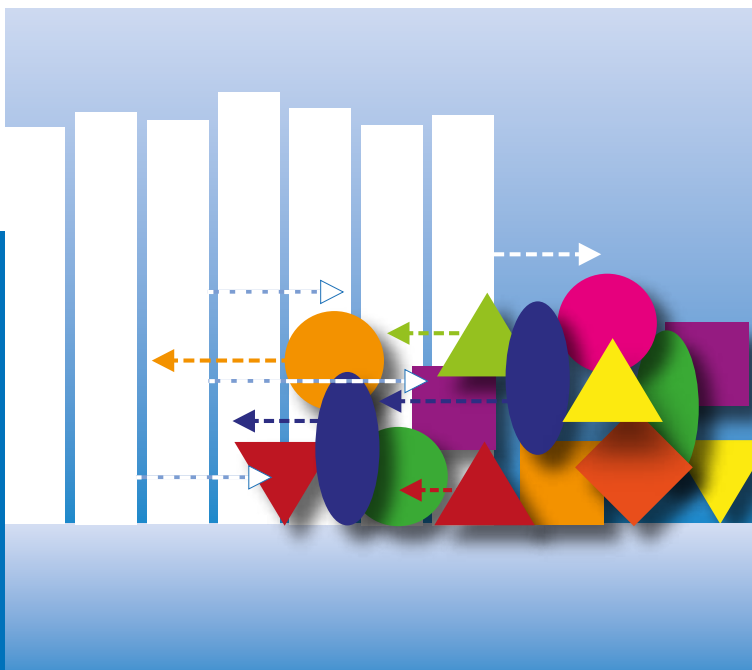


REMISSION

4•2020



Schwerpunkt zu Real-World-Daten

**Immer wichtiger für die Gesundheitsversorgung –
aber noch nicht ausreichend genutzt**

ESMO 2020 – virtueller europäischer Krebskongress, 19.–21.09.2020

**Studie IMpassion130: Finale Analyse
bestätigt Atezolizumab plus nab-Paclitaxel
beim PD-L1-IC-positiven mTNBC**

Kasuistik

**Polatuzumab Vedotin: Erfolgreiche
Wiederbehandlung nach CAR-T-Zelltherapie**



© G. Roethler

Real-World-Daten können Evidenzlücken schließen

Fast jeder zweite Mensch in Deutschland erkrankt im Lauf seines Lebens an Krebs, er ist hierzulande nach wie vor die zweithäufigste Todesursache. Aufgrund ihrer hohen Inzidenz und Mortalität sind Tumorerkrankungen damit ein zentrales Thema im Gesundheitswesen.

Die ambitionierte Forschung in der Onkologie sorgt jedoch dafür, dass Erkenntnisse der Grundlagenforschung immer schneller für die Entwicklung neuer Medikamente genutzt werden können. Inzwischen ist dank der enormen Fortschritte in der medikamentösen Therapie viel Bewegung in die Behandlungsoptionen der Krebserkrankungen gekommen.

Wie sich anschließend diese neuen Therapien im klinischen Alltag bewähren und für welche Patienten weiterhin ein hoher Medical Need besteht, kann mit Hilfe der Erhebung von Real-World-Daten in Erfahrung gebracht werden. Dank der voranschreitenden Digitalisierung stehen diese zunehmend in guter Qualität zur Verfügung und werden für diese wichtigen Fragestellungen herangezogen.

Die jetzt durch das Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) ermöglichte Einbindung von Real-World-Evidenz (RWE) im Rahmen einer Nutzenbewertung ist begrüßenswert, da Real-World-Daten ergänzend zu interventionellen Studien wertvolle zusätzliche Informationen liefern und so dazu beitragen können, bestehende Evidenzlücken zu schließen.

Dr. Johannes Bruns,
Generalsekretär der
Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Berlin



Seite 3

Immer wichtiger für die Gesundheitsversorgung – aber noch nicht ausreichend genutzt • Der

Großteil aller potenziell in der Onkologie vorhandenen Daten wird in der alltäglichen Patientenversorgung generiert und bildet demzufolge den klinischen Alltag ab. Auf Basis der Real-World-Daten (RWD) können bereits heute individuelle Behandlungsstrategien entwickelt werden. Welche Rolle spielen RWD bei Arzneimitteln für seltene Erkrankungen und bei Medikamenten, die in einem beschleunigten Verfahren zugelassen wurden? Welche neuen Initiativen zur Nutzung der RWD unterstützt die Politik? Lesen Sie zu diesen Themen den Schwerpunktbeitrag von Dr. Johannes Bruns, dem Generalsekretär der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Seite 6–7

Bevacizumab

- Überblick

Seite 8–10

CLMM

- Interview

Seite 11

Urothelkarzinom

- Internationale Literatur

Seite 12

Triple-negatives Mammakarzinom

- Kongressbericht

Seite 13

Hepatozelluläres Karzinom

- Interview

Seite 14

NSCLC

- Internationale Literatur

Seite 15

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

- Kasuistik

Seite 16

HER2-positives Mammakarzinom

- Überblick

Seite 20

Liquid Biopsy

- Aktuelles

© Yuri Kuzmin | 123rf.com

Daten aus
klinischen Studien und
Real-World-Daten
© buske-grafik | Springer
Medizin Verlag GmbH



Real-World-Daten

Immer wichtiger für die Gesundheitsversorgung – aber noch nicht ausreichend genutzt

Dr. Johannes Bruns, Generalsekretär der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Berlin

Die moderne Medizin ist datengetrieben, und die Digitalisierung der Katalysator, um die Personalisierte Medizin in die Praxis zu bringen. Besonders gut sichtbar wird dies in der Onkologie. Bereits heute stehen neben den Daten aus randomisierten klinischen Studien eine Fülle an Real-World-Daten aus dem Praxisalltag bereit. Bislang werden diese Daten bei der Entwicklung personalisierter Therapien aber noch zu selten herangezogen.

