/2018** Rezidiv des vorbehandelten DLBCL

- **04–05/2018** 2 Zyklen R-Pixantrone
- **07/2019** Progressive Disease und erneute Punktion → DLBCL
- **08/2019** CAR-T-Zell-Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel nach Bridging mit Bendamustin; bestes Ansprechen: metabolische komplette Remission nach vier Wochen
- **11/2019** Rezidiv (inguinaler Lymphknoten links; Abb. 1); erneute Punktion → DLBCL
- **12/2019** 3 Zyklen Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/kg) plus BR (B: 90 mg/m² plus R: 375 mg/m²) im Rahmen des Compassionate Use Programs. Der Patient mit ECOG (Eastern Co-operative Oncology Group) =1 ist in gutem Allgemeinzustand bei regulärem Blutbild.
- **02/2020** CR nach drei Zyklen (Abb. 2)

Kommentar und Fazit

Die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin plus BR hat bei dem noch jungen Patienten mit intensiv vorbehandeltem DLBCL nach Mehrfachrezidiv und ungünstiger Prognose zu einer CR geführt. Als Folge der Therapie wird nun eine allogene Stammzelltransplantation möglich und durchgeführt. Das Antikörper-

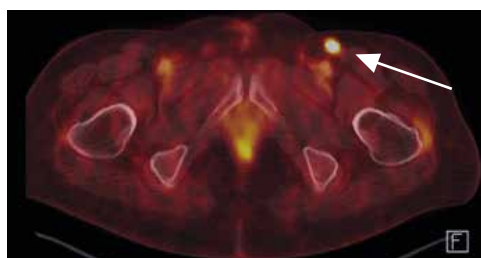


Abb. 1: Rezidiv nach CAR-T-Zell-Therapie vor Beginn der Behandlung mit Polatuzumab Vedotin

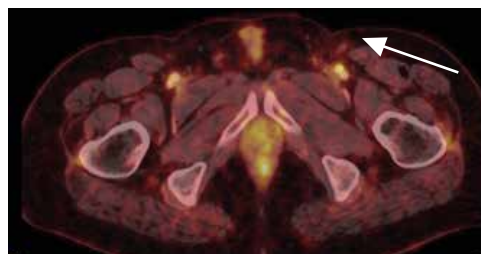


Abb. 2: Komplettremission nach drei Zyklen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab

Wirkstoff-Konjugat kann die Therapieoptionen ab der Second-Line deutlich erweitern. ■

Literatur

1. Sehn LH, Gascoyne RD, Blood 2015, 125:22–32
2. Fachinformation Polivy®, Stand: Januar 2020
3. Sehn LH et al., J Clin Oncol 2019, doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172>

34. Deutscher Krebskongress, Berlin, 19.–22. Februar 2020

Molekulares Tumorprofiling ermöglicht Personalisierte Onkologie

Die Personalisierte Medizin hat sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt und ist mittlerweile ein wichtiger therapeutischer Ansatz in der Onkologie. Grundlage für individuelle Behandlungspläne ist die Testung auf therapierelevante molekulargenetische Marker. Welche Bedeutung hat die umfassende molekulopathologische Testung für onkologische Therapieentscheidungen?

Fortschritte bei der molekulargenetischen Testung haben dazu geführt, dass inzwischen eine Vielzahl klinisch relevanter prognostischer und prädiktiver Marker bekannt ist. „Die Präzisionsonkologie und die Next-Generation-Sequencing (NGS)-Paneldiagnostik sind bei einigen Tumoren, wie z. B. dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), heute bereits Standards im Alltag“, betonte Prof. Dr. Sebastian Stintzing, Berlin. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen wurden verschiedene zielgerichtete Wirkstoffe entwickelt, die beispielsweise bei EGFR-, ALK-, BRAF- oder ROS1-positivem NSCLC

erfolgreich zur Anwendung kommen.

Real-World-Daten zur Präzisionsonkologie • Eine aktuelle Real-World-Studie aus den USA, deren Ergebnisse Stintzing vorstellte, bestätigt den hohen Nutzen einer umfassenden Paneldiagnostik mit dem FoundationOne®-Assay des auf Gentests spezialisierten biopharmazeutischen Unternehmens Foundation Medicine® (FMI) [1]. „Unter den 5.112 analysierten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wiesen 85 % (4.371) eine genomische Veränderung auf, die potenziell mit einer molekular-

zielgerichteten Therapie adressierbar war, und für 52 % (2.664) dieser Patienten stand mindestens eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung“, so der Onkologe. Patienten, bei denen keine zugelassene Therapie verfügbar war, konnten in 10 % der Fälle in eine klinische Studie eingeschlossen werden.

Abgesehen von Entitäten wie dem NSCLC, bei denen das Tumorprofiling bereits Standard ist, sollte Stintzing zufolge auch bei solchen Patienten an eine Paneldiagnostik gedacht werden, deren Erkrankung unter gut definierten Erst- und Folgelinien-Therapien mehrfach fortgeschritten ist und für die es keine sinnvolle zugelassene Behandlungsoption mehr gibt. „Gleich zu Beginn angefordert werden sollte die breite genetische Diagnostik bei Patienten mit seltenen Tumoren, für die keine klar definierten Erst- oder Zweitlinientherapien definiert sind“, sagte Stintzing.

Mutationsanalyse mittels NGS

• Multigen-Panel-Analysen können dazu beitragen, dass immer mehr Patienten im Sinn der Personalisierten Medizin behandelt werden. Prof. Dr. Markus Tiemann, Hamburg, wies darauf hin, dass komplexe Biomarker wie z. B. Fusionen im Gen für die NTRK (Neurotrophic Tropomyosin or Tyrosine Receptor Kinase) nur durch umfangreiche Paneltestungen

