



## VON BEWÄHRT BIS BIOSIMILAR – PANITUMUMAB UND BEVACIZUMAB IN DER THERAPIE DES METASTASIIERTEN KOLOREKTALKARZINOMS



### RICHTIG STARTEN

Bei fitten Patienten  
mit RAS WT und  
linksseitigem Primarius:  
Vectibix® direkt in der Erstlinie

### 2 EGFR-INHIBITOREN (EGFRI) IM THERAPIE- ALGORITHMUS

Die Therapiestrategie stützt sich auf vier  
Entscheidungskriterien .....Seite 2

### 3 FEINE UNTERSCHIEDE: EGFRI VS. EGFRI

Verträglichkeit und Praktikabilität  
im Fokus .....Seite 3

### 3 BIOSIMILARES BEVACIZUMAB

MVASI® als gleichwertige Alternative  
zum Originalpräparat .....Seite 3

## VORWORT

Auch die Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie musste in diesem Jahr dem grassierenden Virus SARS-CoV-2 Tribut zollen und fand daher vom 9. bis 11. Oktober 2020 erstmals als virtuelle Veranstaltung statt. Dennoch bot der „DGHO“ unter dem Motto „Mehr Wissenschaft, mehr Hoffnung“ ein breites Spektrum von Fortbildungen, wissenschaftlichen Symposien, Expertenseminaren und Abstract-Präsentationen. Schwerpunkt des vorliegenden Newsletters ist ein Vortrag von **Prof. Dr. med. Dominik Paul Modest** von der Charité Berlin, den er im Rahmen eines Fachpresse-Mediaweinars von Amgen hielt und in dem er zu aktuellen Fragen der Planung und Umsetzung der Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms Stellung bezog. Unter anderem ging er auf die S3-Leitlinie ein<sup>1</sup>, in der die Bedeutung einer rationalen und evidenzbasierten Auswahl des geeigneten EGFR- bzw. VEGF-Inhibitors zur Wirkungssteigerung der Chemotherapie in der Erst- und Zweitlinie hervorgehoben wird. Diese Informationen wurden ergänzt durch Daten, die auf die Unterschiede zwischen den beiden EGFR-Inhibitoren Vectibix® (Panitumumab) und Erbitux® (Cetuximab) im Verträglichkeitsprofil und bei der praktischen Handhabung hinweisen. Ein weiteres Thema war das Bevacizumab-Biosimilar MVASI®. ■

## EGFR-INHIBITOREN SIND 1. WAHL FÜR LINKSSEITIGE RAS WT-TUMOREN

An den Anfang seines Webinars stellte Prof. Modest eine Übersicht der wichtigsten Empfehlungen aus der S3-Leitlinien zur Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mKRK)<sup>1</sup>. Der Therapiealgorithmus sieht für die Erstlinientherapie eine individuell angepasste, in einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegte Strategie vor. Hinsichtlich Art und Intensität der Therapie sollte aber auch der Wunsch des Patienten berücksichtigt werden. Dadurch soll jedem Patienten angesichts des komplexen Krankheitsbildes die Chance auf eine möglichst lange Überlebenszeit eröffnet werden, bei gleichzeitigem Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität.

### THERAPIEENTSCHEIDUNG NACH 4 KRITERIEN

Die Therapieentscheidung aus medizinischer Sicht stützt sich im metastasierten Stadium im Wesentlichen auf vier Kriterien:

1. Den Allgemeinzustand (die „Fitness“) des Patienten,
2. die Tumorausdehnung bzw. eventuelle Resektabilität des Tumors,
3. das molekulare Profil des Tumors und
4. bei Tumoren vom RAS Wildtyp (WT) auch auf die Lokalisation des Primärtumors (linksseitig = inklusive und distal der splenischen Flexur, rechtsseitig = restliches Kolon).

Bei fitten Patienten, die für eine intensive Chemotherapie in Betracht kommen, wird zunächst die Möglichkeit einer primären Tumor- und Metastasenresektion erwogen; die Resektabilität wird nach abgeschlossener Erstlinientherapie erneut geprüft. Für die Überlebensprognose des Patienten ist dabei die richtige Auswahl der Erstlinientherapie von herausragender Bedeutung. Um dem Patienten die wirksamste systemische Therapie anbieten zu können, muss zuvor die Molekularbiologie des Tumors untersucht werden. Für Patienten mit einem RAS WT-Tumor empfiehlt die S3-Leitlinie eine Chemotherapie-Doublette (zumeist kommen hier FOLFOX oder FOLFIRI zum Einsatz) zusammen mit einem zielgerichteten Antikörper:

- bei linksseitigem Primärtumor ein anti-EGFR-Antikörper wie Panitumumab und

- bei rechtsseitigem Primärtumor der anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (z. B. das Biosimilar MVASI®). Ziel ist in dieser Krankheitssituation immer eine maximale Tumorreduktion (Tumorschrumpfung).

