

# REMISSION

2·2019



## Schwerpunkt

**Neue Leitlinienempfehlung  
der Kombination mit Atezolizumab**

## Überblick

**Gesellschaftliche Effekte einer innovativen  
Therapie des Follikulären Lymphoms**

## Aktuelles

**Stärkere Interaktion zwischen Gynäkologen  
und Pathologen**



## Tumorbiologie verstehen, Wirkprinzipien zusammenführen

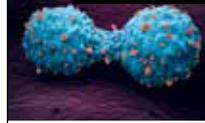
**D**ie Therapielandschaft beim fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist momentan stark in Bewegung. Durch die Zulassung neuer Wirkstoffe haben sich bislang vertraute Behandlungsroutinen innerhalb kürzester Zeit tiefgreifend verändert. Damit ist die Therapieplanung zwar einerseits komplexer geworden, andererseits ergeben sich für die betroffenen Patienten auch neue Perspektiven. Umso wichtiger ist es deshalb, diejenigen Patienten frühzeitig zu identifizieren, die von einer bestimmten Behandlungsoption voraussichtlich am meisten profitieren.

In diesem Zusammenhang hat sich die Krebsimmuntherapie innerhalb kürzester Zeit zu einer neuen Therapiesäule entwickelt. Nicht alle Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC sprechen tatsächlich auf eine Immun-Monotherapie an. Tumoren haben Evasionsmechanismen entwickelt, die verhindern, dass eine Immunantwort im Tumormikromilieu stattfinden kann. Einen aktuellen Forschungsschwerpunkt beim NSCLC bilden deshalb Kombinationstherapien, die darauf abzielen, die antitumorale Immunantwort zu rekonstituieren.

Wie beispielsweise die Ergebnisse der IMpower150-Studie eindrücklich zeigen, kann es durch die Kombination unterschiedlicher Wirkansätze gelingen, Synergien zu nutzen, die die Wirksamkeit von Krebsimmuntherapien noch einmal deutlich steigern und zu hohen Ansprechraten führen. Therapieregime immer individueller auf kleinere Patientengruppen und Tumorphänotypen zuzuschneiden, ist dabei ein wichtiger Schritt, um patientengerechter und individualisierter zu therapieren.

Prof. Dr. Christian Schulz,  
Sprecher des Lungenkrebszentrums,  
Oberarzt in der Klinik und Poliklinik  
für Innere Medizin II,  
Universitätsklinikum Regensburg

Seite 3–5



### Neue Leitlinienempfehlung der Kombination mit Atezolizumab

- Durch vielfältige Evasionsmechanismen ge-

lingt es Tumorzellen, dem Immunsystem zu entkommen. Die Kenntnis dieser Mechanismen ermöglicht es, die Wirkprinzipien verschiedener Tumorthérapien gezielt miteinander zu kombinieren. Die Effektivität der Kombination aus Checkpoint-Inhibition, Angiogenese-Inhibition und Chemotherapie für die First-Line-Therapie von Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC untersuchte die positive Phase-III-Studie IMpower150. Von der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin profitieren dabei zwei Patientengruppen ganz besonders: Patienten mit Lebermetastasen und Patienten mit EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutation nach TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor)-Versagen.

Seite 6

### Genitourinary Cancers Symposium

- Kongressbericht

Seite 7

### Follikuläres Lymphom

- Überblick

Seite 8–9

### Therapeutische Antikörper

- Interview

Seite 10

### Metastasiertes kolorektales Karzinom

- Überblick

Seite 11

### Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

- Interview

Seite 16

### Personalisierte Medizin

- Aktuelles

Lungenkrebs,  
Röntgenbild  
(Quelle:  
© Du Cane Medical  
Imaging | Science  
Photo Library)



## First-Line-Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms

# Neue Leitlinienempfehlung der Kombination mit Atezolizumab

**Prof. Dr. Christian Schulz, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg**

Seit März 2019 kann Atezolizumab (Tecentriq®▼) auch in Kombination mit Bevacizumab (Avastin®) und Paclitaxel/Carboplatin als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit nichtplatteneithelialer Histologie (nsqNSCLC) eingesetzt werden. Die Kombination wird durch die aktuellen Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) beim Chemotherapie-naiven Nicht-Platteneithel-NSCLC bereits empfohlen [1, 2]. Insbesondere Patienten mit Lebermetastasen und Patienten mit EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutation nach TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor)-Versagen können von dem Regime profitieren.

In der Krebsmedizin zielen die Forschungsbemühungen nicht nur darauf ab, neue Medikamente zu entwickeln, sondern es wird auch intensiv geprüft, ob sich die Therapieergebnisse durch die Kombination von Immuntherapien mit anderen Wirkprinzipien wie z. B. der Chemotherapie weiter verbessern lassen. Den Erfolg einer solchen Strategie belegen die Ergebnisse der großen, randomisierten Phase-III-Studie IMpower150, in der die Kombination aus Krebsimmuntherapie (Atezolizumab), Angiogenese-Inhibition (Bevacizumab) und Chemotherapie (Paclitaxel und Carboplatin) bei NSCLC-Patienten mit nichtplatteneithelialer Histologie (nsqNSCLC) untersucht wurde [3, 4].

### Rationale für die Kombination

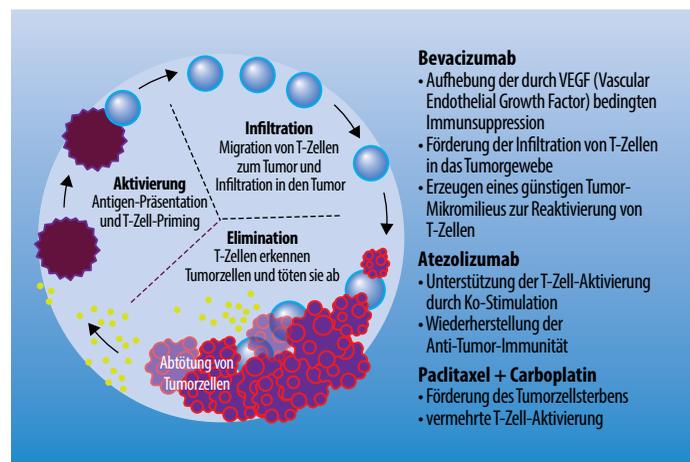
Für die Behandlung mit Atezolizumab, Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin sprach die Erwartung, dass durch die Kombination unterschiedlicher Wirkansätze supra-additive Effekte entstehen bzw. ein immuno-

genes Umfeld im Tumor geschaffen wird, welches es erlaubt, eine effektive, antitumorale Immunantwort zu induzieren (Abb. 1).

So inhibiert die Therapie mit Bevacizumab u. a. die VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-bedingte Immunsuppression, wodurch u. a. die Infiltration von Immunzellen in das Tumorgewebe gefördert werden kann. Parallel dazu hält Atezolizumab die T-Zell-Aktivierung im Tumormikromilieu aufrecht. Die Chemotherapie fördert darüber hinaus die Freigabe von Tumorantigenen und damit die initiale Aktivierung anti-tumoraler T-Zellen [5].

### Zulassungsstudie IMpower150

Die Phase-III-Studie IMpower150 untersuchte primär die Wirksamkeit und Sicherheit der Hinzunahme von Atezolizumab als immuntherapeutisches Wirkprinzip zur Kombination aus Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin (Sandler-Schema). An die Induktionstherapie schloss sich je nach Studienarm eine Chemotherapie-freie Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und/oder Atezolizumab an [3, 4].



**Abb. 1: Ergänzende Wirkansätze maximieren die Anti-Tumorantwort (nach [3])**

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).

Die Studie erreichte ihren ko-primären Endpunkt: Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse hatte sich das mediane Gesamtüberleben (OS) der Patienten in der Wildtyp-Intention-to-Treat (WT-ITT)-Population unter der Vierfachkombination signifikant um 4,5 Monate gegenüber dem Kontrollarm verlängert (19,2 versus 14,7 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,78; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,64–0,96;  $p=0,0164$ ; medianes Follow-up 19,7 Monate) [3, 4].

### Hochrisikopatienten mit Lebermetastasen

Die Studie IMpower150 konnte zudem erstmals einen Überlebensvorteil mit einer Krebsimmun-Kombinationstherapie bei NSCLC-Patienten mit Lebermetastasen ( $n=94$ ) zeigen: Unter der Therapie mit der Viererkom-

bination lebten die Patienten 4,1 Monate länger als im Kontrollarm, das Sterberisiko reduzierte sich um 46 % (13,2 versus 9,1 Monate; HR 0,54; 95 %-KI 0,33–0,88; Abb. 2) [3, 6].