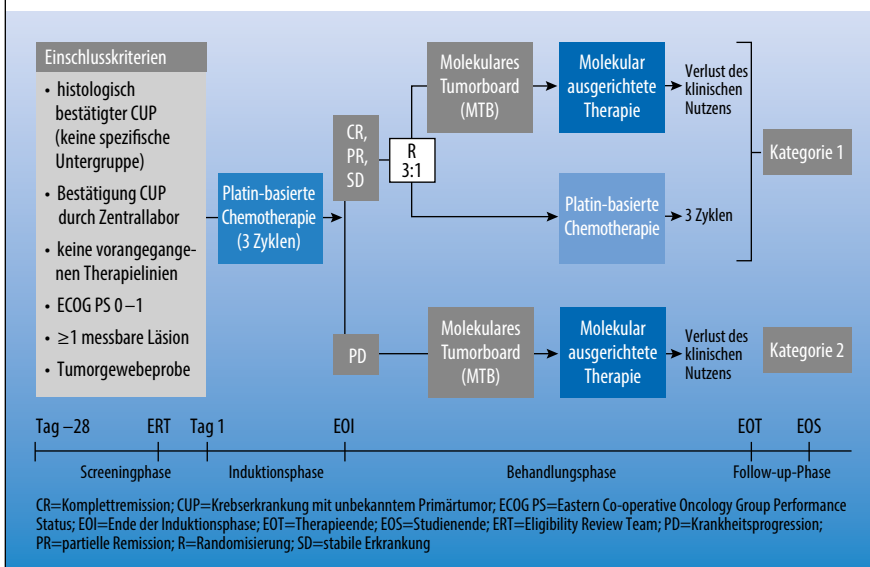


Abb. 1: Design der CUPISCO-Studie (nach [3])

diagnostisch abgebildet werden können. Mit dem NGS, der Grundlage der FoundationOne®-Assays, kann parallel auf genetische Alterationen des Tumors in bis zu 324 Genen getestet werden. „Der resultierende pathologische Befund muss epikritisch die klinisch relevanten Informationen zusammenfassen und Verweise auf aktuelle, internationale Studien geben“, forderte Tiemann. Diese Assay-basierten Services umfassen daher neben der NGS-Diagnostik zur Erstellung von Tumorprofilen auch die bioinformatische Auswertung der tumorgenomischen Sequenzierdaten sowie einen Report, der die zum jeweiligen Tumorprofil passenden, aktuell möglichen Therapieoptionen und klinischen Studien auflistet.

Von ganz besonderer Bedeutung sind solche umfassenden Tumorprofilings beispielsweise bei Krebserkrankungen mit unbekanntem Primärtumor (cancer of unknown primary site = CUP). Mit einer Multigen-Panel-Analyse auf NGS-Basis können molekulare Treiber des CUP identifiziert werden. Dies ist deshalb von Bedeutung, weil der Ort der Entstehung des Tumors keinem Organ zugeordnet werden kann. Das aus der Testung resultierende molekulare Muster kann die Therapieentscheidung maßgeblich unterstützen: So wurde in einer retrospektiven Studie bei 88 % der Patienten mit CUP eine onkogene Alteration nachgewiesen, für die in der Hälfte der Fälle bereits zielgerichtete Behandlungsoptionen existieren oder in der klinischen Prüfung sind [2].

CUPISCO-Studie • Ob molekular ausgerichtete Therapieansätze der konventionellen Chemotherapie beim CUP-Syndrom in Wirksamkeit und Sicherheit überlegen sind, wird derzeit in der laufenden, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-II-Multizenterstudie CUPISCO bei 790 Patienten untersucht [3]. Basierend auf den mittels NGS erstellten Tumorprofilen erhalten die Patienten

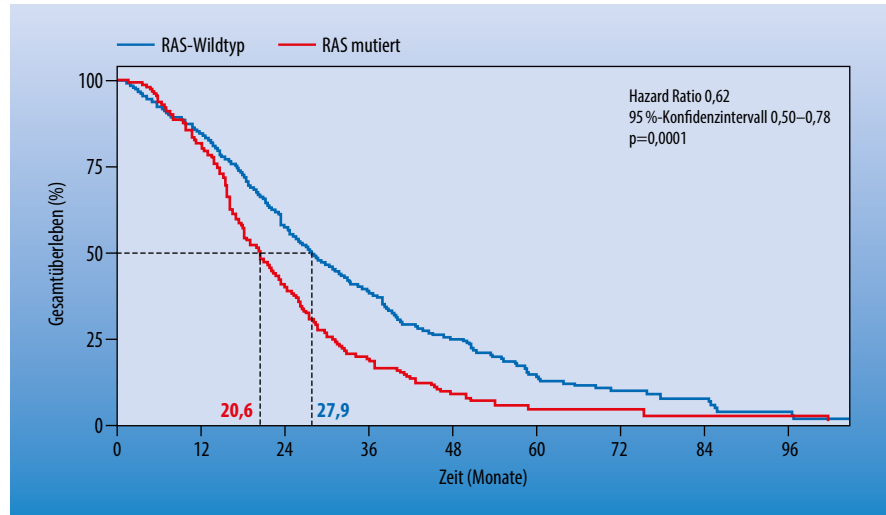


Abb. 2: FIRE-3-Studie: RAS (Rat Sarcoma) als prognostischer Biomarker für das Gesamtüberleben (nach [4])

nach drei Zyklen einer Platin-Doublette als Induktionstherapie entweder eine dem Tumorprofil entsprechende personalisierte Therapieoption (zielgerichtete Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor bzw. Krebsimmuntherapie) oder eine Platinhaltige Chemotherapie (Abb. 1) [3].

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben bei Patienten der Kategorie 1 (PFS1), die auf die Induktionstherapie angesprochen haben. Sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate und die Dauer des klinischen Nutzens bei Patienten der Kategorie 1 sowie das Sicherheitsprofil der Prüfpräparate.

NGS-Ergebnisse der FIRE-3-Studie • Dass die Therapie auch beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) auf Basis der Kenntnis somatischer Alterationen optimiert werden kann, zeigt eine retrospektive Subgruppenanalyse der Phase-III-Studie FIRE-3 [4]. Darin war die antitumorale Wirksamkeit einer additiven Gabe von Cetuximab oder Bevacizumab zu der Basis-Chemotherapie mit FOLFIRI (Leucovorin, 5-Fluorouracil, Irinotecan) geprüft worden [5].

Für die aktuelle Analyse konnte an Proben von etwa der Hälfte der

Patienten (373 von 754; 49,4 %) eine Mutationsanalyse mittels NGS vorgenommen werden. Die häufigsten nachgewiesenen Alterationen betrafen TP53 (72,4 %), APC (66,0 %), KRAS (27,3 %) PIK3CA (16,1 %), BRAF (12,1 %) und SMAD4 (8,0 %). Eine multivariate Regressionsanalyse bestätigte BRAF-, KRAS- und SMAD4-Einzelnukleotid-Varianten als prognostische und KRAS- sowie SMAD4-Mutationen als prädiktive Biomarker für das Therapieansprechen. Als prognostisch ungünstige Biomarker erwiesen sich BRAF^{V600E}-Mutation (jedoch nicht BRAF^{non-V600E}-Mutationen) und RAS-Mutationen (Abb. 2). Mutationen in SMAD4 zeigten sich als prädiktive Biomarker für das Gesamtüberleben unter Cetuximab-Therapie (p=0,05).