### DIE LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS MACHT DEN UNTERSCHIED

Die klinischen und prognostischen Unterschiede zwischen links- und rechtsseitigen Primärtumoren – bei den selteneren rechtsseitigen Tumoren ist das Gesamtüberleben (OS) deutlich schlechter – lassen sich aus der embryologischen Entwicklung der beiden Dickdarmabschnitte ableiten; dies wiederum spiegelt sich in Unterschieden im Mikrobiom sowie in den chromosomalen und molekularen Eigenschaften auf Zellebene wider<sup>2</sup>. Der Einfluss der Primärtumor-Lokalisation auf die Wirksamkeit der Erstlinientherapie mit einem anti-EGFR- bzw. anti-VEGF-Antikörper wurde in verschiedenen Studien beobachtet und in den beiden Metaanalysen von Arnold et al.<sup>3</sup> und Holch et al.<sup>4</sup> überzeugend bestätigt.

Auch in einer retrospektiven Datenanalyse der randomisierten Panitumumab-Erstlinienstudie PEAK zeigte sich, dass die Kombination von Panitumumab mit einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie-Doublette bei linksseitigen RAS-WT-Tumoren deutlich bessere Ergebnisse in der Erstlinie erzielte als die entsprechende Chemotherapie + Bevacizumab<sup>5</sup>.

- das mediane OS mit Panitumumab **43,4 Monate** (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 31,6-63,0),
- mit Bevacizumab nur **32,0 Monate** (95%-KI 26,0-47,4).

### FRÜHES UND TIEFES ANSPRECHEN

Die retrospektive Analyse zeigte in PEAK auch für die prognostisch bedeutsamen Endpunkte der frühen Tumorschrumpfung (early tumour shrinkage, **ETS**) und Ansprechtiefe (depth of response, **DpR**) Vorteile zugunsten von Panitumumab<sup>5</sup>:

- eine deutlich schneller einsetzende Wirkung (ETS-Rate  $\geq 30\%$  von **58% vs. 41%** mit Bevacizumab) und

- eine höhere Ansprechtiefe (mediane DpR von **70% vs. 48%** mit Bevacizumab). ■

## EGFR-INHIBITOR IST NICHT GLEICH EGFR-INHIBITOR .....

Für die Erstlinientherapie des mKRK liegen zwar keine direkten Vergleichsstudien für die beiden anti-EGFR-Antikörper Vectibix® (Panitumumab) und Erbitux® (Cetuximab) vor, so erläuterte Prof. Modest, wohl aber Daten aus der Head-to-Head-Studie ASPECCT für die Drittlinie<sup>6</sup>. In dieser Studie, die an vorbehandelten, chemotherapieresistenten Patienten mit *KRAS* Exon 2 WT durchgeführt wurde, zeigten sich Unterschiede im Nebenwirkungsprofil. Mit dem chimären Antikörper Cetuximab traten vermehrt Infusionsreaktionen, mit dem vollhumanen Antikörper Panitumumab etwas mehr Hauttoxizität und Hypomagnesiämie auf. Die Produkteigenschaften von Vectibix® (Panitumumab) im Vergleich zu Erbitux® (Cetuximab), wie sie sich aus wissenschaftlichen Erkenntnissen und den klinischen Anwendungsrichtlinien ableiten lassen, sind in **Tab. 1** aufgeführt.

Interessanterweise hat sich in der Studie PRIME gezeigt, dass Patienten, die unter Panitumumab eine

mittelschwere bis schwere Hautreaktion (Grad 2-4) entwickeln, ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (PFS) und OS aufweisen als solche ohne oder mit milden Hautsymptomen (Grad 0-1)<sup>9</sup>:

- PFS 11,3 vs. 6,1 Monate und
- OS 27,7 vs. 11,5 Monate.

Prof. Modest empfiehlt daher, die Patienten auf die Möglichkeit, aber auch die Chancen der wirkstoffklassentypischen dermatologischen Nebenwirkungen hinzuweisen und ihnen Verhaltensregeln im Sinne einer kutanen Basisprophylaxe an die Hand zu geben. Eine zusätzliche Antibiotikaprophylaxe mit einem Tetracyclin (Doxycyclin oder Minocyclin) hilft, die Häufigkeit eines mittelschweren bis schweren akneiformen Exanthems um etwa die Hälfte zu reduzieren<sup>10</sup>.