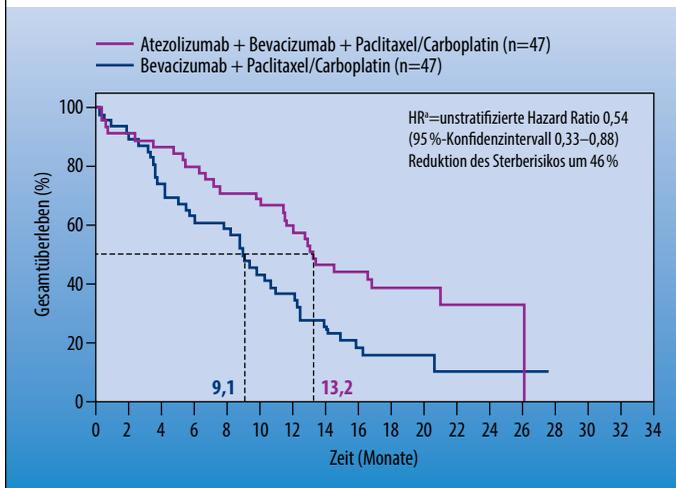
Etwa 15–30 % der NSCLC-Patienten weisen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose ihrer Erkrankung Lebermetastasen auf [7]. Sie zeigen ein schlechteres Therapieansprechen und haben eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit Hirn- oder Knochenmetastasen (beide Gruppenvergleiche:  $p<0,001$ ) [7]. Bisher lebte nur etwa jeder fünfte Patient mit einem Adenokarzinom der Lungen und Lebermetastasen länger als ein Jahr [7], und es gab für diese klinisch relevante Patientensubgruppe bislang keine differenzierte Therapieoption.

Eine frühere Untersuchung hatte bereits Signale gezeigt, dass die Kombination aus Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin das Mortalitätsrisiko bei NSCLC-Patienten mit hepatischer Metastasierung signifikant reduzieren kann [8]. In der Studie IMpower150 wurde daher prospektiv auf Patienten mit Lebermetastasen stratifiziert, weil erwartet wurde, dass gerade diese Patienten von einer Intensivierung der Therapie durch Hinzunahme des immuntherapeutischen Wirkprinzips mit Atezolizumab profitieren würden. Diese Annahme wurde in der IMpower150-Studie bestätigt.

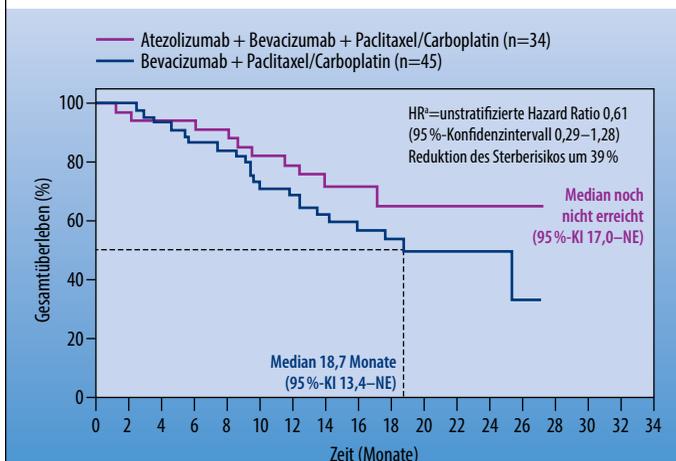
### Neue Therapiestrategie auch für Patienten mit EGFR-Mutation

Das Protokoll der IMpower150-Studie erlaubte darüber hinaus auch den Einschluss von Patienten mit aktivierenden Mutationen im Gen für den EGFR ( $n=79$ ). Für diese Patienten besteht nach dem Versagen entsprechender zielgerichteter Therapien mit TKI ein hoher Bedarf an neuen, effektiven Folgetherapieoptionen. So zeigt eine kürzlich veröffentlichte Analyse aus mehreren Studien eindrucksvoll, dass z.B. Immun-Monotherapien keinen Wirksamkeitsvorteil gegenüber einer chemotherapeutischen Monotherapie nach TKI-Versagen haben [9].

Hingegen kann durch die Kombination von Wirkprinzipien nach den Ergebnissen der IMpower150-Studie ein eindrucksvoller Überlebensvorteil für diese Patientengruppe erreicht werden. Wie die IMpower150-Studie zeigte, konnten auch NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation nach TKI-Versagen deutlich von der Kombinationstherapie mit Atezolizumab profitieren. So war unter der Therapie mit Atezolizumab, Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin das mediane OS nach einem medianen Follow-up von mindestens 20 Monaten noch nicht erreicht (versus 18,7 Monate im Kontrollarm; HR 0,61; 95 %-KI 0,29–1,28), das Sterberisiko reduzierte sich relativ um 39 % (Abb. 3) [10].



**Abb. 2: IMpower150-Studie: medianes Gesamtüberleben (OS) bei NSCLC-Patienten mit Lebermetastasen (nach [6])**



EGFR=Epidermal Growth Factor Receptor; KI=Konfidenzintervall; NE=nicht erreicht; TKI=Tyrosinkinase-Inhibitor  
Patienten mit EGFR-Mutation mussten eine Krankheitsprogression oder Therapieintoleranz mit einer oder mehreren zugelassenen zielgerichteten Therapien aufweisen (79 Patienten mit EGFR-Mutation insgesamt, 50 von 58 Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation waren TKI-vorbehandelt).

**Abb. 3: IMpower150-Studie: medianes Gesamtüberleben (OS) bei NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutation (nach [10])**

## Bekanntes Sicherheitsprofil

Unter der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin wurden keine neuen Sicherheitssignale dokumentiert, das Verträglichkeitsprofil entsprach dem der Einzelsubstanzen [4, 11]. Immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 3/4 traten unter der Kombination aus Atezolizumab, Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin nur selten auf (ärztlich diagnostizierte Hepatitis 1 %, Kolitis 1,3 %, Pneumonitis 1,5 %, Hautausschlag 2,3 %) [11]. In der Chemotherapie-freien Erhaltungsphase wurden nur selten unerwünschte Ereignisse beobachtet [4].

Niedrig waren auch die Abbruchraten der kompletten Studienmedikation infolge von unerwünschten Ereignissen: Sie lagen mit dem Viererregime bei insgesamt 5,9 %, im Kontrollarm bei 5,6 % [11].

## Hohe Ansprechraten – unabhängig vom PD-L1-Status

Wie die Analyse der Studiendaten zeigte, sprach mehr als jeder zweite Patient auf die Therapie mit Atezolizumab, Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin an. In der WT-ITT-Population lag die objektive Ansprechraten (ORR) bei 56 % gegenüber 41 % im Kontrollarm (Abb. 4). Der ORR-Vorteil zeigte sich dabei unabhängig vom PD-L1 (programmierter Zelltod-Ligand 1)-Status und betrug sogar bei Patienten mit negativem PD-L1-Expressionsstatus noch mehr als 50 % (versus 36 % im Kontrollarm) [3, 4].

Auf Basis der Daten der IMpower150-Studie wurde Atezolizumab im März 2019 in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin für die Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit metastasiertem nsqNSCLC zugelassen. Bei Patienten mit EGFR-Mutation oder ALK-positivem nsqNSCLC ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen einer geeigneten zielgerichteten Therapie angezeigt [3].

## Fazit

Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin ist dem bereits starken Vergleichsarm aus Bevacizumab und Paclitaxel/Carboplatin überlegen. Dabei bietet die Kombinationstherapie einen neuen Standard für Patienten mit Lebermetastasen, die üblicherweise eine schlechte Prognose haben, und für Patienten mit EGFR-Mutation nach TKI-Versagen, die neuer, effektiver Therapien bedürfen. Unabhängig vom PD-L1-Status sprechen zwei von drei Patienten im Gesamtkollektiv auf die Viererkombination an. Die Chemotherapie-freie Erhaltungsphase mit Atezolizumab und Bevacizumab (Abb. 5) ist zudem eine weitere Besonderheit des untersuchten Regimes. ●

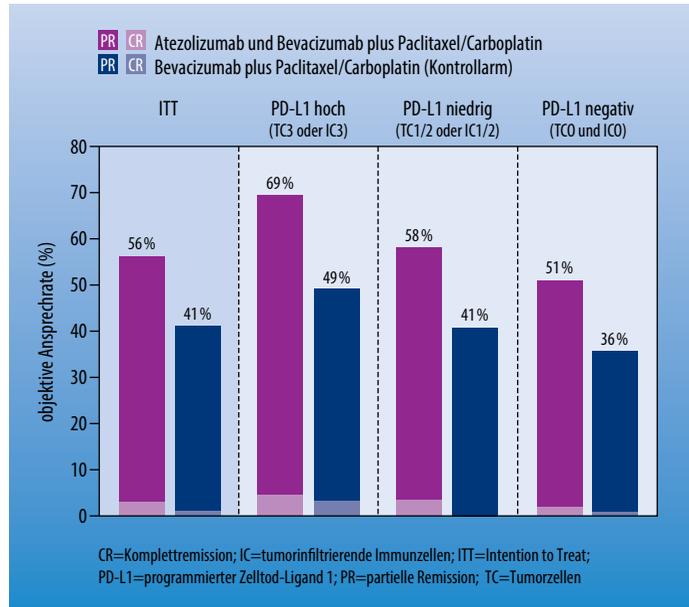


Abb. 4: IMpower150-Studie: objektive Ansprechraten (ORR) (nach [4])