Literatur

- Mascaux C et al., J Clin Oncol 2019, 37 (Suppl):Abstract 9076
- Clynick B et al., Ann Oncol 2017, 28 (Suppl 5):v595-v604
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498521>. (letzter Aufruf: 17. März 2020)
- Stahler A et al., Oncol Res Treat 2020, 43 (Suppl 1):48, Abstract 756
- Heinemann V et al., Lancet Oncol 2014, 15:1065-1075

34. Deutscher Krebskongress, Berlin, 19.–22. Februar 2020

Atezolizumab plus Chemotherapie: Neuer First-Line-Standard beim ES-SCLC

Durch Krebsimmuntherapien wie Atezolizumab (Tecentriq[®] ▼) konnten erhebliche Fortschritte in der Therapie von Patienten mit Lungenkrebs gemacht werden. Aktuell vorgestellte Daten bestätigen die starke Wirksamkeit und gute Verträglichkeit des PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Inhibitors in der Langzeitanwendung bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium („extensive stage“, ES-SCLC).

Mehr als 20 Jahre lang gab es in der Therapie des ES-SCLC keine entscheidende Weiterentwicklung. Mit der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit der bisherigen Standardchemotherapie aus Etoposid und Carboplatin durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im September 2019 wurde ein relevanter Fortschritt für Patienten in der First-Line-Therapie erzielt.

Maßgeblich für die Zulassungserweiterung von Atezolizumab waren die Ergebnisse der Phase-III-Studie IMpower133 [1, 2]. Auf Basis dieser positiven Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Krebsimmuntherapie in der First-Line-Behandlung des ES-SCLC wurde

die Onkopedia-Leitlinie SCLC im September 2019 um die neue Behandlungsoption Atezolizumab ergänzt [3].

IMpower133-Studie • In der globalen, doppelblinden IMpower133-Studie hatten insgesamt 403 Patienten mit ES-SCLC zusätzlich zu einer Chemotherapie mit Etoposid und Carboplatin im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder Atezolizumab oder Placebo erhalten. Ko-primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben (OS) und das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) [2].

Ein von Prof. Dr. Martin Reck, Großhansdorf, vorgestelltes Update der IMpower133-Studie nach

einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,9 Monaten bestätigt den langanhaltenden Überlebensvorteil: Mehr als ein Drittel (34 %) der Patienten lebte unter der Kombination mit Atezolizumab nach 18 Monaten noch, verglichen zu einem Fünftel (21 %) im Kontrollarm (Abb. 1) [4].

Nach Aussage des Experten ist die Atezolizumab/Chemotherapie-Kombination der Behandlungsstandard in der First-Line-Therapie des ES-SCLC.

NSCLC: individuelle Therapie passend zur Tumorbiologie • Die Einsatzmöglichkeiten von Atezolizumab haben sich auch beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit nichtplatteneithelialer Histologie erweitert: Atezolizumab ist in der First-Line-Therapie unabhängig vom PD-L1-Status in Kombination mit Bevacizumab (Avastin[®]) und Chemotherapie (Carboplatin und Paclitaxel) auf Basis der IMpower150-Studie sowie mit alleiniger Chemotherapie (Carboplatin und nab-Paclitaxel) beruhend auf der Studie IMpower130, jeweils mit anschließender Chemotherapiefreier Erhaltungstherapie, zugelassen [1]. Dies ermöglicht schon jetzt eine patientenindividuelle Behandlung mit dem PD-L1-Inhibitor über klassische Biomarker hinweg. ●

Literatur

1. Fachinformation Tecentriq[®], Stand: Februar 2020
2. Horn L et al., N Engl J Med 2018, 379:2220–2229
3. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html#ID0ECXAG>. (letzter Aufruf: 7. April 2020)
4. Reck M et al., Oncol Res Treat 2020, 43 (Suppl 1):233, Abstract 886

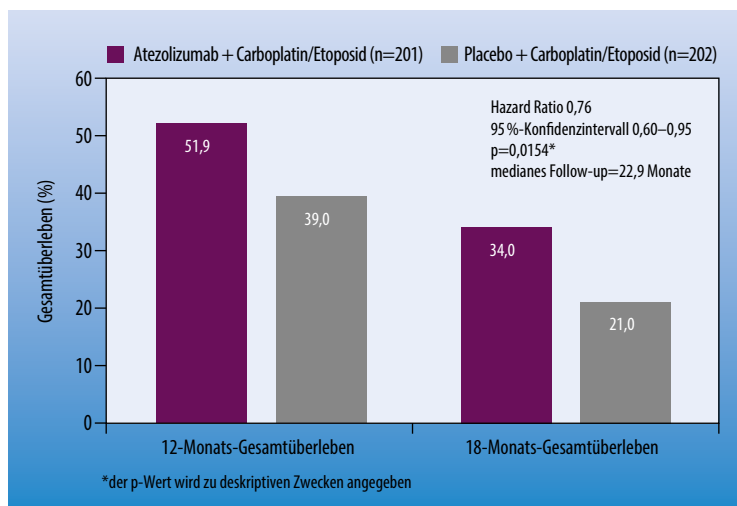


Abb. 1: IMpower133-Studie: Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat-Population in Abhängigkeit von der Therapie (nach [4])

Metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom (mTNBC)

Atezolizumab verlängert medianes Überleben für Patienten mit PD-L1-IC-positivem mTNBC in der IMpassion130-Studie

Der PD-L1 (Programmed Death-Ligand-1)-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®[▼]) ist in Kombination mit nab-Paclitaxel als First-Line-Therapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (mTNBC) zugelassen für Patienten, bei denen eine PD-L1-Expression auf den tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) auf $\geq 1\%$ der Tumorfläche (PD-L1-IC-positiv) nachgewiesen wurde [1]. Diese Patienten hatten bei First-Line-Einsatz von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel in der IMpassion130-Studie die Chance auf einen klinisch relevanten Überlebensvorteil* [2]. Die PD-L1-IC-Testung ist daher wichtig und sollte in Absprache mit dem jeweiligen Pathologen etabliert werden.

Atezolizumab ist die erste zugelassene Krebsimmuntherapie beim mTNBC. Die Zulassung basiert auf den Daten der randomisierten Phase-III-Studie IMpassion130 [2–4]. Hier verlängerte die Hinzunahme von Atezolizumab zur First-Line-Chemotherapie mit nab-Paclitaxel die Gesamtüberlebenszeit (OS) der mTNBC-Patienten mit PD-L1-IC-positivem Karzinom klinisch relevant um zusätzlich 7,0 Monate*. Die sogenannten PD-L1-IC-positiven Patienten überlebten im Atezolizumab-Arm im Median 25 Monate versus 18 Monate unter alleiniger Chemotherapie (Abb. 1) [4]. Die Patienten mit einem PD-L1-IC-negativen (PD-L1-IC <1%) Karzinom hatten keinen Überlebensvorteil durch die Hinzunahme von Atezolizumab (medianes OS: 19,7 Monate versus 19,6 Monate; Abb. 1) [2].