Die Ansprüche an Effizienz, Effektivität, Sicherheit und Qualität bei Arzneimitteln und Behandlungsmethoden nehmen von Jahr zu Jahr zu. Dabei strebt die medizinische Forschung vor allem die Weiterentwicklung hin zur Personalisierten Medizin an, also zu Therapien, die individuell auf den einzelnen Patienten und seine Erkrankung zugeschnitten sind. Grundvoraussetzung für die Umsetzung dieser Strategie ist die immer bessere Verfügbarkeit von Daten.

Behandlungsrealität im klinischen Alltag

Schon heute stehen neben Daten aus placebokontrollierten, randomisierten, klinischen Studien (RCTs=Randomized Controlled Trials) eine Fülle an Real-World-Daten (RWD) bereit, die im klinischen Alltag erhoben werden. Etwa 95 % aller potenziell vorhandenen Daten in der Onkologie werden im Rahmen der alltäglichen Patientenversorgung generiert [1]. Dies können beispielsweise Informationen aus elektronischen Patientenakten oder Krankheitsregistern sein, aber auch Daten, die über Gesundheits-Apps oder Wearables erfasst werden.

„Die Berücksichtigung von Real-World-Daten kann zu besseren medizinischen Entscheidungen und damit letztendlich zu einer besseren Patientenversorgung führen.“

Allen RWD ist gemeinsam, dass sie die Behandlungsrealität im klinischen Alltag abbilden. Damit unterscheiden sie sich deutlich von Daten, die im Rahmen von RCTs unter kontrollierten Bedingungen erhoben wurden. Die Berücksichtigung von RWD kann zu besseren medizinischen Entscheidungen und damit letztendlich zu einer besseren Patientenversorgung führen. Mittlerweile werden RWD bei der Entwicklung personalisierter Behandlungen zwar immer relevanter und auch häufiger berücksichtigt, das

Definition: Real-World-Daten (RWD)

RWD sind Gesundheitsdaten, die in der klinischen Routine erhoben werden oder wurden. Darunter fallen alle Daten, die außerhalb von interventionellen klinischen Studien erfasst wurden. Durch Analysen werden RWD zu Real-World-Evidenz (RWE). Wichtige Datenquellen sind dabei

- Registerdaten,
- elektronische Patientenakten,
- nichtinterventionelle Studien,
- Apothekenabrechnungsdaten,
- Krankenhausinformationssysteme (KIS),
- Krankenkassendaten,
- Wearables,
- Social Media.

Jede dieser Datenquelle hat unterschiedliche Vorteile und Limitationen und ist daher für die Beantwortung unterschiedlicher Fragestellungen geeignet.

Potenzial, das diese Informationsquelle bietet, wird aber noch viel zu selten ausreichend genutzt. Dadurch gehen zurzeit noch viele wichtige praxisrelevante Erkenntnisse verloren. Eine Arbeitsgruppe im Deutschen Netzwerk für Versorgungsforschung schlägt aktuell vor, die Begriffe Real-World-Evidenz und Real-World-Daten durch die eher inhaltliche Begriffsbestimmung „Versorgungsnahe Daten“ zur Wissensgenerierung zu ersetzen [2].

Datenzugang mit Hilfe digitaler Unterstützung

Der Wissensschatz, der für die Forschung in RWD steckt, kann kaum überschätzt werden. Die wichtigste Voraussetzung, um deren Informationen zu erhalten und optimal zu nutzen, besteht in der Verknüpfung qualitativ hochwertiger und umfangreicher Daten mit Hilfe voll digitalisierter Prozesse [3]. Die Digitalisierung hilft also dabei, sogenannte Big Data zu erheben, zu prozessieren, auszuwerten, zu interpretieren und im nächsten Schritt für alle

Tabelle 1

Unterschiede zwischen den Ergebnissen aus klinischen Studien und Real-World-Daten	
Klinische Studie: „Efficacy“	Real-World-Evidenz: „Effectiveness“
experimenteller, streng überwachter Rahmen	Alltagsbedingungen
strenge Ein- und Ausschlusskriterien	Patienten aller Altersgruppen, ggf. mit Komorbiditäten etc.
hohe interne Validität: Die Ergebnisse einer Studie sind auf die Testintervention zurückzuführen und nicht durch Zufall oder andere Faktoren beeinflusst	hohe externe Validität: Der Therapieeffekt zeigt sich auch in anderen Populationen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit

Ebenen der Wertschöpfungskette im Gesundheitssystem nutzbar zu machen. Auf der Grundlage von RWD ist es bereits heute möglich, individuelle Behandlungsstrategien zu identifizieren.

Beispiel: Arzneimittel

Zunehmend an Bedeutung gewinnt der Einsatz von RWD auch im gesamten Lebenszyklus eines Arzneimittels, beginnend mit der Forschung und Entwicklung. Hier tragen RWD dazu bei

- neue Zielstrukturen zu erkennen, z. B. durch Analyse der Daten von Patienten mit Erkrankungen, für die ein hoher Bedarf an klinischen Innovationen besteht,
- Zusammenhänge mit Vorerkrankungen zu ermitteln,
- Versorgungslücken aufzudecken und
- Patientencharakteristika zu erkennen (z. B. Begleiterkrankungen, zu deren Behandlung bestimmte Therapien eingesetzt werden), um klinische Studien adäquat designen zu können.