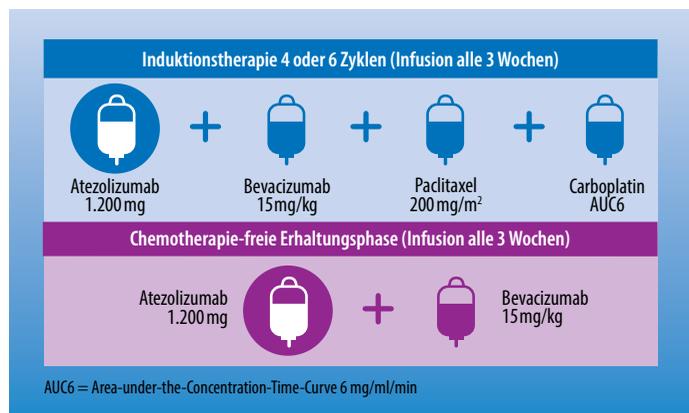


Abb. 5: Anwendung der Kombinationstherapie mit Induktionsphase und Chemotherapie-freier Erhaltungsphase bei NSCLC-Patienten (nach [3])

## Literatur

1. Planchard D et al., Ann Oncol 2018, 29:192–237
2. NCCN-Guidelines, Non-Small Lung Cancer, Version 5.2018
3. Fachinformation Tecentriq®, Stand: März 2019
4. Socinski MA et al., J Clin Oncol 2018, 36 (Suppl): Abstract 9002
5. Reck M et al., Ann Oncol 2017, 28 (Suppl 11): Abstract LB1\_PR
6. Socinski MA et al., J Clin Oncol 2018, 36 (Suppl): Abstract 9002
7. Ren Y et al., Oncotarget 2016, 7:53245–53253
8. Sandler A et al., N Engl J Med 2006, 355:2542–2550
9. Cavanna L et al., Oncotarget 2019, 10:209–215
10. Mok TS et al., Ann Oncol 2018, 29 (Suppl 9):ix177–ix178, Abstract LBA9
11. Reck M et al., Ann Oncol 2018, 29 (Suppl 8): Abstract 1386PD

## Wirksamkeit von Atezolizumab auch bei älteren mUC-Patienten bestätigt

Meist sind es ältere Menschen, die an einem Urothelkarzinom erkranken. In der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation profitieren sie von einer Krebsimmuntherapie mit dem PD-L1 (programmed death-ligand 1)-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®▼) ebenso wie jüngere Patienten, so aktuelle Auswertungen der randomisierten Phase-II-Studie IMvigor210 [1].

Das mittlere Erkrankungsalter beim Urothelkarzinom liegt zwischen 73 und 77 Jahren [2]. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Therapieregimen in dieser Altersgruppe sind daher von hoher Relevanz für die Therapieentscheidung. Gerade die älteren Patienten werden in Studien aber oft nicht ausreichend berücksichtigt.

**Gutes Ansprechen auch bei ≥75-Jährigen** • Aussagefähige Langzeitdaten für ältere Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) liefert nun eine aktuelle Auswertung der Studie IMvigor210 über ein medianes Follow-up von 32,9 Monaten. Sie belegt, dass Patienten ≥75 Jahre mit einem mUC nach einer Platin-Vortherapie ebenso gut von der Wirksamkeit des PD-L1-Inhibitors profitieren wie die Gesamtpopula-

tion [1]. Konkret sprachen 23% der Platin-vorbehandelten älteren Patienten (n=57) auf die Therapie mit Atezolizumab an (Abb. 1a) [1]. In der Gesamtpopulation (n=310) lag der Anteil bei 16% [3]. Die Rate der Komplettremissionen war mit 7% in beiden Patientengruppen gleich [1, 3].

**63% der Responder profitieren von lang anhaltendem Ansprechen** • Auch bezüglich der Ansprechdauer (DOR) ergab sich mit 20,9 Monaten bei den ≥75-jährigen Patienten (n=13) gegenüber 24,8 Monaten in der Gesamtpopulation (n=51) kein wesentlicher Unterschied [1, 3].

Bezüglich der medianen Überlebenszeit (OS) hatte die Subgruppe der älteren Patienten sogar einen numerischen Vorteil im Vergleich zur Gesamtpopulation (9,2 versus 7,9 Monate; Abb. 1b) [1, 3].

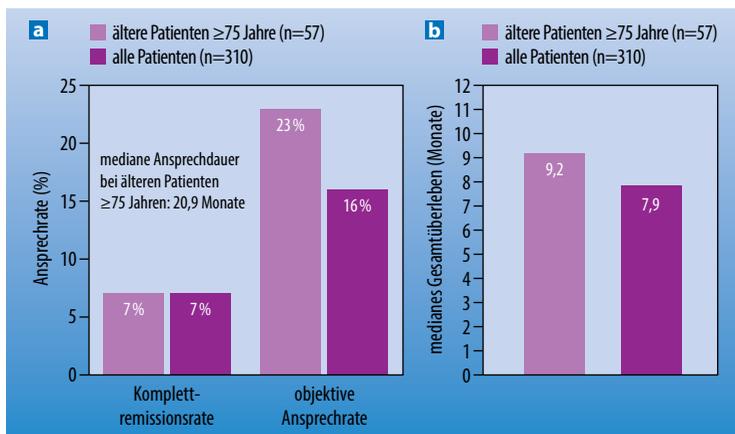
Die Sicherheitsdaten bestätigen Atezolizumab ebenfalls als gute Therapieoption auch im Alter: Die Therapie mit dem PD-L1-Inhibitor war gerade auch bei den ≥75-Jährigen sicher und gut verträglich [1, 3].

Ebenfalls ausgewertet wurde der Effekt von Atezolizumab bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine Cisplatin-Therapie nicht geeignet waren. Die Langzeitdaten über ein medianes Follow-up von 29,3 Monaten zeigten auch in diesem Patientenkollektiv eine gute Wirksamkeit in der Gruppe der älteren Patienten. In Bezug auf die Verträglichkeit wurden ebenfalls vergleichbare Resultate dokumentiert [1, 3].

**Fazit für die Praxis** • Die Auswertungen der IMvigor210-Studie bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Atezolizumab auch bei Patienten ≥75 Jahren. Gerade diese Patienten bilden in der klinischen Praxis die Mehrheit. Sprechen ältere Patienten nach Platin-Vortherapie an, profitieren sie meist langanhaltend von dieser Therapiechance [1, 3]. ●

### Literatur

1. Balar AV et al., ASCO-GU 2019, San Francisco, CA/USA, Abstract 349
2. „Krebs in Deutschland für 2013/2014“, 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); Berlin, 2017
3. Balar AV et al., ASCO 2018, Chicago, IL/USA, Abstract 4523



**Abb. 1: Studie IMvigor210: Wirksamkeit der Therapie mit Atezolizumab bei Platin-vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom: a) Ansprechraten, b) medianes Gesamtüberleben (nach [1, 3])**

Was kann eine Behandlung leisten?

# Gesellschaftliche Effekte einer innovativen Therapie des Follikulären Lymphoms

Der Wert innovativer Therapien wird teils hitzig diskutiert. Welche Aspekte über den Preis hinaus zu berücksichtigen sein können, wurde jetzt untersucht: Welche makroökonomische Bedeutung hat eine klinische Studie für die Erstlinientherapie des Follikulären Lymphoms (FL)? Ergebnis: Zusätzlich zu einem signifikanten Gewinn an progressionsfreier Zeit für die Patienten ergaben sich geringere finanzielle Kosten für die Gesellschaft. Die Publikation der Ergebnisse auf dem ISPOR Congress beantwortet damit eine wichtige Frage zum Nutzen von Innovationen für die Gesellschaft.

Das unabhängige Wirtschaftsforschungsinstitut WifOR entwickelt empirische Modelle, um gesellschaftliche Auswirkungen medizinischer Innovationen zu ermitteln. Diese Modelle stützen sich dabei auf klinische Studien, Daten aus Patientenbefragungen sowie amtliche Statistiken etwa zur Erwerbstätigkeit, zur Produktivität und zur volkswirtschaftlichen Gesamtrechnung. Die Analysen fußen auf aktuellen Forschungsergebnissen aus Gesundheitsökonomie sowie Medizin und arbeiten mit validen statistischen Verfahren.