PD-L1-IC-positive Patienten identifizieren • In der IMpassion130-Studie wiesen 41% der mTNBC-Patienten einen positiven PD-L1-IC-Status auf [3]. Um diese Patienten im klinischen Alltag zuverlässig zu identifizieren, ist eine Testung des PD-L1-IC-Status notwendig. Sie erfolgt mit dem IC (Immun Cell)-Score, der den prozentualen Anteil der Fläche PD-L1-positiver Immunzellen bezogen auf die Gesamtfläche der vitalen Tumorzellen angibt [3].

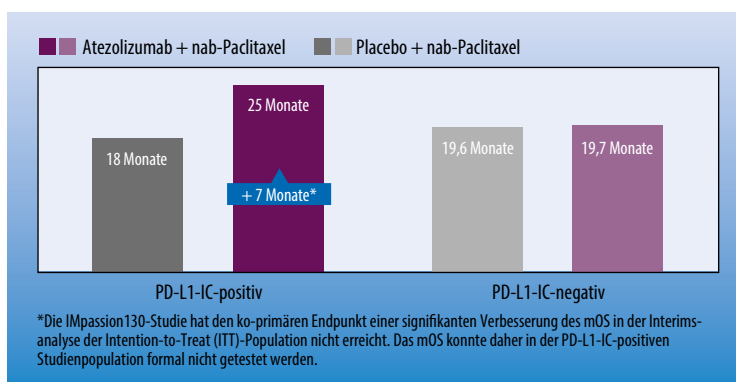


Abb. 1: IMpassion130-Studie: medianes Gesamtüberleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem triple-negativem Mammakarzinom* (nach [2])

Anforderungen an PD-L1-IC-Testung • Für ein akkurates Testergebnis sind folgende Punkte wichtig:

- Die Testung muss mit einem validierten Assay erfolgen. In der IMpassion130-Studie wurde der PD-L1-Assay Ventana SP142 eingesetzt [3].
- Die Testung beim mTNBC kann in Bezug auf den eingesetzten Assay und die Bewertung (Scoring) von anderen Indikationen abweichen, weshalb ein enger Austausch zwischen Therapeut und Pathologe notwendig ist.
- Die Auswertung erfolgt auf den Immunzellen (nicht auf Tumorzellen).
- Der PD-L1-IC-Status kann im Gewebe des Primärtumors oder der Metastasen bestimmt werden.
- Therapeut und Pathologen sollten sich abstimmen, welche Informationen

für eine akkurate Testung benötigt werden (z. B. Indikation, IC-Status, geplante Therapie mit Atezolizumab) und in welcher Form die Ergebnisse im Befundbericht mitgeteilt werden, damit der behandelnde Onkologe bzw. Gynäkologin die geeignete Therapie auswählen kann. ●

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

Literatur

1. Fachinformation Tecentriq®, Stand: Februar 2020
2. Schmid P et al., IMpassion130: Updated OS, ASCO 2019, Vortrag (oral presentation)
3. Schmid P et al., N Engl J Med 2018, 379:2108–2121
4. Schmid P et al., Lancet Oncol 2020, 21:44–59



Die Qualitätsanalyse QS-Ovar

„Der gelebte Standard ist die Triplette: Chemotherapie plus Bevacizumab“

Priv.-Doz. Dr. Philipp Harter, stellvertretender Direktor, Leiter des Gynäkologischen Krebszentrums, Evangelische Kliniken Essen-Mitte, Essen

Die Qualitätssicherungserhebung QS-Ovar liefert bereits seit dem Jahr 2000 alle vier Jahre repräsentative Daten zur Behandlung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom in Deutschland. Sie ist als freiwillige Qualitätssicherungsmaßnahme gynäkologischer Kliniken ein auf nationaler Ebene etabliertes Instrument zur Evaluation der Versorgungsstruktur und Qualität der Therapie. Welche Relevanz haben die Daten für den Praxisalltag?

Was ist die QS-Ovar und warum ist sie so wichtig?

Harter: Jährlich erkranken in Deutschland etwa 7.500 Frauen an Eierstockkrebs. Als vor einigen Jahren die ersten internationalen Daten zu dieser Tumorentität publiziert wurden, mussten wir feststellen, dass Deutschland im Hinblick auf den Therapieerfolg im internationalen Vergleich im hinteren Mittelfeld liegt. Das war die Triebfeder, um Maßnahmen zu ergreifen, die die Versorgungssituation beim Ovarialkarzinom verbessern. Der erste Schritt dorthin ist die Erfassung der Ist-Situation, sprich im Detail zu schauen, wie das Vorgehen und die Ergebnisse in Deutschland sind. Dadurch lassen

sich die Bereiche sichtbar machen, in denen ein Qualitätsproblem besteht.

„Die QS-Ovar ist die größte Sammlung von Real-World-Daten, die es in Deutschland gibt.“

Aus diesen Überlegungen heraus ist schon vor 20 Jahren die QS-Ovar entstanden. Sie hat das Ziel, Stärken und Schwächen in der Versorgung zu dokumentieren, Entwicklungen auf die Therapiequalität besser zu verstehen und Ansatzpunkte für eine weitere Optimierung der Therapie zu identifizieren. Im Gegensatz etwa zu Krebsregistern werden nicht nur Diagnosen und

Tumorstadien erhoben, sondern im Detail auch das operative und medikamentöse Vorgehen erfasst, ebenso wie die Rezidivverläufe.

Die Anzahl der dokumentierten Patientinnen nimmt seit Beginn der Erhebung stetig zu und lag im Jahr 2016 bei 65 % aller Erstdiagnosen im Beobachtungszeitraum. 100 % wird man niemals erreichen und wir haben sicherlich eine Verschiebung zu den Kliniken mit besonders motivierten Mitarbeitern. Es handelt sich um die größte Sammlung an Real-World-Daten, die es in Deutschland gibt. Das ist eine enorme Datenmenge, die entsprechend den genannten Punkten wie z.B. Rezidivverläufe oder Tumorstadien analysiert werden kann.