„Real-World-Daten können bei der Zulassung eines Medikaments Daten aus klinischen Studien ergänzen.“

RWD können zudem bei der Zulassung eines Medikaments Daten aus RCTs ergänzen. So lässt sich beispielsweise ein externer Kontrollarm aus RWD bilden, wenn bei sehr seltenen Erkrankungen eine RCT praktisch nicht umsetzbar oder eine Placebokontrolle ethisch problematisch wäre.

Ist ein Medikament zugelassen, können RWD bei der Preisfindung unterstützen, so z. B. bei der Bestimmung der potenziellen Zielgruppengröße.

Clinical Decision Support Systems

Systeme, die auf eine Vielzahl von Informationen zugreifen und dem Arzt – basierend auf der bereitgestellten Patientengeschichte – Vorschläge zur weiteren Behandlung machen

Auf dem Gebiet der Pharmakovigilanz haben RWD bereits einen festen Platz, so beispielsweise, wenn ein Medikament bei Patienten mit Komorbiditäten eingesetzt wird.

Ergänzend können RWD Medizinern Unterstützung im Versorgungsalltag bieten. Ein konkretes Beispiel sind hier die Clinical Decision Support Systems.

Evidenzlücken zukünftig schließen

RWD könnten zukünftig auch im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung eingesetzt werden, die jedes zugelassene Arzneimittel mit neuem Wirkstoff seit der Einführung des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG) 2011 nach dem Markteintritt durchlaufen muss.

Dabei wird der Zusatznutzen gegenüber einer bisherigen Standardtherapie vom unabhängigen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet und anschließend vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beschlossen. Das Bewertungsergebnis ist dann Grundlage für die Preisfindung.

Insbesondere bei Arzneimitteln für Patienten mit seltenen Erkrankungen ist die Datenlage zum Zeitpunkt des Marktzugangs für die frühe Nutzenbewertung oft unzureichend. Gleiches gilt für Medikamente im beschleunigten Zulassungsverfahren, die für Erkrankungen eingesetzt werden, bei denen ein hoher Bedarf für neue Behandlungsoptionen besteht, u. a. infolge einer hohen Sterblichkeit oder kurzer Überlebenszeiten. Gründe für die unzureichende Datenlage können

- eine zu kurze Studienlaufzeit,
- ein fehlender Vergleichsarm oder
- eine zu geringe Patientenzahl sein.

Um diese Evidenzlücken zu schließen, sollen versorgungsnahen Daten bei entsprechender Qualität in die Nutzenbewertung einfließen [4].

Das im August 2019 in Kraft getretene Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) ermöglicht es dem G-BA, bei noch ausstehenden Daten eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (ABDE) durch Ärzte und Krankenhäuser anzuordnen, die das betreffende Medikament einsetzen. Das Ergebnis der Datenerhebung wird zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet.

Generierung versorgungsnaher Daten

Zweifellos sind RCTs bei klinischen Studien der Goldstandard. In ihren Vorteilen, aber auch in ihren Limitationen unterscheiden sie sich deutlich von RWD (Tabelle 1).

„RCTs bleiben bei den klinischen Studien der Goldstandard.“

Mit dem IQWiG Rapid Report „Wissenschaftliche Ausarbeitung von Konzepten zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ wurden jetzt Anforderungen an die Datenerhebung und deren Auswertung formuliert, die es ermöglichen, auch RWD für eine Nutzenbewertung heranzuziehen [5].

Damit Registerdaten für die ABDE geeignet sind, fordert das IQWiG eine hohe Datenqualität und akzeptiert nur Daten aus vergleichenden Studien. Die alleinige Betrachtung einarmiger Studien oder einzelner Studienarme sind laut IQWiG für die Nutzenbewertung nicht relevant [5].

Damit sind die Anforderungen an die Methodik, insbesondere an vergleichende Studien ohne Randomisierung, sehr hoch und erweisen sich in der Praxis voraussichtlich als kaum umsetzbar. So muss bei Studien ohne Randomisierung die gleichmäßige Verteilung der verschiedenen Patientencharakteristika (z. B. Schweregrad einer Begleiterkrankung oder auch eine genetische Mutation) beider Arme gegeben sein. Je kleiner der zu erwartende Unterschied in der Effektstärke der Therapien ist, desto wichtiger ist die Strukturgleichheit innerhalb der verschiedenen Studienarme.

„Je kleiner der zu erwartende Unterschied in der Effektstärke der Therapien ist, desto wichtiger ist die Strukturgleichheit innerhalb der verschiedenen Studienarme.“

Eine Umfrage des IQWiG bei Registerbetreibern hat gezeigt, dass einige der wesentlichen geforderten Kriterien zurzeit nur ungenügend erfüllt sind und Standards hinsichtlich

- des Designs,
 - der Durchführung und
 - der Analyse von Registerdaten festgelegt werden müssen.
- Es wäre daher wünschenswert, die vom G-BA definierten Anforderungen an die Datenerhebung unter Einbeziehung von pharmazeutischen Unternehmen und Fachgesellschaften im Hinblick auf ihre Umsetzbarkeit zu prüfen.