## DIE ALTERNATIVE: BIOSIMILARES BEVACIZUMAB .....

Nach anti-EGFR-Kombinationstherapie in der Erstlinie ist der VEGF-Inhibitor Bevacizumab – eventuell verbunden mit einer Umstellung der Chemotherapie von einem Oxaliplatin- auf ein Irinotecan-basiertes Regime oder umgekehrt – eine bewährte Option für die Zweitlinientherapie<sup>1,11</sup>. Mit Bevacizumab + Chemo-

	Vectibix® (Panitumumab) vollhuman <sup>7</sup>	Erbitux® (Cetuximab) enthält > 30% Fremdprotein <sup>8</sup>
<b>Weniger Infusionsreaktionen<sup>7</sup></b>		
Infusionsreaktionen Grad 1-2	2,8%	12,8%
Infusionsreaktionen Grad 3-4	0,2%	1,8%
<b>Einfachere Applikation bei zulassungskonformer Anwendung<sup>7,8</sup></b>		
Prämedikation	nicht erforderlich	Antihistaminikum + Kortikosteroid
Infusionszeit pro Anwendung	30-60 Minuten	60 Minuten
Nachbeobachtung/ Pause vor Folgeinfusion	nicht erforderlich	60 Minuten
Applikationsintervall	2-wöchentlich	wöchentlich

**Tab. 1:** .....  
Produkteigenschaften des vollhumanen Antikörpers Vectibix® (Panitumumab) im Vergleich zu Erbitux® (Cetuximab).

therapie in der Zweitlinie ließ sich auf breiter Datenbasis ein konsistenter, wenngleich moderater Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Chemotherapie belegen<sup>1</sup>.

Mit MVASI<sup>®</sup> steht mittlerweile auch in Deutschland ein Bevacizumab-Biosimilar zur Verfügung, das bezüg-

lich Wirksamkeit und Verträglichkeit dem Originalpräparat äquivalent ist. In den USA ist MVASI<sup>®</sup> bereits länger auf dem Markt. Dort wurden bereits über 13.000 Patienten mit diesem Biosimilar behandelt, und damit ist es in den USA das meistverschriebene Bevacizumab-Biosimilar<sup>12</sup>. ■

## FAZIT

- Ein EGFR-Inhibitor wie Panitumumab ist in Kombination mit einer Chemotherapie-Doublette die Erstlinientherapie der Wahl für fitte Patienten mit RAS WT mKRC und linksseitigem Primärtumor<sup>1</sup>.
- Mit dieser Therapie lässt sich in ausgewählten Subgruppen ein medianes OS von teilweise über 40 Monaten erzielen<sup>13</sup>.
- Der vollhumane anti-EGFR-Antikörper Panitumumab zeigte deutlich weniger Infusionsreaktionen im Vergleich zu Cetuximab, allerdings etwas mehr Hypomagnesiämie<sup>7</sup>. Weitere Produkteigenschaften von Panitumumab sind zudem das 14-tägige Applikationsintervall und die fehlende Notwendigkeit einer Prämedikation<sup>7,8</sup>.
- Ein VEGF-Inhibitor wie Bevacizumab ist eine Option für die Zweitlinientherapie, wenn in der Erstlinie ein EGFR-Inhibitor gegeben wurde<sup>1</sup>. Mit dem Biosimilar MVASI<sup>®</sup> steht für die Behandlung des mCRC eine in der Alltagspraxis tausendfach angewandte Alternative zum Original-Bevacizumab zur Verfügung<sup>12</sup>.

## LITERATUR

**1** S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1, Januar 2019. AWMF-Registernummer 021/007OL; **2** Stintzing S et al. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. Eur J Cancer 2017;84:69-80; **3** Arnold D et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. Ann Oncol 2017;28:1713-29; **4** Holch JW et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer 2017;70:87-98; **5** Peeters M et al. Relationships between tumour response and primary tumour location, and predictors of long-term survival, in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving first-line panitumumab therapy: retrospective analyses of the PRIME and PEAK clinical trials. Br J Cancer 2018;119:303-12; **6** Price TJ et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol 2014;15(6):569-79; **7** Fachinformation Vectibix<sup>®</sup>, Stand September 2019; **8** Fachinformation Erbitux<sup>®</sup>, Stand Mai 2019; **9** Douillard YJ et al Final skin toxicity (ST) and patient-reported outcomes (PRO) results from PRIME: A randomized phase III study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX4 (CT) for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2012;30(suppl 4): abstr 531; **10** Petrelli F et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2016;175:1166-74; **11** Modest DP et al. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2019;109:70-83; **12** IQVIA<sup>™</sup> Amgen biosimilars analyses and report, April 2020. Stand der Daten: Januar 2020 ; **13** Modest DP et al. Panitumumab-based maintenance after oxaliplatin discontinuation in metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of two randomised trials. Int J Cancer 2019;145(2):576-85