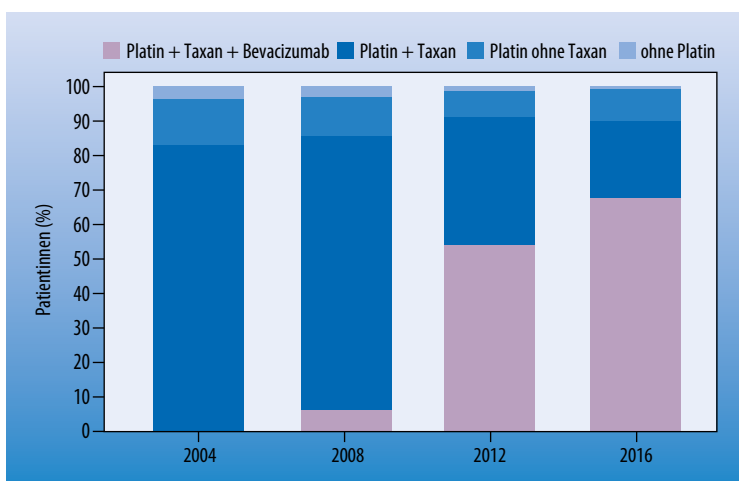


Abb. 1: QS-Ovar-Kohorte: Zusammensetzung der primären Systemtherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III/IV; nach [1])

Was sind die zentralen Ergebnisse der aktuellen Metaanalyse zur QS-Ovar?

Harter: Die Rate der makroskopischen Komplettresektionen hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Sie stieg von 33,3 % im Jahr 2004 auf 50,7 % im Jahr 2016 bei einer über 90 %igen Rate an Primäroperationen. Das ist ein Ergebnis, das sich auch im internationalen Vergleich sehr gut sehen lassen kann. Für Patientinnen ist dies von hoher Relevanz, denn das Erreichen oder Nicht-Erreichen einer makroskopischen Komplettresektion beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist einer der wichtigsten Prognose-

faktoren. Gleichzeitig muss man aber auch nachfragen, weshalb bei der Hälfte der Patientinnen keine Komplettresektion erreicht wird.

Wie hat sich die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms über die Jahre verändert?

Harter: Beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom erhalten derzeit 90 % der Patientinnen die Standardchemotherapie aus Carboplatin und Paclitaxel (Abb. 1). Konkret sehen wir einen Anstieg von 83,1 % auf 89,9 % zwischen 2004 und 2016. Bei 10 % der dann meist älteren Patientinnen wird eine Carboplatin-Monotherapie durchgeführt, meist wegen Komorbiditäten oder Verträglichkeit.

Mit der Zulassung von Bevacizumab (Avastin®) im Jahr 2011 hat sich das Therapieregime weiter verändert. 70 % der Frauen unter einer Kombinationschemotherapie erhalten zusätzlich Bevacizumab. Bezogen auf alle Patientinnen hat der Einsatz des Angiogenesehemmers als primäre Erhaltungstherapie von 54 % schon im ersten Zulassungsjahr auf 67,3 % zwischen 2012 und 2016 zugenommen. Der gelebte Standard ist damit die Triplette aus Kombinationschemotherapie und Bevacizumab. Natürlich gibt es aber auch Patientinnen, die nicht für Bevacizumab geeignet sind, etwa bei Wundheilungsstörung, frischer Lungenembolie oder schwierig einstellbarem Bluthochdruck. Erhält eine Patientin keinen Angiogenesehemmer, muss man nach dem Grund für diese Entscheidung fragen.

„Viele Puzzleteile sorgen für ein verbessertes progressionsfreies Überleben.“

Wie hat sich das progressionsfreie Überleben (PFS) der Patientinnen verändert?

Harter: Seit 2004 zeigt sich eine Verbesserung über jede QS-Ovar-Kohorte, 2016 erstmals auch ein

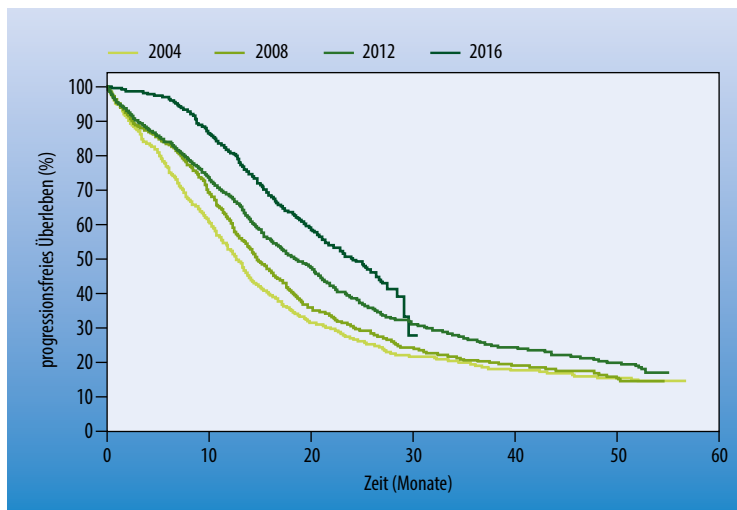


Abb. 2: QS-Ovar-Kohorte: progressionsfreies Überleben bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO III/IV; nach [1])

verringertes Risiko in den ersten Monaten. Dieser Effekt hält weiterhin an und resultiert aktuell in einem medianen PFS von 24,1 Monaten gegenüber 12,7 Monaten im Jahr 2004 (Abb. 2). Das mediane PFS hat sich verdoppelt.

Die Ursachen sind sicher vielfältig: Eine verbesserte Systemtherapie und Fortschritte in der operativen Therapie haben zusammen mit der Studienteilnahme an sich dazu beigetragen. Mit Bevacizumab stand ab 2011 eine zusätzliche wirksame Option zur Verfügung, die den meisten Patientinnen seit der Einführung angeboten wird. Auch die zunehmende Zentralisierung der Therapie wird ihren Beitrag dazu geleistet haben. Es sind also viele Puzzleteile, die für ein verbessertes PFS gesorgt haben. Ob sich dieser Fortschritt auch bezüglich des Gesamtüberlebens zeigen wird, werden wir im nächsten Jahr sehen.

In wieweit ist das PFS abhängig vom Tumorrest?

Harter: In allen Subgruppen – definiert nach Tumorrest – zeigte sich über die Zeit ein verbessertes PFS, und zwar nicht nur in der Gruppe mit großem Resttumor, bei der vermeintlich der größere Effekt durch Bevacizumab zu erwarten ist. Den betroffenen Patientinnen sollte die-

se Therapie deshalb nicht vorenthalten werden.

„In allen Subgruppen – definiert nach Tumorrest – zeigte sich über die Zeit ein verbessertes PFS.“

Die Daten der QS-Ovar sind aber auch entscheidend und wichtig, um zu schauen, wo die eigenen Therapieergebnisse im bundesweiten Vergleich liegen. Zudem zeigen die Daten, in welchen Bereichen noch Verbesserungspotenziale liegen.

Wie lautet Ihr Fazit für Ihre Kolleginnen und Kollegen?