Vernetzung für eine optimierte Datennutzung

Auch die Politik hat die Chancen der Datennutzung für den medizinischen Fortschritt erkannt und unterstützt mehrere große Initiativen. Um die Informationen aus vorhandenen RWD beispielsweise aus klinischen Krebsregistern zukünftig noch effizienter zu nutzen und mit den Daten aus der Forschung zu verknüpfen, gibt es Initiativen wie die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Medizininformatikinitiative [6]. Auch die vier „Zentren für Personalisierte Medizin“ in Baden-Württemberg verbinden Erkenntnisse aus verschiedenen Datensätzen und fördern den Einsatz der Personalisierten Medizin mit dem Ziel, für jeden Menschen die passende Therapie zum bestmöglichen Zeitpunkt mit der optimalen Dosierung zu finden [7].

„Von individuelleren Behandlungsstrategien profitiert sowohl der einzelne Patient als auch die Gesellschaft.“

Fazit

RWD können die im Rahmen von zulassungsrelevanten RCTs gewonnenen Daten sinnvoll ergänzen. In Situationen, in denen RCTs nicht oder nur mit inadäquatem Aufwand durchführbar sind, können RWD die Basis für die bestmögliche Form der Evidenz liefern und diese Lücke schließen. Außerdem kann die Analyse von RWD dazu beitragen, neue Ansätze in der Forschung und Entwicklung aufzuzeigen sowie individuellere Behandlungsstrategien zu identifizieren, von denen sowohl der einzelne Patient als auch die Gesellschaft insgesamt profitieren. ■

Literatur

1. <https://www.roche.de/about/was-wir-bewegen/personalisierte-medizin/real-world-data.html> (letzter Aufruf: 6. September 2020)
2. Klinkhammer-Schalke M et al., Gesundheitswesen 2020, 82:716–722
3. <https://www.roche.de/about/was-wir-bewegen/personalisierte-medizin/big-data.html> (letzter Aufruf: 6. September 2020)
4. <https://www.aerztezeitung.de/Dateien/Luecken-in-der-Evidenz-Was-leisten-Registerdaten-d138.pdf> (letzter Aufruf: 6. September 2020)
5. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2019/a19-43-wissenschaftliche-ausarbeitung-von-konzepten-zur-generierung-versorgungsnaher-daten-und-deren-auswertung-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-von-anzneimitteln-nach-35a-sgb-v-rapid-report.11901.html> (letzter Aufruf: 6. September 2020)
6. <https://www.medizininformatik-initiative.de/de/start> (letzter Aufruf: 6. September 2020)
7. <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/zentren/zentrum-fuer-personalisierte-medizin-zpm> (letzter Aufruf: 6. September 2020)

15 Jahre Bevacizumab in der Tumorthherapie

Rückblick und Ausblick zum Stellenwert des VEGF-Inhibitors

Vor 15 Jahren wurde der VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)-Inhibitor Bevacizumab (Avastin®) als eine der ersten zielgerichteten Therapien in der Onkologie zugelassen, zunächst für das metastasierte kolorektale Karzinom. Angesichts überzeugender Studiendaten erhöhte sich die Zahl der Indikationen schnell. Ein Meilenstein war die Zulassung für das metastasierte Ovarialkarzinom. Die VEGF-Hemmung wird auch in Zukunft nicht an Bedeutung verlieren: Bevacizumab wird aktuell in zahlreichen klinischen Studien als Kombinationspartner untersucht und zukünftig in Kombination mit innovativen zielgerichteten Therapeutika eingesetzt werden, was seinen Stellenwert als Schlüsselfaktor in der Krebstherapie weiter untermauert.

Zielgerichtete Therapieregime haben in den vergangenen Jahren die Behandlung zahlreicher Erkrankungen, insbesondere in der Onkologie, revolutioniert. Als erster VEGF-Inhibitor und einer der ersten „Targeted Therapies“ [1] wird Bevacizumab nun schon seit 15 Jahren in der klinischen Praxis angewendet. Sein Wirkprinzip ist die Hemmung der Tumorangio-genese durch die Blockade von VEGF.

3,5 Millionen Patienten mit Bevacizumab behandelt • Zugelassen wurde der monoklonale Antikörper zuerst im Jahr 2005 für die Zusatztherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms, mit einem Überlebensvorteil von fünf Monaten gegenüber alleiniger Chemotherapie.

Seitdem ist die Zahl der Indikationen sprunghaft gestiegen (Abb. 1). Dazu gehören zahlreiche solide Tumoren, darunter das Mammakarzinom, das nichtkleinzellige Lungenkarzinom, das Nierenzellkarzinom sowie das Ovarial- und das Zervixkarzinom [1]. Insbesondere seit der Zulassung für das prognostisch äußerst ungünstige fortgeschrittene Ovarialkarzinom hat der Angiogenesehemmer einen hohen Stellenwert in der Gynäkoonkologie erlangt [2–4].

Die klinischen Erfahrungen sind umfassend: Wirksamkeit und Verträglichkeit sind seit 1997 in einer Vielzahl klinischer Studien an einem breiten Indikationsspektrum bei etwa 40.000 Studienteilnehmern belegt [5]. Schätzungen gehen da-

von aus, dass mehr als 3,5 Millionen Patienten im Rahmen ihrer Krebsbehandlung auch Bevacizumab erhalten haben [1]. Weltweit ist der VEGF-Inhibitor derzeit in 134 Ländern verfügbar.