## Obinutuzumab im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard

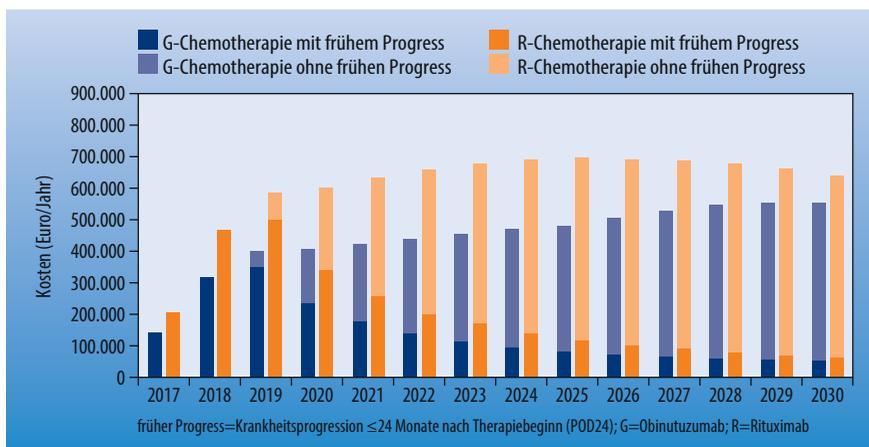
Das Modell ist Grundlage einer aktuellen Studie zu gesellschaftlichen Effekten und verglich das innovative Obinutuzumab (Gazyvaro®) auf Basis der Zulassungsstudie GALLIUM mit dem bisherigen Therapiestandard Rituximab (MabThera®) in der Erstlinienbehandlung des FL [1].

Hierbei stehen insbesondere die höheren Therapiekosten in der Behandlungsphase einem längeren progressionsfreien Überleben und damit auch einer höheren gesellschaftlichen Produktivität der Patienten sowie einer weniger häufig und später einsetzenden Folgetherapie gegenüber. Diese Effekte wurden anhand eines offenen

Kohortenmodells nach Altersgruppen für den Zeitraum von 2017 bis 2030 modelliert. Berücksichtigung fanden unter anderem der Zuwachs an be-

Basis der Zulassungsstudie 11.870 Jahre zusätzliche progressionsfreie Zeit gegenüber einer Therapie mit Rituximab anzunehmen. Diese übertrugen sich aufgrund der Altersverteilung der Patienten hauptsächlich auf Aktivitäten im Haushalt (8,87 Millionen Stunden) und in geringem Maße auf bezahlte Arbeitszeit (2,3 Millionen Stunden).

**Einsparungen trotz höherer Kosten** • Rechnerisch ergeben sich durch die höheren Arzneimittelkosten für Obinutuzumab bis 2030 Mehrkosten von etwa 551 Millionen Euro. Demgegenüber stehen direkte Einsparungen



**Abb. 1: Follikuläres Lymphom: Jahreskosten für Folgetherapien in der Gesamtkohorte (nach [1])**

zahlter Arbeit im Beruf sowie unbezahlter Tätigkeit etwa im Haushalt und Ehrenamt. Das dafür zugrundeliegende Modell des "specialist approach" wurde 2015 mit WifOR entwickelt und ist als Standard etabliert [2].

**Zusätzlich mehr als 11.000 Jahre PFS-Gewinn** • Das Kohortenmodell zeigt, dass von 2017 bis 2030 insgesamt 25.419 Patienten in Deutschland an einem Follikulären Lymphom erkranken. Beim ausschließlichen Einsatz von Obinutuzumab in der Erstlinie sind auf

von rund 44 Millionen Euro für nicht erforderliche Folgetherapien (Abb. 1). Zusätzlich zu dem PFS-Gewinn für die Patienten profitiert die Gesellschaft durch die Wertschöpfung, welche die Patienten infolge der längeren therapiefreien Zeit generieren, in Höhe von rund 723 Millionen Euro.

## Literatur

1. [https://tools.ispor.org/research\\_pdfs/60/pdffiles/PCN133.pdf](https://tools.ispor.org/research_pdfs/60/pdffiles/PCN133.pdf)
2. Hofmann S, Sozialökonomische Schriften. Frankfurt am Main [Germany], PL Academic Research, 2015, Band 50



## Therapeutische Antikörper

# „Ohne eigene Erfahrung ist man im völligen Blindflug“

*Dr. Johannes Bruns, Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin*

Biologika sind aus dem therapeutischen Arsenal nicht mehr wegzu-denken, auch nicht in der Onkologie. Zunehmend werden Ärzte und Patienten mit der Problematik biosimilarer Antikörper konfrontiert (**Abb.1**), die – anders als Generika – nicht gleich, sondern dem Originalpräparat nur ähnlich und in klinischen Studien weit weniger untersucht sind (**Abb.2**). Welche Folgen hat das für den Praxisalltag?

*Biosimilare Antikörper, die seit über einem Jahrzehnt in Deutschland verfügbar sind, haben sich zunächst bei chronisch entzündlichen Erkrankungen etabliert. Zunehmend werden die Biosimilars auch in der Onkologie eingesetzt. Sehen Sie hier Unterschiede?*

**Bruns:** Man muss hier davon ausgehen, dass biosimilare Antikörper ähnlich, aber nicht gleich sind. Deshalb hätte ich bei der Anwendung gerne eine gewisse Sicherheit, dass die Unterschiede, von denen man theoretisch oder auch praktisch weiß, keinen negativen Effekt haben. Deshalb ist es wichtig, die Therapie mit Biosimilars in irgendeiner Weise zu flankieren. Bei chronisch entzünd-

lichen Erkrankungen hat der Arzt die Möglichkeit, am Krankheitsverlauf seiner Patienten selbst Erkenntnisse zu gewinnen, denn er sieht, wie der Patient nach Umstellung auf das Biosimilar reagiert, etwa durch einen entzündlichen Schub oder neue Nebenwirkungen.

**„Im Kampf gegen Krebs erscheint mir ein dem Arzt vertrautes Medikament günstig.“**

In der Onkologie ist diese Anschein-nahme schwierig, weil die Krankheitsverläufe eine gewisse Variabilität haben und schwer zu beobachten sind. Wir haben hier ein gewisses

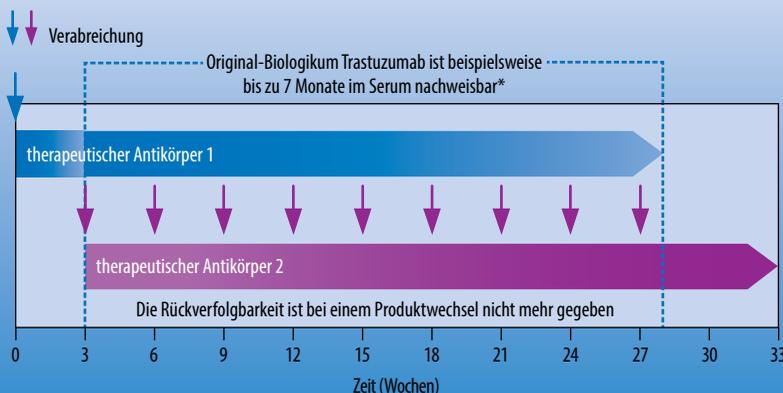
Grundrauschen, sodass die Möglichkeit, einen einzelnen Patienten hinsichtlich seiner Symptomatik und seines Verlaufes zu beobachten, nicht gegeben ist. Deshalb wäre ich in der Onkologie etwas vorsichtiger als in Bereichen, in denen eine individuelle Anschein-nahme gelingt. Im Kampf gegen Krebs erscheint mir ein dem Arzt vertrautes Medikament günstig.

Das Nachahmen eines Produkts, sei es ein Generikum oder ein Biosimilar, braucht die Medizin nicht; verschiedene nichtmedizinische Aspekte können aber eine Rolle spielen. Die mit ökonomischem Ziel durchgeführte Substitution ist ein erheblicher Eingriff in die medizinische Versorgung. Bei Generika haben wir bereits Erfahrung. Bei Biosimilars werden wir das erst in fünf Jahren wissen.

*Welche Herausforderungen stellen Biosimilars an die Pharmakovigilanz?*

**Bruns:** Da nichtidentische Arzneimittel mit gleichen Wirkstoffnamen bezeichnet werden, ist eine Dokumentation von Handelsname und Chargennummer zwingend erforderlich, um ein Medikament jederzeit genau identifizieren zu können.

Wenn Zwischenfälle auftreten, bleibt dennoch die Frage nach der Ursache. Ist das Medikament nicht geeignet, ist es für diesen Patienten nicht geeignet oder ist es in dieser Indikation nicht geeignet? Ein Abgleich dieser Daten ist zudem nur dann vernünftig möglich, wenn die grundsätzlichen Mechanismen gut verstanden sind. Bei dieser neuen Produktklasse haben wir zumindest in der Onkologie wenig Informationen zum Abgleich.



**Abb. 1: Verweildauer therapeutischer Antikörper im Serum bei Produktwechsel (Switch), nach Roche**

Wie stehen Sie zum Thema „Switchen unter laufender Therapie“?

**Bruns:** Wird ein Patient neu auf ein Biosimilar eingestellt, wird er nicht einschätzen können, wie eine alternative Therapie gewirkt hätte. Der Arzt sieht aufgrund seiner Erfahrung eventuell einen Unterschied. Anders beim Switchen. Hier werden der Arzt und der Patient gegebenenfalls feststellen können, ob alles beim Alten bleibt.

Der Arzt muss den Switch genau dokumentieren, denn der Patient könnte ihn gegebenenfalls zu einem späteren Zeitpunkt damit konfrontieren, dass es ihm seit dem Switch schlechter geht.

Wie bewerten Sie den oft diskutierten Nocebo-Effekt?