Harter: Die QS-Ovar ist eine Erfolgsgeschichte für die Qualitätsanalyse in Deutschland, weil wir mit keiner anderen Maßnahme ein so großes Bild von den einzelnen Behandlungseinheiten erhalten. Auch die Awareness für die Erkrankung hat sich durch die QS-Ovar verbessert. Sie ist ein wichtiges Werkzeug für mehr Behandlungsqualität in Deutschland, mit hoher Attraktivität für die teilnehmenden Zentren. ●

Literatur

1. Harter P et al, Frauenarzt 2020, 61: 182–188



Adjuvante Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms 6-Jahres-Daten der APHINITY-Studie: Klinischer Nutzen der doppelten Antikörperblockade bestätigt

Prof. Dr. Sherko Kümmel, Direktor der Klinik für Senologie/Interdisziplinäres Brustkrebszentrum, Evangelische Kliniken Essen-Mitte, Essen

Seit 2018 steht beim HER2-positiven Mammakarzinom die doppelte Antikörperblockade aus Pertuzumab (Perjeta®) und Trastuzumab (Herceptin®) auch für die adjuvante Therapie von Patienten mit hohem Rezidivrisiko, indikationskonform definiert als nodal-positiv oder Hormonrezeptor (HR)-negative Erkrankung, zur Verfügung [1]. Die 6-Jahres-Analyse aus der zulassungsrelevanten APHINITY-Studie bestätigt erneut den Wirksamkeitsvorteil der doppelten Antikörperblockade [2].

Was sind aus Ihrer Sicht die zentralen Ergebnisse der APHINITY (Adjuvant Pertuzumab and Herceptin IN Initial TherapY in Breast Cancer)-Studie?

Kümmel: APHINITY hat in der ersten Auswertung (nach 45 Monaten) einen Vorteil hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens durch die Hinzunahme von Pertuzumab in der adjuvanten Situation beim HER2-positiven Mammakarzinom gezeigt. Besonders profitierten dabei Patienten mit Hormonrezeptor-negativer oder Lymphknoten-positiver Erkrankung.

„Patienten mit Lymphknotenbefall profitieren besonders.“

Konkret reduzierte die Hinzunahme von Pertuzumab zu Trastuzumab und Chemotherapie das Risiko für Rezidiv oder Tod bei diesen Patienten weiter um nahezu 25 %. So war das Risiko für ein Rezidiv oder Tod unter dem Pertuzumab-Regime nach einem medianen Follow-up von 45,4 Monaten gegenüber der alleinigen Behandlung mit Trastuzumab plus Chemotherapie bei nodal-positiven Patienten um 23 % und bei HR-negativen Patienten um 24 % reduziert. Dementsprechend gab es für Pertuzumab in der Adjuvanz eine EU-weite Zulassung für Lymphknoten-positiv und HR-negative Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom.

Auf dem SABCs (San Antonio Breast Cancer Symposium) 2019 wurden die 6-Jahres-Daten der APHINITY-Studie vorgestellt. Was sind die wichtigsten Ergebnisse?

Kümmel: Im 6-Jahres-Follow-up von APHINITY konnte der Wirksamkeitsvorteil der doppelten Antikörperblockade in der Adjuvanz bestätigt werden. Das Risiko für Rezidiv oder Tod reduzierte sich in der Gesamtpopulation um 24 %. Diese Ergebnisse sind konsistent mit der Primäranalyse nach drei Jahren. Patienten mit Lymphknotenbefall profitierten weiterhin deutlich: In diesem Hochrisiko-Kollektiv wurde die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv oder Tod durch die Hinzunahme von Pertuzumab um 28 % gesenkt. Die Rate des invasivkrankheitsfreien Überlebens lag nach sechs Jahren bei 87,9 % im Pertuzumab-Arm gegenüber 83,4 % im Placebo-Arm. In der Subgruppe der HR-negativen Patienten lag die absolute Risikoreduktion bei 2,5 % (Pertuzumab-Arm 89,5 % versus 87,0 % im Placebo-Arm).

„Wir setzen die doppelte Antikörperblockade regelhaft neoadjuvant ein.“

Wie ordnen Sie die Ergebnisse ein?

Kümmel: Die 6-Jahres-Daten bieten wegen des längeren Follow-ups eine noch sicherere Basis für die Therapie mit Pertuzumab. Die Daten haben

jetzt auch gezeigt: Die Wirksamkeit bei Lymphknoten-positiven Patienten ist unabhängig vom HR-Status. Sicher werden wir auch 10-Jahres-Daten sehen, deutlich differente Ergebnisse halte ich aber für unwahrscheinlich. Die Hauptergebnisse liegen mit den 6-Jahres-Daten vor.

Was bedeuten die 6-Jahres-Daten von APHINITY für Ihre Therapieentscheidung?

Kümmel: Wir setzen die doppelte Antikörperblockade bei allen Patienten mit hohem Rezidivrisiko regelhaft neoadjuvant ein. Wenn wir eine pathologische Komplettremission (pCR) erreichen, behandeln wir Patienten, die ursprünglich klinisch oder stanzbiopsisch gesichert Lymphknoten-positiv waren, weiter mit der doppelten Antikörperblockade – komplettiert auf achtzehn Zyklen. Auch HR-negative Patienten profitieren von diesem Regime und eine Behandlung dieser ist durch die Zulassung abgedeckt. Erreichen wir keine pCR, setzen wir Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) ein, entsprechend den Daten der KATHERINE-Studie [3].

Literatur

1. von Minckwitz G et al., N Engl J Med 2017, 377:122–131
2. Piccart M et al., SABCs 2019 (Abstract GS1-04), oral presentation von Minckwitz G et al., N Engl J Med 2019, 380:617–628
- 3.

Avastin® 25mg/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: α , α -Trehalose 2 H₂O, 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 Platten-epithel-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 epitheliale 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 Erythrosyästhesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Fasziitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, Aneurysmen und Arterien-dissektionen, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenscheidewand, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteo-nekrose, 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.

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: Tablettkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Poly(vinylalkohol), itandioxid, 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, Solar dermatitis, aktinische Elastose), Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Akne-ähnlicher Ausschlag, Hyperkeratose, Pyrexie, Schüttelfrost, Anstieg der CPK, Anstieg der ALT/AST, Anstieg der γ -GT, Anstieg der ALP, Basalzellkarzinom, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Dehydratation, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Sehschwäche, Pneumonitis, verminderte Auswurf-fraktion, erhöhter Bilirubinwert im Blut, Rhabdomyolyse. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **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.

Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Obinutuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechfl. mit 40ml enthält 1.000 mg Obinutuzumab, entspr. 25mg/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 Leukoenzephalopathie, 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.