Auf das Mikromilieu des Tumors abgestimmt • Als eine der ersten Therapien, die auf die Mikroumgebung des Tumors abzielten [6], stellte die Ergänzung der Standard-Chemotherapie durch Bevacizumab eine neuartige und wirksame Behandlungsoption dar [1]. Das Verständnis um die Tumorbiologie hat sich in den vergangenen 15 Jahren wesentlich erweitert, auch zur Bedeutung des VEGF im Mikromilieu der Krebszelle. Inzwischen wurden

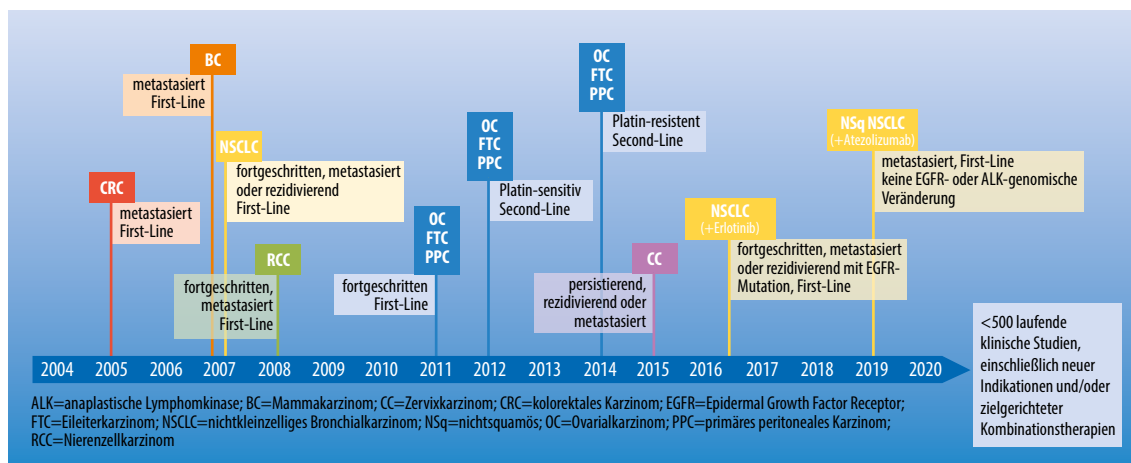


Abb. 1: Das Indikationsspektrum des VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)-Inhibitors wird kontinuierlich erweitert (nach Roche, data on file)

zwar mehr als ein Dutzend weiterer anti-angiogener Therapien zugelassen [7–9], Bevacizumab bleibt aber der am weitesten verbreitete und am besten charakterisierte Angiogenese-Inhibitor.

Fortschritt für die Gynäkoonkologie • Über alle Indikationen hinweg hat Bevacizumab statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile erzielt, darunter die Reduktion der Tumorgröße, die Verbesserung der Lebensqualität, aber auch eine Erhöhung der Ansprechraten und nicht zuletzt eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) [7]. Eine große Bedeutung hat Bevacizumab insbesondere in der Gynäkoonkologie. Lange war der monoklonale Antikörper die einzige zugelassene anti-angiogene Therapie des fortgeschrittenen und rezidierten Ovarialkarzinoms, des HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms, des rezidierten, metastasierten oder persistierenden Zervixkarzinoms sowie des Tubenkarzinoms und des primären Peritonealkarzinoms [2–4].

Vor allem beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom hat sich die Therapielandschaft durch Bevacizumab deutlich zum Positiven verändert: Die Zulassung der ersten zielgerichteten Therapie mit dem Angiogenese-Hemmer für die First-Line im Jahr 2011 bedeutete den Durchbruch in der Behandlung dieses aggressiven Tumors. In der Zulassungsstudie GOG 0218 verbesserte sich das PFS signifikant um median 6,2 Monate, wenn Bevacizumab zusätzlich zur Chemotherapie mit einer anschließenden Erhaltungstherapie über weitere 15 Monate gegeben wurde (Hazard Ratio [HR] 0,644; $p < 0,000$ [10, 11]). Das Therapieprinzip hat sich auch in der klinischen Routine etabliert. Inzwischen erhalten mehr als 60 % der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkar-

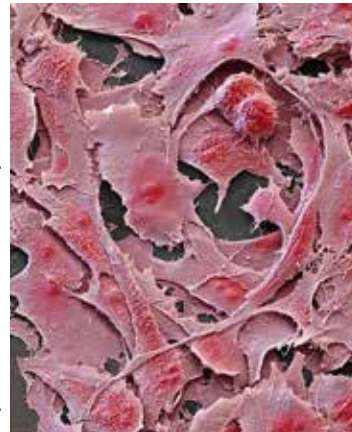
zinom eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab [12, 13].

Auch beim metastasierten Zervixkarzinom ist Bevacizumab plus Chemotherapie der etablierte Standard. Mit der Kombination wird gegenüber alleiniger Chemotherapie eine klinisch relevante, signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht (OS; HR 0,77; 95%-Konfidenzintervall 0,62–0,95; $p = 0,0068$) [14].

Von Bevacizumab lernen • Die Entwicklung von Bevacizumab und die umfangreichen Therapieerfahrungen haben die Forschung in der Onkologie deutlich vorangebracht. So konnten durch die Charakterisierung von VEGF und seiner Funktion in der Angiogenese auch relevante Eigenschaften im komplexen Mikromilieu des Tumors identifiziert werden. Dieses Wissen lässt sich nutzen, um u. a. die Wirksamkeit des VEGF-Inhibitors in der Tumorthherapie weiter zu verbessern. Zunehmend von Interesse ist dabei die Angiogenese-unabhängige Rolle von Bevacizumab bei der Tumorphathogenese, darunter besonders die immunmodulatorischen Eigenschaften. Hier werden derzeit vielversprechende Ansätze für Kombinationsbehandlungen mit potenziell synergistischer Wirksamkeit untersucht. Bevacizumab wird auch in Zukunft einen hohen Stellenwert in der Behandlung des Ovarialkarzinoms haben und – insbesondere mit Blick auf weitere Kombinationstherapien in der Erhaltungstherapie – als essenzieller Bestandteil sowie Basistherapeutikum eine Schlüsselrolle in dieser einnehmen.