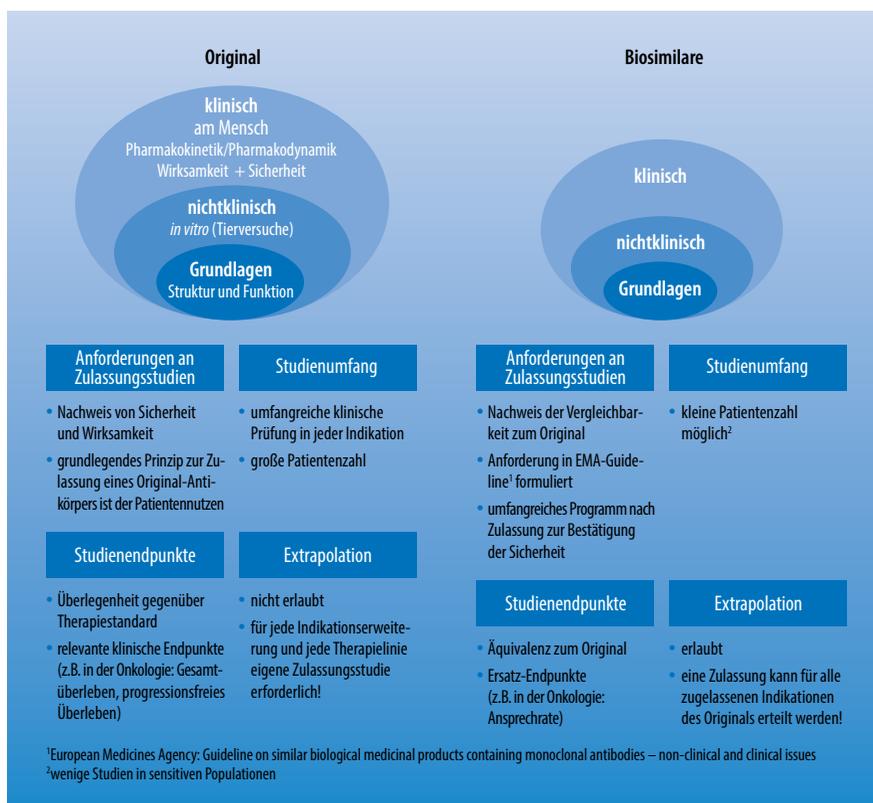
**Bruns:** Grundsätzlich wird der Nocebo-Effekt als wichtiges Argument gegen die Umstellung angeführt. In der Praxis aber werden die Überlegungen zur Ökonomie teilweise über die Medizin-Inhalte gestellt.

**„Aufklärung ist in der Onkologie – nicht zuletzt auch durch die Vielzahl der Präparate – besonders wichtig.“**

Wie sollte vor einer Umstellung die Patientenaufklärung aussehen?

**Bruns:** Aufklärung ist in der Onkologie – nicht zuletzt auch durch die Vielzahl der Präparate – besonders wichtig. Handelt der Arzt bei der Umstellung aus seiner Sicht verantwortlich und möchte er eine Akzeptanz des Patienten erreichen, wird er ihm die Zusammenhänge darlegen, damit sich der Patient keine Nebenwirkungen einbildet.

Der Vorstoß von Gesundheitsminister Jens Spahn, auch Biologika in der Apotheke automatisch substituieren zu lassen, ist auf breite Ablehnung gestoßen und wird nun verschoben. Wie beurteilen Sie diese Entscheidung?



**Abb. 2: Regulatorische Rahmenbedingungen: Original-Biologikum und Biosimilare, nach Roche**

**Bruns:** Das ist auf jeden Fall richtig. Apotheker haben nie die Verantwortung für die Therapie eines Patienten gehabt und werden sie auch nie übernehmen. Die Wahl eines Biosimilars ist schon eine relevante Therapieentscheidung, die dem Arzt aufgrund seiner Erfahrung vorbehalten werden

sollte. Schon bei der Auswahl des Produkts besteht ein gewisser Spielraum. Wenn zusätzlich auch noch der Apotheker individuell nach ökonomischen Regeln entscheidet, ist der Vorgang überhaupt nicht mehr zu beobachten. Ohne eigene Erfahrungen ist man im völligen Blindflug. ●

### Original-Biologikum Rituximab – Zulassungserweiterungen

Das Original-Biologikum Rituximab (MabThera<sup>®</sup>) hat nach Patentablauf in zwei Einsatzgebieten europaweite Zulassungserweiterungen erhalten: Die randomisierte prospektive Multicenter-Studie MAINRITSAN [1] zeigte bei Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis eine signifikant niedrigere Rate von Rezidiven durch eine Erhaltungstherapie mit Rituximab gegenüber der Standardtherapie mit Azathioprin (p=0,002) [2]. Bei Pemphigus vulgaris verdreifachte die Therapie mit Rituximab gegenüber der Standardbehandlung mit Kortikosteroiden die Remissionsrate (89 % versus 28 %; p<0,0001) [3]. Die Therapie wird von der unabhängigen International Bullous Disease Group empfohlen [4].

Wie Dr. med. Stefan Frings, Medical Director, Roche Pharma AG, betont, wurden diese Zulassungen nach Patentablauf von MabThera<sup>®</sup> mit voller Energie und finanziellem Einsatz verfolgt; und die Forschung geht weiter.

#### Literatur

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00748644>
2. Guillevin L et al., N Engl J Med 2014, 371:1771–1780
3. Joly P et al., Lancet 2017, 389:2031–2040
4. Murrell DF et al., J Am Acad Dermatol 2018, doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021pii: S0190-9622(18)30207-X 10.1016/j.jaad.2018.02.021

## Metastasiertes kolorektales Karzinom

# Bevacizumab/Capecitabin: wirksame und sichere Option für unfitte Patienten

Die S3-Leitlinie empfiehlt u. a. Bevacizumab (Avastin®) und Fluoropyrimidine (z. B. Capecitabin, Xeloda®) für die First-Line-Therapie unfitter Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) [1]. Diese Patientengruppe ist aufgrund ihres schlechteren Allgemeinzustands in Studien oft unterrepräsentiert. Die vorliegenden Studiendaten unterstreichen jedoch die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie.

Die randomisierte Open-Label-Phase-III-Studie AVEX untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Inhibition bei älteren Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand. Die Patienten erhielten first-line entweder Bevacizumab plus Capecitabin (n=140) oder Capecitabin alleine (n=140), stratifiziert nach dem Allgemeinzustand (ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group]: 0–1 versus 2). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) [2]. Das mittlere Alter der 280 Patienten lag bei 76 Jahren und entspricht damit dem durchschnittlichen Diagnosealter in Deutschland von über 70 Jahren (Frauen: 75 Jahre, Männer: 72 Jahre) [3].

**AVEX-Studie: Wirksamkeit von Bevacizumab/Capecitabin bei unfitten Patienten belegt** • Das PFS war in der Bevacizumab/Capecitabin-Gruppe signifikant länger

als in der Capecitabin-Gruppe (9,1 Monate versus 5,1 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,53,  $p < 0,0001$ ; Abb. 1) [2]. Der Vorteil wurde auch für Subgruppen gezeigt: sowohl für Patienten, die jünger als 75 Jahre waren, als auch für Patienten, die mindestens 75 Jahre alt waren. Zudem war der PFS-Vorteil unabhängig vom Allgemeinzustand (ECOG-Status 0–1 versus 2) [2].

Das mediane Gesamtüberleben betrug 20,7 Monate in der Kombinationstherapiegruppe, verglichen mit 16,8 Monaten in der Monotherapiegruppe (HR 0,79;  $p = 0,18$ ) [2]. Die Studie war jedoch nicht darauf ausgelegt, Unterschiede bezüglich des Gesamtüberlebens zu zeigen.

**AVEX-Studie: Sicherheitsprofil bestätigt** • In der AVEX-Studie konnte das aus zahlreichen anderen Studien bekannte Sicherheitsprofil der Dublette Bevacizumab/Capecitabin auch für unfitte Patienten mit mCRC

bestätigt werden [2]. Geeignet ist die Kombinationstherapie insbesondere für Patienten, die für eine vorangehende Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierte Therapie ungeeignet sind [2].

**Metaanalyse bestätigt Daten zu Bevacizumab/Capecitabin** • Die Sicherheit der Kombinationstherapie Bevacizumab/Capecitabin bestätigt auch eine Metaanalyse aus zehn klinischen Studie mit insgesamt 604 älteren Patienten >70 Jahre. Die Metaanalyse zeigte zudem: Die Wirksamkeit wurde durch Bevacizumab signifikant verbessert. Das mediane PFS betrug 8,2 Monate im Bevacizumab/Capecitabin-Arm und 6,5 Monate im Capecitabin-Arm (HR 1,39;  $p = 0,0014$ ) [4].