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 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 durchzuführen.
- 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, α , α -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, Palpationen, Herzflattern, Auswurf fraktion 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 Erythrodyästhesie-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, Immuntrombozytopenie, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Tumorlyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Hirnödeme, 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, 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: 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, 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.

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. 160mg 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:** *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 Resterkrankung 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, verschommenes Sehen,

verstärkte Tränensekretion, linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Dyspepsie, Zahnfleischbluten, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, Ausschlag, Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, peripheres Ödem, Schüttelfrost, infusionsbedingte Reaktionen, Pneumonitis (ILD), Hepatotoxizität, Leberversagen, 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, ein gentechn. hergest. monoklon. chimärer Antikörper der Klasse IgG. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. MabThera enthält: 100 mg/10 ml bzw. 500 mg/50 ml Rituximab. Sonst. Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injekt.-zwecke. Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Packungsbeilage beachten. **Anwendungsgebiete:** 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 Pat. mit FL angezeigt, die auf eine Induktionsther. angesprochen haben. MabThera ist als Monother. für die Behandl. von 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 Pat. mit CD20-positivem, diffusum großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Komb. mit einer CHOP-Chemother. angezeigt. 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. Mautproteine od. einen der sonst. Bestandt. des AM Aktive, schwere Infekt., stark geschwächtes Immunsystem. **Bei Indikation Rheuma** zusätzl.: Schwere Herzinsuff. (NYHA Klasse IV) od. schwere, unkontrollierte Herzerkrank. **Nebenwirkungen:** Infusionsbed. NW einschl. Schmerz an der Infus.-stelle, allergische Reakt. (bei Indikation Autoimmunerkrank. auch bis zu 24 h nach der Infus.), die auch mit e. Verschlecht. bestehender Herzerkrank verbunden sein können. Bakterielle od. virale Infekt. wie Sepsis, Pneumonie, Atemwegsinfekt., Herpes zoster, Hepatitis B, Harnwegsinfekt., Pilzinfekt. (verurs. z.B. durch *Pneumocystis jirovecii*), Hepatitis-B-Reaktivierung (einige mit tödlichem Ausgang). **Sehr selten:** PML, die tödlich verlief. Schwere Hautreakt. wie SJS od. TEN (einige mit tödlichem Ausgang). **Indikation NHL/CLL:** **Sehr häufig:** bakterielle od. virale Infekt., Entzündung der Bronchien (Bronchitis), geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen (mit od. ohne Fieber) od. Blutplättchen, Übelkeit, Alopezie, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, verminderte Immunabwehr. **Häufig:** Sepsis, Lungentzündung, Herpes, Erkältungen, Infekt. der Bronchien, Pilzinfekt., Infekt. unbekanntener Ursprungs, Sinusitis, Hepatitis B, Anämie, Pancytopenie, Überempfindl., hohe Blutzuckerwerte, Gewichtsverlust, Schwellungen im Gesicht u. am Körper, erhöhte LDH Werte, erniedrigte Serumkalziumwerte, Parästhesie, Unruhe, Einschlafschwierigkeiten, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühl, erhöhte Tränenbildung, Störung der Tränensekretion und -bildung, Konjunktivitis, Ohrgeräusche u. -schmerzen, Herzinfarkt, unregelm. od. erhöhte Herzfrequenz, Hypertonie, Hypotonie einschl. orthostatische, Bronchospasmus, Bronchospasmus, Entzündung/Reizung der Lungen/Nasennebenhöhlen od. im Rachen, Atemnot, laufende Nase, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Reizung u./od. Geschwürbildung in Rachen u. Mund, Schluckbeschwerden, Verstopfung, Verdauungsstör., Essstör., Nesselsucht, verstärktes Schwitzen, Nachtschweiß, Myalgie, Gelenk-, Muskel-, Rücken- und Nackenschmerzen, allgemeines Unwohlsein od. Unbehagen od. Müdigkeit, Zittern, Anzeichen einer Grippe, Multiorganversagen. **Gelegentlich:** Gerinnungsstör., aplastische hämolytische Anämie, geschwollene/vergrößerte Lymphknoten, düstere Gemütslage, Depression, Nervosität, Stör. der Geschmacksempfindung, Angina pectoris, Asthma, Sauerstoffmangel, Vergrößerung des Bauchraums. **Sehr selten:** erhöhte IgM-Antikörperspiegel, Stör. der Blutchemie, verursacht durch den Abbau absterbender Krebszellen, periphere Neuropathie, Gesichtslähmung, Herzinsuff., Gefäßentzündungen auch mit Hautveränderungen, Atemversagen, Darmwandperforation, schwere, potenziell lebensbedrohliche Hauterkrank. mit Blasenbildung, Nierenversagen, schwerer Sehverlust. **Nicht bekannt:** verzögerte Verminderung der weißen Blutzellen, infusionsbedingte sofortige Abnahme der Blutplättchen (auch mit tödlichem Verlauf), Hörverlust, Verlust anderer Sinne. Veränderungen von Laborwerten. **Indikation Autoimmunerkrank:** Blutdruckveränd., erhöhter Blutdruck, Übelkeit, Hautreakt., Ausschlag, Erröten (mit Hitzegefühl), Hautausschlag einschl. Akne od. Flecken auf der Haut, Juckreiz, Urtikaria, Fieber, Rhinitis, Zittern, Tremor, beschl. Herzschlag, Änderung des Herzrhythmus, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Sinusitis, Schmerzen im Bauch, Rücken, in Muskeln, Händen, Füßen u./od. Gelenken, Erbrechen, Verdauungsstör., Sodbrennen, Durchfall, Verstopfung, Reizg. u./od. Geschwüre im Mund od. Rachen, Atemprobleme, Tinea pedis, Hypercholesterinämie, Parästhesie, Ischialgie, Migräne, Benommenheit, Schwindel, Alopezie, Depression, Angstgefühl, Ödeme, Entz./Reizg. u./od. Engegefühl der Lunge u. Rachen, Husten, Kurzatmigkeit, Komplex von Krankheitserschein. einige Wo. nach Infus., die einer Allergie ähneln, Neutropenie, vermind. Immunglobulinspiegel, verstopfte Nase, Nasenbluten, Muskelverspannung, Muskelzuckungen od. -zittern, niedrige Anzahl weißer Blutzellen u./od. Blutplättchen, Insomnia, Schwellungen an Händen od. Knöcheln, Anstieg der Kaliummenge im Blut, Anämie.