Fazit • Seit 15 Jahren erweitert und bereichert der VEGF-Inhibitor Bevacizumab die Therapieoptionen bei soliden Tumoren. Angesichts der überzeugenden Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ist davon auszugehen, dass Bevacizumab der Standard in der Krebstherapie

© Eye of Science | Science Photo Library



Ovarialkarzinomzellen, rasterelektronenmikroskopische Aufnahme

bleiben wird – auch als erfolgversprechender Partner bei innovativen zielgerichteten Kombinationen, die aktuell in klinischen Studien untersucht werden. ■

Literatur

1. Garcia J et al., Cancer Treat Rev 2020; doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, version 2.2019 – 17. September 2019
3. Colombo N et al., Ann Oncol 2019, 30:672–705
4. Ledermann JA et al., Ann Oncol 2013, 24, Suppl 6:vi24–vi32
5. Roche AG, Avastin/Bevacizumab Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report 1092163, 2019
6. Ferrara N et al., Nat Rev Drug Discov 2004, 3:391–400
7. Ferrara N et al., Nat Rev Drug Discov 2016, 15:385–403
8. Al-Abd AM et al., J Adv Res 2017, 8:591–605
9. Rajabi M et al., Biomedicines 2017, 5; <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020034>
10. Perren T et al., N Engl J Med 2011, 365:2484–2496
11. Burger RA et al., N Engl J Med 2011, 365:2473–2483
12. Harter P et al., Frauenarzt 2020, 61:182–188
13. Sehoul J et al., DKK (Deutscher Krebskongress) 2020, Poster 684
14. Tewari JS et al., Lancet 2017, 390:1654–1663



©ADKA e.V.

Arzneimitteltherapiesicherheit

Closed Loop Medication Management – Goldstandard im Krankenhaus

Prof. Dr. Frank Dörje, Präsident der ADKA (Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V.) und Chefapotheker am Universitätsklinikum Erlangen

Die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs eines Arzneimittels bestimmt die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) im Krankenhaus. Dahinter stecken viel Logistik, Technik, Menschen und Engagement. Wie und vor allen Dingen wie schnell kann ein Krankenhaus hier den Goldstandard Closed Loop Medication Management (**Abb. 1**) erreichen?

Wie funktioniert das Closed Loop Medication Management (CLMM)?

Dörje: Der Closed Loop ist ein System zur Optimierung des Medikationsprozesses von der Verordnung bis zur Verabreichung an den Patienten. Das System soll mithilfe von Digitalisierung und Automatisierung aber auch durch eine besser strukturierte interprofessionelle Zusammenarbeit dazu beitragen, dass die AMTS auf mehreren Ebenen systematisch und besser als bisher gewährleistet oder erreicht werden kann.

Das CLMM-System besteht aus den vier wesentlichen Prozessschritten:

- **Elektronische Verordnung (Arzt):** Die Grundvoraussetzung für die elektronische Verordnung einer pharmakotherapeutischen Leistung durch den Arzt ist unmittelbar mit dem Thema Digitalisierung verknüpft, d. h. der Einführung einer elektronischen Patientenakte mit einem elektronischen Verordnungssystem nicht nur für Arzneimittel, sondern für alle Verordnungen. Es geht um die Einrichtung eines durchgehenden digitalen Medikationsprozesses von der Aufnahme über den Stationsaufenthalt bis zur Entlassung.
- **Medikationsmanagement (Stationsapotheker):** Ähnlich wie auch in der Luftfahrt wird die elektronische Verordnung des Arztes einem Check-Check-System unterzogen, indem sie vom Stationsapotheker im gleichen System elektronisch vidiiert

und auf Plausibilität geprüft wird. Der Vidierungsapotheker kann Optimierungen vorschlagen oder empfehlen, die ärztlich goutiert oder verordnet werden müssen.

„Der Arzt ist der Führende in der Therapie, während der Stationsapotheker als unterstützender ‚Copilot‘ in diesem Prozess agiert.“

Der Arzt ist der Führende in der Therapie, während der Stationsapotheker als unterstützender „Copilot“ in diesem Prozess agiert. Dies ist letztlich ein Sicherheitssystem der Zusammenarbeit im risikobehafteten Medikationsprozess, welches deutlich zur Erhöhung der AMTS beiträgt.

- **Krankenhausapotheke (patientenindividuelle Arzneimittellogistik):** Die elektronische Verordnung wird vidiiert in den Herstellungsbereich der Krankenhausapotheke gesendet, wo z. B. im Rahmen der Unit-Dose-Versorgung und Automatisierung des Distributionsprozesses die Pillen in einem Unit-Dose-Automaten in Tütchen verblistered und mit dem Aufdruck des Patientennamen, der Einnahmehinweise und einem QR-Code versehen werden. Somit wird ein patientenindividuelles robotikbasiertes Stellen der Medikation zentralisiert, automatisiert und pharmazeutisch begleitet durchgeführt. Das Stellen von peroralen Medikamenten wird nicht

mehr innerhalb des stationären Versorgungsprozesses durch Pflegekräfte durchgeführt, die derzeit irgendwann am Tag (vielleicht auch im Nachtdienst) die ärztliche Verordnung manuell stellen müssen. Die sehr deutliche Entlastung des Pflegepersonals von dieser Stell-Aufgabe ist ein ganz wesentliches Kernelement im CLMM.