**Fazit** • Die Kombinationstherapie aus Bevacizumab/Capecitabin ist eine wirksame und sichere Option in der First-Line-Therapie des mCRC. Das Regime eignet sich für die Leitlinien-gerechte Therapie unfitter Patienten und/oder älterer Patienten. ◆

### Literatur

1. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1 – Januar 2019, AWMF-Registernummer: 021/007OL
2. Cunningham D et al., Lancet 2013, 14:1077–1085
3. „Krebs in Deutschland für 2013/2014“, 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); Berlin, 2017
4. Koch C et al., Oncotarget 2018, 9:10272–10283

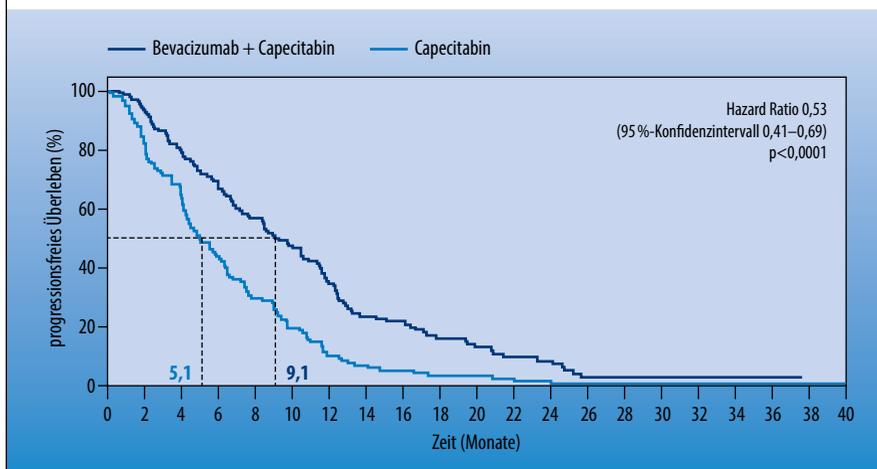


Abb. 1: AVEX-Studie: progressionsfreies Überleben (nach [2])



## Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

# Zukunftsvision: Entwicklung in eine chronische Erkrankung

*Interview mit Prof. Dr. Jalid Sehouli, Charité, Berlin*

Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom gehört zu den aggressivsten Tumorerkrankungen, was sich in einer entsprechend schlechten Prognose niederschlägt. Gezielte Therapiestrategien wie mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab (Avastin®) haben die Chance auf ein langfristiges Überleben verbessert. Prof. Dr. Jalid Sehouli, Direktor der Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie und Klinik für Gynäkologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, sieht das Ovarialkarzinom künftig als chronische Erkrankung.

*Wie hat die Zulassung von Bevacizumab beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom die Therapiemöglichkeiten verändert?*

**Sehouli:** Mit den aktuell verfügbaren Therapieoptionen ist ein Langzeitüberleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den Bereich des Möglichen gerückt. Nachdem erfolglos versucht wurde, Chemotherapien in der Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie einzusetzen und das progressionsfreie Überleben (PFS) zu verbessern, war Bevacizumab eine Art „Augenöffner“ in der gynäkologischen Onkologie. Die Studien mit dem Angiogenesehemmer haben erstmals gezeigt, dass eine Erhaltungstherapie ein gangbarer Weg sein kann.

Mit einer Therapie, die nicht kumulativ toxisch ist, konnte Symptomkontrolle erreicht und das PFS verbessert werden. Die Patientinnen sind fitter, sie sind länger tumorfrei und spüren weniger von ihrer Tumorerkrankung. Seither gilt Bevacizumab als wirksame und verträgliche First-Line-Therapie des primären fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.

*Decken sich Ihre Erfahrungen mit den Daten aus klinischen Studien zu Bevacizumab?*

**Sehouli:** Ja, auch in der nichtinterventionellen Studie OTILIA bestätigen sich die guten Ergebnisse mit Bevacizumab aus den Zulassungsstudien im klinischen Alltag. Wie unterschiedliche Auswertungen zeigten, profitieren auch ältere Patientinnen, solche mit Komorbiditäten und Poly-medikation sowie kachektischen Patientinnen [1, 2]. Der Angiogenesehemmer ist demzufolge auch im klinischen Alltag wirksam und sicher.

**„In der nichtinterventionellen Studie OTILIA bestätigen sich die guten Ergebnisse mit Bevacizumab aus den Zulassungsstudien im klinischen Alltag.“**

*Die FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)-Klassifikation wurde nach der Zulassung von Bevacizumab beim Ovarialkarzinom geändert. Was bedeutet das in der Praxis?*

**Sehouli:** Bevacizumab ist für Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom mit erhöhtem Progressions- und Rezidivrisiko zugelassen [3]. Nach der alten FIGO-Klassifikation von 1988 entsprach das FIGO-Stadien IIIB–IV. Daher sind nach der

neuen FIGO-Klassifikation von 2014 auch Patientinnen mit FIGO IIIA1, d.h. nur mit Lymphknotenmetastasen, im Rahmen des Labels. Die Bevacizumabgabe erfolgt prinzipiell gemäß Zulassung über einen Zeitraum von insgesamt 15 Monaten [3].

*In welche Richtung wird sich die Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms entwickeln?*

**Sehouli:** Ich hoffe, dass wir das Langzeitüberleben der Patientinnen weiter verbessern und langfristig das Ovarialkarzinom in eine chronische Erkrankung überführen können. Dazu müssen wir noch vielmehr in sequenziellen Therapiestrategien denken, d.h. welche Therapie zu welcher Zeit und nicht entweder oder.

**„Wir müssen noch vielmehr in sequenziellen Therapiestrategien denken.“**

Daher ist es denkbar, mit einer antiangiogenetischen Therapie zu starten und bei einem Rezidiv auf einen PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitor zu wechseln. Allerdings sind hier auch tumorbiologische, prädiktive Faktoren und die Präferenz der Patientin relevant. Um hier voranzukommen, ist weitere klinische Forschung notwendig. ●



Zum Video-interview mit Prof. Dr. Sehouli gelangen Sie hier: <https://t1p.de/razj>

### Literatur

1. Woopen H et al., ESMO 2017, Poster 956P
2. Armbrust R et al., ASCO 2018, Poster #5546
3. Fachinformation Avastin®, Stand: März 2018

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

**Wirkstoff:** Bevacizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg/400 mg Bevacizumab in 4 ml/16 ml. Sonstige Bestandteile:  $\alpha$ ,  $\alpha$ -Trehalose 2 H<sub>2</sub>O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem 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 liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. In Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin, oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, periphere, sensorische Neuropathie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Augenerkrankung, erhöhter Tränenfluss, Hypertonie, (venöse) Thromboembolie, Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten, Rektalblutung, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Wundheilungsstörungen, exfoliative Dermatitis, trockene Haut, Hautverfärbung, Arthralgie, Myalgie, Proteinurie, Ovarialinsuffizienz, Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhautentzündung, Gewichtsabnahme, Sepsis, Abszess, Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt, Anämie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Dehydratation, Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, (arterielle) Thromboembolie, Blutungen, tiefe Venenthrombose, Lungeneinblutung/Bluthusten, Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie, Magen-Darm-Perforation, Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie, palmoplantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Faszitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenscheidewand, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. Veränderungen der Laborwerte: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokaliämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte International Normalised Ratio (INR), erhöhter Serumkreatininspiegel sowohl mit als auch ohne Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

---

Hersteller von FoundationOne CDx ist Foundation Medicine, Inc., 150 Second Street, 1st Floor, Cambridge, MA 02141- USA. Bevollmächtigter im Europäischen Wirtschaftsraum ist Qarad BVBA, Pas 257, B-2440 Geel, Belgien. Kontaktdetails für weitere Informationen: Roche Regional Customer Care Center, Telefon: +49 (0)7624 / 14-2098, E-Mail: germany.foundationmedicine@roche.com. FoundationOne CDx erfüllt alle Verpflichtungen gemäß der EU Richtlinie 98/79/EG über In-vitro Diagnostika.

---

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

**Wirkstoff:** Obinutuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechfl. mit 40 ml enthält 1.000 mg Obinutuzumab, entspr. 25 mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 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. 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:** Überempfindlichk. gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestand. des Arzneimittels. **Nebenwirkungen:** Infektionen d. oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Herpes Zoster, Neutropenie einschl. febrile, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Husten, Diarrhoe, Obstipation, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Fieber, Asthenie, infusionsbedingte Reaktionen (IRR), oraler Herpes simplex, Rhinitis, Pharyngitis, Infektion d. Lunge, Influenza, Nasopharyngitis, Plattenepithelkarzinom der Haut, Schmerzen in den Lymphknoten, Tumorsythesyndrom, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Depression, Angstgefühl, okuläre Hyperämie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Hypertonie, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, oropharyngeale Schmerzen, Dyspepsie, Colitis, Hämorrhoiden, Nachtschweiß, Ekzeme, muskuloskeletale Thoraxschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Knochenschmerzen, Dysurie, Harninkontinenz, Thoraxschmerzen, reduzierte Leukozytenzahl, reduzierte Neutrophilenzahl, Gewichtszunahme, Übelkeit, Müdigkeit, Bronchitis, Sepsis, Schwächegefühl, allg. Unwohlsein, progressive multifokale Leukoencephalopathie, Hepatitis-B-Reaktivierung, gastrointestinale Perforation, Verschlimmerung vorbestehender Herzerkrankungen, auffällige Laborwerte. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: April 2019.