Dosierung: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, Kombination, primäre sowie rezidive Erkrank., Induktionsther.: MabThera in Komb. mit einer Chemother. beträgt: 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) über bis zu acht Zyklen, verabreicht an Tag 1 eines jeden Chemother.-zyklus nach der i.v. Gabe der Glukokortikoid-Komponente der Chemother., falls zutreffend. **Erhaltungsther.:** 375 mg/m² KOF, einmal alle zwei Monate bei Erstbehandl. bzw. alle drei Monate bei rezidivier./refraktärer Behandl. bis zum Fortschreiten der Krankheit od. über einen max. Zeitraum von zwei Jahren. **Monother., rezidive Erkrank., Ther.:** 375 mg/m² KOF, einmal wöchentl. über vier Wochen als i.v. Infus. Bei Wiederaufnahme der Behandl. nach Auftreten eines Rezidivs bei Pat., die ursprünglich auf MabThera angesprochen hatten, 375 mg/m² KOF, einmal wöchentl. über vier Wochen als i.v. Infus. **Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom:** MabThera sollte in Komb. mit einer CHOP-Chemother. angewendet werden. Die empfohlene Dos. beträgt 375 mg/m² KOF, verabreicht an Tag 1 eines jeden Chemother.-zyklus, über acht Zyklen, nach der i.v. Gabe der Glukokortikoid-Komponente der CHOP-Ther. **Chronische lymphatische Leukämie:** Anw. in Komb. m. Chemother.: Erster Behandl.-zyklus 375 mg/m² KOF MabThera, weitere Zyklen mit 500 mg/m² KOF über insgesamt 6 Zyklen. 48 h vor Behandl.-beginn adäquate Hydratation u. Urinostatika empfohlen. Bei Lymphozytenzahl > 25 x 10⁹/l Prednison/Prednisolon i.v. empfohlen.

Prämedikation: Prämed. mit Analgetikum, Antihistaminikum, Glukokortikoiden gem. Fachinformation beachten. Besondere Vorsicht bei Pat. mit hohen Zellzahlen od. hoher Tumorlast. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

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 140 mg Polatuzumab Vedotin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatuzumab Vedotin. Sonstige Bestandteile: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sacrose, Polysorbat 20 (E 432). **Anwendungsgebiet(e):** Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener

Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus 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:** Pneumonie, Herpesvirus-Infektion, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypalbuminämie, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Juckreiz, Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost, Gewichtsverlust, infusionsbedingte Reaktionen, Sepsis, Cytomegalovirus-Infektion, Panzytopenie, Gangstörungen, Parästhesie, Hypoästhesie, verschwommen Sehen, Pneumonitis, Arthralgie, 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 2019.

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: Eine Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat enthält 840 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60 mg/ml vor Verdünnung. 1.200 mg: 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. **Anwendungsgebiete:** 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. 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. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-platteneithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. Kleinzelliges Lungenkarzinom: Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Carboplatin und Etoposid bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC). Triple-negatives Mammakarzinom: Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC = triple-negative breast cancer), deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Monotherapie:* Harnwegsinfektion, verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, Thrombozytopenie, infusionsbedingte Reaktion, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Nasopharyngitis, Abdominalschmerzen, Kolitis, Dysphagie, Schmerzen im Oropharynx, erhöhte AST/ALT, Hepatitis, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Myositis, Hypophysitis, Myastheniesyndrom, Myokarditis, Nephritis. *Kombinationstherapie:* Lungeninfektion, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Hypermagnesiämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Rückenschmerzen, Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Kreatinin im Blut, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Synkope, Dysphonie, Stomatitis, Dysgeusie, erhöhte AST/ALT, 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: Februar 2020.

Zelboraf® 240 mg Filmtabletten.

Wirkstoff: Vemurafenib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 240 mg Vemurafenib (als Kopräzipitat von Vemurafenib und Hypromelloseacetatsuccinat). Sonstige Bestandteile: Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hyprolöse, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(II)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Vemurafenib ist angezeigt als 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, palmarplantares Erythrodyssäthesie-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, γ -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.

ASCO-Highlights nach Deutschland holen

Aufgrund aktueller Lage mit digitalem Konzept: Virtueller Onkologie VirtuOS

Der Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020 wird aufgrund der COVID-19-Situation in einem virtuellen Format stattfinden. Daher wird auch die Veranstaltung Onkologie VirtuOS die Kongress-Highlights erstmals mit einem digitalen Konzept nach Deutschland holen und vom 1.–3. Juni 2020 einen virtuellen Austausch mit dem Steering Committee, den deutschen Experten und Kollegen ermöglichen.

In den Vorjahren fand die Veranstaltung Onkologie VirtuOS in Berlin statt und ermöglichte den Teilnehmern, die interessantesten Originalvorträge aus Chicago in virtuellen Meetings per Video-Übertragung zu erleben – ohne nach Chicago zu reisen. Vor Ort in Berlin konnte dann das Gehörte im Plenum in entspannter Atmosphäre mit Kollegen und renommierten nationalen Experten diskutiert werden. Das erfolgreiche interaktive Konzept wird auch in diesem Jahr beibehalten, aber aus aktuellem Anlass in einem digitalen Format stattfinden.

Interdisziplinärer Austausch – Themenauswahl durch ein Steering Committee • Ein wissenschaftliches Steering Committee aus fünf renommierten nationalen Experten wird tagesaktuell die wichtigsten Vorträge zu diagnostischen und therapeutischen Innovationen vom amerikanischen Krebskongress auswählen und die Ergebnisse klinischer Studien zu unterschiedlichen Neoplasien, die den Therapiealltag ändern werden, vorstellen. Die Vorträge werden insgesamt sechs Themenblöcken zugeordnet:

- Hämatologie,
- gynäkologische Tumoren,
- gastrointestinale Tumoren,
- Lungentumoren,
- seltene Tumoren,
- Personalisierte Medizin.

Dadurch können die Teilnehmer nicht nur eine Vielzahl von Originalvorträgen hören, sondern auch via Live-Zuschaltungen von deutschen Experten erfahren, wie die Daten in den deutschen Klinikalltag eingeordnet werden. Die Teilnehmer sind an vorderster Linie dabei und hören, welche neuen Therapieoptionen kurz- oder mittelfristig

verfügbar sein werden. Fragen an das Steering Committee und die Experten sowie der Austausch mit anderen Kollegen ermöglichen auch Erkenntnisse darüber, wie andere Onkologen bei bestimmten Fragestellungen vorgehen. Im Nachgang zu der Veranstaltung erhalten alle Teilnehmer ein Log-In für alle Präsentationen und Videos.

Informationen und Anmeldungen • Weitere Informationen über das Programm und digitale Format von Onkologie VirtuOS sind abrufbar unter: www.onkologie-virtuos.de. Auf der Website sind noch Anmeldungen möglich. ➤

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
Daniel Neubacher, Oberursel
Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen
Dr. Barbara Schäfer, Grenzach-Wyhlen
Dr. Silke Wedekind, Frankfurt/Main

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.