- **Verabreichung und Dokumentation (Pflege):** Der QR-Code ermöglicht jederzeit eine Verifizierung der Medikamente am „Point of Care“, bevor die Medikamente durch die Pflegekraft verabreicht werden. Der QR-Code-Aufdruck ermöglicht es auch dem Patienten, auf einfache Weise mit seinem Smartphone die Gebrauchsinformation zum Medikament zu lesen. Der Loop wird geschlossen, indem die Pflegekraft die Applikation in der elektronischen Patientenakte dokumentiert, so dass jederzeit digital nachvollzogen werden kann, wer die Medikation wann verabreicht hat.

Ist das System auch sektorenübergreifend?

Dörje: Der Closed Loop wird zum sektorenübergreifenden Momentum, weil er auch die nahtlose Arzneimitteltherapie bei Aufnahme und Entlassung des Patienten beinhaltet: Bei Aufnahme des Patienten aus der öffentlichen ambulanten Situation wird der Medikationsplan digitalisiert in die elektronische Patientenakte des Krankenhauses übernommen. Bei der

Entlassung wird der Medikationsplan als bundeseinheitlicher Entlassmedikationsplan aktualisiert auf die Gesundheitskarte gespeichert und dem Patienten elektronisch zur Verfügung gestellt – neben einem möglicherweise bald auch elektronischen (aktuell noch papiergebundenen) Entlassrezept werden Gebrauchsinformationen bei einer Mitgabe der Entlassmedikation vor Feiertagen und an Wochenenden für den Patienten per QR-Code lesbar.

Welche Gründe sprechen für das CLMM-System?

Dörje: Die Rationale für das CLMM-System basiert auf drei wesentlichen Säulen:

- Patienten- und Arzneimitteltherapiesicherheit bedeutet, die Patientensicherheit systematisch zu befördern, die Arzneimitteltherapie zu optimieren und Behandlungsfehler zu vermeiden.
- Pflegeentlastung bedeutet, dass die Pflegekraft zwar weiterhin für die Arzneimittelapplikation zuständig bleibt, aber von dem Stellen der Medikation entlastet wird und dadurch wieder mehr Zeit für die Patientenzuwendung erhält.
- „Smart Hospital“ mit der Digitalisierung und Automatisierung von Prozessen im Krankenhaus wird im gesamten Closed Loop gelebt – kommt aber in Deutschland im internationalen Vergleich erst sehr spät an. Die Bundesregierung hat daher sehr aktuell im Zukunftsprogramm Krankenhäuser (Krankenhauszukunftsgesetz) vorgesehen, gemeinsam mit den Bundesländern ein Investitionsvolumen von 4,3 Mrd. € bereitzustellen.

„Für deutsche Krankenhäuser ist jetzt ein sehr günstiger Moment zum Handeln.“

Förderfähig und ausdrücklich genannt ist die Einrichtung eines durchgehenden digitalen Medikationsmanagements zur Erhöhung der AMTS, zu diesen Ein-

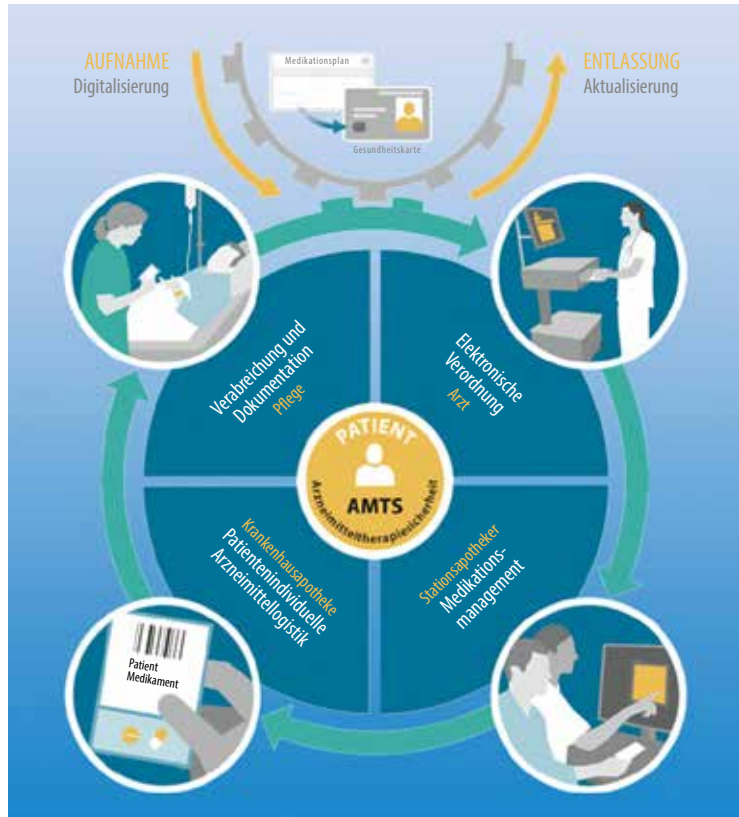


Abb. 1: ADKA-Fokus-Ziel 2021: Closed Loop Medication Management (nach [1])

richtungen zählen auch robotikbasierte Stellsysteme zur Ausgabe von Medikation. Für deutsche Krankenhäuser ist somit jetzt ein sehr günstiger Moment zum Handeln!