**Wichtige Information zur Anwendung von Herceptin® 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.
- **Melden Sie umgehend an die lokale Abteilung Arzneimittelsicherheit der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (grenzach.drug\_safety@roche.com oder Fax +49 7624 14 3183), wenn Herceptin 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 Herceptin und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Herceptin besser zu verstehen und ermöglicht, den Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.**

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

**Wirkstoff:** Trastuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Trastuzumab. Sonstige Bestandteile: L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin,  $\alpha, \alpha$ -Trehalosedihydrat Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete:** Metastasierter Brustkrebs: Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: 1) als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet; 2) in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist; 3) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben; 4) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. Brustkrebs im Frühstadium: Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert: 1) nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend); 2) nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel; 3) in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin; 4) in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren >2 cm im Durchmesser. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. Metastasiertes Magenkarzinom: Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt. **Nebenwirkungen:** Infektion, Nasopharyngitis, febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie, Thrombozytopenie, Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust, Anorexie, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Blutdruck erniedrigt oder erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Palpitationen, Herzflattern, Auswurfreaktion 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, Hyperkaliämie, Hirnödem, Papillenödem, Netzhautblutung, kardiogener Schock, Perikarditis, Bradykardie, Galopprrhythmus vorhanden, Lungenfibrose, respiratorische Insuffizienz, Atemnot, Lungeninfiltration, akutes Lungenödem, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Bronchospasmus, Hypoxie, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem, interstitielle Lungenerkrankung, Leberversagen, Angioödem, membranöse Glomerulonephritis, Glomerulonephropathie, Nierenversagen, Oligohydramnie, Nierenhypoplasie, Lungenhypoplasie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: April 2018.

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

**Wirkstoff:** Rituximab, ein gentechn. hergest. monoklon. chimärer Antikörper der Klasse IgG. **Zusammensetzung:** Eine 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 in Komb. mit Methotrexat ist für die Behandl. erw. Pat. mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschl. einer oder mehrerer Ther. mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. MabThera in Komb. mit Methotrexat vermindert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung u. verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. MabThera in Komb. mit Glukokortikoiden wird angewendet zur Behandlung von erw. Pat. mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) u. mikroskopischer Polyangiitis (MPA). MabThera ist zur Behandlung von Patienten mit mäßigem bis schwerem Pemphigus vulgaris (PV) angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. den Wirkstoff, gg. Mausproteine od. einen der sonst. Bestand. des AM. Aktive, schwere Infekt., stark geschwächtes Immunsystem, 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 einer Verschlechl. 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), Konjunktivitis, PML, die tödlich verlief. Schwere Hautreakt. wie SJS od. TEN (einige mit tödlichem Ausgang). **Indikation Autoimmunerkrank:** Blutdruckveränd., erhöhter Blutdruck, Übelkeit, Herpesvirus-Infektionen wie H. simplex, Hautreakt., Ausschlag, Erötten (mit Hitzegefühl), Hautausschlag einschl. Akne od. Flecken auf der Haut, Hautpapillom, Juckreiz, Urtikaria, Fieber, Rhinitis, Zittern, Tremor, beschl. Herzschlag, Änd. 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, Reizbarkeit, 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. **Indikation NHL/CLL:** 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. Sepsis, Lungenentzündung, Herpes, Erkältungen, Infekt. der Bronchien, Pilzinfekt., Infekt. unbekanntem Ursprungs, Sinusitis, Hepatitis B, Anämie, Panzytopenie, Überempfindl., hohe Blutzuckerwerte, Gewichtsverlust, Schwellungen im Gesicht u. am Körper, erhöhte LDH-Werte, erniedrigte Serumkalziumwerte, Parästhesie, Unruhe, Einschlafschwierigkeiten, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühl, erhöhte Tränenbildung, Stör. der Tränensekretion u. -bildung, Ohrgeräusche u. -schmerzen, Herzinfarkt, unregelm. od. erhöhte Herzfrequenz, Hypertonie, Hypotonie einschl. orthostatische, 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-, Rücken- u. Nackenschmerzen, allgemeines Unwohlsein od. Unbehagen od. Müdigkeit, Zittern, Anzeichen einer Grippe, Multiorganversagen. Gerinnungsstör., aplastische hämolytische Anämie, geschwollene/vergrößerte Lymphknoten, düstere Gemütslage, Depression, Nervosität, Stör. der Geschmacksempfindung, Angina pectoris, Asthma, Sauerstoffmangel, Vergrößerung des Bauchraums. 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. Verzögerte Verminderung der weißen Blutzellen, infusionsbedingte sofortige Abnahme der Blutplättchen (auch mit tödlichem Verlauf), Hörverlust, Verlust anderer Sinne. Veränderungen von Laborwerten. **Dosierung:** Rheumatoide Arthritis: zwei i.v. Infus. zu je 1.000 mg im Abstand von zwei Wo. Weitere Behandl.-zyklen sind möglich. Die Notwendigkeit weiterer Behandl.-zyklen sollte 24 Wo. nach dem vorherigen Zyklus beurteilt werden. Granulomatose mit Polyangiitis u. mikroskopische Polyangiitis: zur Induktion einer Remissionsther. beträgt die Dosierung 375 mg/m<sup>2</sup> KOF 1x wöchentl. als i.v. Infus. über einen Zeitraum von vier Wo. (insgesamt 4 Infus.) in Komb. mit Glukokortikoiden. **Prämedikation:** Prämed. mit Analgetikum, Antihistaminikum, Glukokortikoiden gem. Fachinformation beachten. Eine Erhaltungstherapie darf frühestens 16 Wo. nach der letzten Infus. von MabThera eingeleitet werden. Nach Induktion einer Remission mit anderen Standard-Immunsuppressiva sollte eine Erhaltungstherapie mit MabThera innerhalb von 4 Wo. nach der Krankheitsremission eingeleitet werden. Zwei i.v. Infus. von je 500 mg MabThera sollten im Abstand von 2 Wo. verabreicht werden, gefolgt von einer i.v. Infus. von 500 mg alle 6 Mo. Die Pat. sollten MabThera nach Erreichen einer Remission (Fehlen klin. Anzeichen und Symptome) über eine Dauer von mind. 24 Mo. erhalten. Bei Pat., die ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv aufweisen, sollten die Ärzte eine längere Dauer der Erhaltungstherapie mit MabThera, von bis zu 5 Jahren in Erwägung ziehen. *Pemphigus vulgaris*: 1.000 mg mittels i.v. Infus., gefolgt von einer zweiten i.v. Infus. zu 1.000 mg 2 Wo. später, in Komb. mit einem ausschleichenden Glucocorticoid-Zyklus. **Erhaltungstherapie:** Eine i.v. Erhaltungsinfus. zu 500 mg ist in den Monaten 12 und 18 zu verabreichen und anschließend, wenn auf Basis einer klin. Bewertung nötig, alle 6 Mon. **Behandlung von Rückfällen:** Bei einem Rückfall können Pat. 1.000 mg i.v. erhalten. Das med. Fachpersonal sollte auf Basis einer klin. Bewertung auch in Erwägung ziehen, die Glucocorticoid-Dosis des Pat. wieder aufzunehmen oder zu erhöhen. Nachfolgende Infus. dürfen frühestens 16 Wo. nach der vorhergehenden Infus. verabreicht werden. 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 2019.

**Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

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

**Wirkstoff:** Atezolizumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab, entsprechend einer Konzentration von 60 mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Essigsäure 99 %, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet(e):** Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom: Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, und deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  aufweisen. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab,

Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) und nicht-platteneithelialer Histologie. Bei Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC ist Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien anzuwenden. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR-Mutationen oder ALK-positivem NSCLC sollten vor der Therapie mit Tecentriq zudem auch bereits entsprechende zielgerichtete Therapien erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Monotherapie:* Harnwegsinfektionen, verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Fieber, Fatigue, Asthenie, Thrombozytopenie, Hypersensitivität, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, erhöhte AST/ALT, Hepatitis, Schmerzen des Bewegungsapparates, infusionsbedingte Reaktionen, grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndrom, Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Hypophysitis, myasthenes Syndrom, Myokarditis, Nephritis. *Kombinationstherapie:* Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Hypomagnesiämie, periphere Neuropathie, Dyspnoe, Übelkeit, Diarrhoe, Verstopfung, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Fieber, Fatigue, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Stomatitis. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2019.