## IMPRESSUM

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

**Wirkstoff:** Bevacizumab. ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung sollte gemeldet werden. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche mit 4 ml/16 ml Konzentrat enthält 100 mg/400 mg Bevacizumab, einen rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörper, der mittels DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Sonstige Bestandteile:** α, α-Trehalose-2-H<sub>2</sub>O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Jede 4 ml/16 ml Durchstechflasche enthält 4,7 mg/18,8 mg Natrium. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. In Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapie-regime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit MVASI® in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. 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 epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder in Kombination 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 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 gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper. Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* 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. *Häufig:* Sepsis, Abszess, Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt, Anämie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Dehydratation, Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, (arterielle) Thromboembolie, Blutungen, tiefe Venenthrombose, Lungeneinblutung / Bluthusten, Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie, Magen-Darm-Perforation, Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie, palmoplantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie. *Selten:* nekrotisierende Faszitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom. *Sehr selten:* hypertensive Enzephalopathie. *Häufigkeit nicht bekannt:* renale thrombotische Mikroangiopathie, Aneurysmen und Arterien dissektionen, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenscheidewand, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: August 2020. Amgen Technology (Ireland) UC, Dun Laoghaire, Co. Dublin, Irland (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München).**

**Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

**Wirkstoff:** Panitumumab. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Panitumumab in 5 ml bzw. 400 mg Panitumumab in 20 ml. Panitumumab ist ein voll humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugerzelllinie (CHO) hergestellt wird. **Sonstige Bestandteile:** Natriumchlorid, Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure (Eisessig, zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Jeder ml des Konzentrates enthält 0,150 mmol Natrium. **Anwendungsgebiete:** Vectibix® ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit RAS-Wildtyp in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI, in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan), oder als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen. **Gegenanzeigen:** Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten mit einer interstitiellen Pneumonie oder Lungenfibrose. Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit RAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem RAS-mCRC-Status. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Konjunktivitis, Paronychie, Anämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, verminderter Appetit, Insomnie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Stomatitis, Konstipation, akneiforme Dermatitis, Hautausschlag, Erythem, Pruritus, trockene Haut, Fissuren der Haut, Akne, Alopezie, Rückenschmerzen, Fatigue, Pyrexie, Asthenie, Entzündung der Schleimhaut, peripheres Ödem, Gewichtsabnahme. *Häufig:* eitriger Hautausschlag, bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes, Harnwegsinfektion, Follikulitis, örtlich begrenzte Infektion, Leukopenie, Überempfindlichkeit, Hypokaliämie, Dehydratation, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Angstgefühl, Kopfschmerzen, Schwindel, Blepharitis, Wimpernwachstum, verstärkte Tränensekretion, okuläre Hyperämie, trockenes Auge, Augenpruritus, Irritation des Auges, Tachykardie, tiefe Venenthrombose, Hypotonie, Hypertonie, Hautrötung, Lungenembolie, Epistaxis, rektale Hämorrhagie, trockener Mund, Dyspepsie, aphthöse Geschwüre, Lippenentzündung, gastroösophageale Refluxkrankheit, Hautgeschwür, Exfoliation der Haut, exfoliativer Hautausschlag, Dermatitis, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, geröteter Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, Läsionen der Haut, Hauttoxizität, Wundschorf, Hypertrichose, Onychoklasie, Nagelerkrankung, Hyperhidrose, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Schmerzen in den Extremitäten, Brustschmerzen, Schmerzen, Schüttelfrost, Abfall des Magnesiumspiegels im Blut. *Gelegentlich:* Augenentzündung, Infektion des Augenlides, anaphylaktische Reaktion, ulzerative Keratitis, Keratitis, Irritation des Augenlides, Zyanose, interstitielle Lungenerkrankung, Bronchospasmus, Nasentrockenheit, aufgesprungene Lippen, trockene Lippen, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Hautnekrose, Angioödem, Hirsutismus, eingewachsener Nagel, Onycholyse, Infusionsreaktion. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information: September 2019. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München).**



**NUR 2**  
INFUSIONEN  
IM MONAT!<sup>1</sup>

## ZIELGERICHTET. PERSONALISIERT.

- $\geq 40$  Monate medianes Gesamtüberleben (in ausgewählten Subgruppen)<sup>2-6</sup>
- Ein frühes und schnelles Ansprechen<sup>5-7</sup>
- Nur zwei Infusionen im Monat<sup>1</sup>

Vectibix®