### **Xeloda® 150 mg/500 mg Filmtabletten.**

**Wirkstoff:** Capecitabin. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: Wirkstoff: 150 mg bzw. 500 mg Capecitabin. Sonstige Bestandteile: Lactose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (3 mPa.s), Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Xeloda wird angewendet: Zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C). Zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. In Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms. In Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben. Als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist. **Gegenanzeigen:** Schwerwiegende und unerwartete Reaktionen bei Vorbehandlung mit Fluoropyrimidinen. Überempfindlichkeit gegen Capecitabin oder einen sonstigen Bestandteil oder gegen Fluorouracil. Patienten mit bekannter, vollständig fehlender Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD)-Aktivität. Schwangerschaft und Stillzeit. Schwere Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie. Schwere Leberfunktionsstörung. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). Behandlung mit Sorivudin oder dessen chemischen Verwandten, wie z. B. Brivudin. Wenn für eines der Arzneimittel der Kombinationstherapie Gegenanzeigen vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht angewendet werden. **Nebenwirkungen:** Anorexie, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Stomatitis, Bauchschmerzen, palmoplantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Verlust der Fingerabdrücke bei persistierendem oder schwerem palmoplantarem Erythrodyssästhesie-Syndrom, Abgeschlagenheit, Asthenie, Herpes-Virusinfektion, Nasopharyngitis, Infektionen der unteren Atemwege, Neutropenie, Anämie, Dehydrierung, Gewichtsabnahme, Schlaflosigkeit, Depression, Kopfschmerzen, Lethargie, Schwindel, Parästhesie, Störungen des Geschmackempfindens, Erhöhter Tränenfluss, Konjunktivitis, Augenreizung, Thrombophlebitis, Dyspnoe, Epistaxis, Husten, Rhinorrhö, gastrointestinale Blutungen, Verstopfung, Oberbauchbeschwerden, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit, Hyperbilirubinämie, abweichende Leberfunktionswerte, Ausschlag, Alopezie, Erythem, trockene Haut, Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut, makuläre Rötung, Abschuppung der Haut, Dermatitis, Pigmentierungsstörungen, Nagelstörungen, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, peripheres Ödem, Unwohlsein, Brustschmerzen, Sepsis, Infektionen der Harnwege, Zellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, orale Candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Pilzinfektion, Infektionen, Zahnabszess, Lipom, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, hämolytische Anämie, Erhöhung der International Normalised Ratio (INR)/Prothrombinzeit verlängert, Hypersensitivität, Diabetes, Hypokaliämie, Appetitstörung, Unterernährung, Hypertiglyzerindämie, Verwirrtheit, Panikattacken, gedrückte Stimmung, verminderte Libido, Aphasie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Ataxie, Synkopen, Gleichgewichtsstörungen, sensorische Störungen, periphere Neuropathie, Reduzierte Sehschärfe, Doppeltsehen, Vertigo, Ohrschmerzen, instabile Angina, Angina pectoris, Myokardischämie/-infarkt, Vorhofflimmern, Arrhythmie, Tachykardie, Sinustachykardie, Palpitationen, tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Punktblutungen, Hypotonie, Hitzewallungen, peripheres Kältegefühl, Lungenembolie, Pneumothorax, Hämoptysie, Asthma, Belastungsdyspnoe, Darmverschluss, Aszites, Enteritis, Gastritis, Dysphagie, Unterbauchbeschwerden, Ösophagitis, Unwohlsein im Bauch, Gastroösophagusreflux, Kolitis, Blut im Stuhl, Gelbsucht, Blasenbildung, Hautgeschwüre, Rötung, Urtikaria, Lichtempfindlichkeitsreaktion, palmares Erythem, Schwellungen im Gesicht, Purpura, Radiation-Recall-Syndrom, Gelenkschwellung, Knochenschmerzen, Gesichtsschmerz, Skelettmuskelsteifheit, Muskelschwäche, Hydronephrose, Harninkontinenz, Hämaturie, Nykturie, Erhöhung des Kreatinin im Blut, Vaginalblutungen, Ödem, Schüttelfrost, grippeartiges Krankheitsgefühl, Rigor, erhöhte Körpertemperatur, toxische Leukoenzephalopathie, Tränenkanalstenose, Hornhauterkrankungen, Keratitis, Keratitis punctata, Kammerflimmern, QT-Verlängerung, Torsade de pointes, Bradykardie, Vasospasmus, Lebersversagen, cholestatische Hepatitis, kutaner Lupus erythematoses, schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Anämie, neutropenisches Fieber, verminderter Appetit, Dysästhesie, periphere sensorische Neuropathie, Dysgeusie, erhöhte Tränensekretion, Ödeme an den unteren Extremitäten, Embolie, Thrombose, Halsschmerzen, Pharynxdysästhesie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Schwäche, Temperaturempfindlichkeit, Herpes zoster, Mundcandidiasis, Infektionen der oberen Atemwege, Rhinitis, Herpes labialis, Knochenmarksdepression, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Schlafstörungen, Angst, Neurotoxizität, Tremor, Neuralgie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypoästhesie, Sehstörungen, trockene Augen, Augenschmerzen, Sehschwäche, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Hörschwäche, Herzischämie/Herzinfarkt, Flushing, hypertensive Krisen, Phlebitis, Schluckauf, Pharyngolaryngealschmerzen, Dysphonie, Blutungen im oberen Bauchbereich, Mundulzerationen, Gastritis, Spannungsgefühl im Bauch, Refluxgastroösophagitis, Mundschmerzen, Dysphagie, Rektalblutungen, Unterbauchbeschwerden, orale Dysästhesie, orale Parästhesie, orale Hypoästhesie, Bauchbeschwerden, Hyperhidrose, erythematöse Rötung, Urtikaria, nächtliches Schwitzen, Kieferschmerzen, Muskelspasmen, Trismus, Proteinurie, erniedrigte renale Kreatininclearance, Dysurie, Mukositis, Schmerzen, grippeähnliches Krankheitsgefühl, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Kontusion, Akutes Nierenversagen als Folge von Dehydration. **Warnhinweis:** Packungsbeilage beachten. Enthält Lactose. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

Symposium „Personalisierte Medizin“, Frankfurt/Main, 09.03.2019

## Stärkere Interaktion zwischen Gynäkologen und Pathologen

Die molekularbiologischen Entwicklungen auf dem Gebiet des Mammakarzinoms sind enorm. Die Therapien und Therapieplanungen sind komplex, die Anforderungen an die molekular-genetische Diagnostik nehmen zu. Daher ist es wichtig, das diagnostische und therapeutische Wissen interdisziplinär zwischen Klinikern und Pathologen auszutauschen.

In der Diagnostik des Mammakarzinoms beginnt eine neue Ära. Zur Testung des ER (Östrogenrezeptor)- und PR (Progesteronrezeptor)-Status sowie der Testung auf HER2/Neu- und Ki-67, die von der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) [1] empfohlen wird, werden künftig molekulargenetische und immunologische Tests zu BRCA, PIK3CA und PD-L1 relevant sein. „Diese Tests werden wir qualitätsgesichert durchführen müssen, denn damit sind Therapieentscheidungen verbunden“, betonte Prof. Dr. Michael Untch, Berlin.

### Zukünftig: PD-L1-Testung beim Mammakarzinom •

Die PD-L1-Testung per se ist für Pathologen nichts Neues, erläuterte Pathologin Prof. Dr. Anette Lebeau, Hamburg. Die PD-L1-Expression wird bereits bei anderen Karzinomen wie z.B. Lunge, Melanom, Magen oder Kolon bestimmt. Neu ist, dass beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom (mTNBC) auf Immunzellen statt auf Tumorzellen getestet wird. Hier exprimieren ca. 41 % der mTNBC-Patientinnen PD-L1 auf den Immunzellen [2]. Daher braucht der Pathologe zukünftig Informationen vom Kliniker, ob eine PD-L1-Testung von Immunzellen oder Tumorzellen benötigt wird. Für welches Medikament und welche Indikation soll eine Testung des Gewebes erfolgen? „Jedes Medikament hat nämlich seinen eigenen Score“, betonte Lebeau, „die Ergebnisse können nicht miteinander verrechnet oder übertragen werden.“

### Einzelgentestung war gestern – Paneltestung heute und morgen •

Eine gute und enge Kooperation zwischen Pathologen und Gynäkologen ist die Grundlage einer erfolgreichen personalisierten Medizin, konstatierten die beiden Organisatoren der Veranstaltung, der Pathologe Prof. Dr. Josef Rüschoff, Kassel, und der Gynäkologe Prof. Dr. Christian Jackisch, Offenbach. Es geht darum, Treibermutationen zu detektieren, um Patienten die bestmögliche Therapie anzubieten. Ein in den AGO-Empfehlungen zum Mammakarzinom

erwähntes Tumorprofiling mit Multigenpanel-Tests wie FoundationOne® (Genomic Profile Test) bietet die Chance, therapierelevante Mutationsmuster umfassend zu sequenzieren [1, 3]. Damit können genetische Alterationen entdeckt werden, die erst im Verlauf der Erkrankung auftreten, oder neue Alterationen erfasst werden, die aktuell noch keine klinische Relevanz haben. Das ist eine Chance für die Entwicklung der personalisierten Medizin. ◆

### Literatur

1. AGO-Empfehlung „Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome“ [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2019](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019) (letzter Aufruf: 20.03.2019)
2. Emens LA et al., SABCs 2018, Abstract GS1-04
3. Frampton GM et al., Nat Biotechnol 2013, 31:1023–1031

### 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  
Dr. Henrike Ottenjann, München  
Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen  
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.