Kann man in einem automatisierten Distributionssystem noch zeitnah reagieren?

Dörje: Ja. Auch wenn die Station von den Arzneivorräten und dem Stellen der Medikation entbunden ist, kann auf mögliche und nötige medizinische kurzfristige Änderungen zeitnah reagiert werden. Grundsätzlich wird in einem solchen System Bedarfsmedikation (z.B. Schmerzmittel) auch in einem Stationsvorrat selbstverständlich weiterhin vorgehalten. Schmerzmedikation und auf Akutsymptome gerichtete Medikation sind ebenso wie ein Notfallkoffer selbstverständlich nach wie vor auf der Station vorhanden.

Sollte bspw. ein Laborwert eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion ergeben und eine Anpassung der

Medikation erforderlich machen, kann auch über das Unit-Dose-System zeitnah reagiert werden. Die Unit-Dose-Versorgung sieht nicht nur einen einmaligen Versorgungszeitpunkt pro Tag vor, sondern mindestens zwei Läufe – einen Morgenlauf und einen Abendlauf. Änderungen der Medikation können entweder in den beiden standardmäßigen Tageslieferungen Berücksichtigung finden oder in ganz wenigen Fällen auch als Sonder-Einzellieferungen durchgeführt werden. Das erfolgt in den Kliniken dann nicht in dem normalen Distributionskanal, sondern i.d.R. mit einem Rohrpostsystem.

In wie vielen deutschen Kliniken ist das CLMM schon umgesetzt?

Dörje: In Deutschland arbeiten schon ca. 60 Kliniken im Closed Loop. Von den 34 Unikliniken haben sich bereits 11 entweder für den gesamten Closed Loop ausgesprochen oder praktizieren ihn schon, so dass dieser Weg immerhin

schon von einem Drittel der Uniklinika aktiv verfolgt wird; es ist anzunehmen, dass weitere folgen werden. Das Universitätsklinikum Erlangen hat aktuell Fördermittel zur Implementierung eines Unit-Dose-Systems beantragt. Stationsapotheker sind bereits seit fünf Jahren etabliert, die elektronische Patientenakte wird derzeit eingeführt. Auch die Pflege dokumentiert bereits in der elektronischen Patientenakte.

Aber Closed Loop ist nicht nur ein Thema für die größten Kliniken dieser Republik, auch kleinere und/oder spezialisierte Krankenhäuser praktizieren schon eine Unit-Dose-Versorgung. So ist beispielsweise im Landeskrankenhaus Andernach in Rheinland-Pfalz bereits seit 2012 das Closed-Loop-System etabliert und geübte Praxis.

Werden auch weitere Kliniken das System in die Planungsphase oder die Umsetzung bringen?

Dörje: Wie stark das Thema sichere Arzneimitteltherapie bei einer gleichzeitigen wirksamen Pflegeentlastung gefördert und priorisiert wird, ist letztlich eine Managementfrage und wird auch ein Differenzierungsmerkmal der Kliniken untereinander sein. Aber ohne die elektronische Patientenakte, ohne elektronische Verordnung, das ist meine persönliche feste Überzeugung, macht dieser gesamte Prozess inklusive des automatisierten Stellprozess nur wenig Sinn.

„Entscheidend ist die Verbindung des elektronischen Verordnungssystems mit dem pharmazeutischen Produktionssystem.“

Entscheidend sind die Schnittstellen-situationen, d.h. die Verbindung des elektronischen Verordnungssystems mit dem pharmazeutischen Produktionssystem. Wenn diese strukturelle Voraussetzung geschaffen ist, besteht weder bei kleinen noch bei großen Krankenhäusern ein Hinderungsgrund, warum man nicht auch für den Medikationsprozess den Weg des

CLMM gehen sollte. Noch nie waren die Umfeldbedingungen zur Einführung so günstig – das Krankenhaus-zukunftsprogramm gibt hier nochmal einen sehr kräftigen An Schub – aber auch die bereits diskutierten PRO-Grundsatzargumente sind sehr klar herausgearbeitet und in den Fachkreisen bekannt.

Hat die Coronakrise Einfluss auf die Implementierung des CLMM?

Dörje: Die Coronakrise könnte die Notwendigkeit zur Implementierung eines solchen Systems verdeutlichen, allein schon im Hinblick auf die Digitalisierung und Automatisierung von Prozessen und die Entlastung der Pflege vom Stellen der Medikation in dieser auch personell herausfordernden Situation.

Wie kooperieren Arzt und Apotheker beim Closed-Loop-System?

Dörje: Eine zunehmend auch in Deutschland anerkannte „best practice“ ist das effektive Zusammenwirken von Arzt und Apotheker im klinischen Kontext. Stationsapotheker sind insbesondere auch in Arzneimittel-intensiven Klinikbereichen (wie z.B. der Hämato-Onkologie oder der Intensivmedizin) beratend tätig. Das erfolgt auch vor dem Hintergrund vieler neuer innovativer Arzneimitteltherapien – einem Bereich, der sich ständig wandelt und im Wissensmanagement für den Behandler und Patienten immer komplexer und anspruchsvoller wird.

Ein Modellprojekt, an dem wir in Erlangen gerade interprofessionell arbeiten, ist es, die AMTS bei oral eingenommener Antitumortherapie (AMBORA) zu verbessern: Ziel des Projektes ist u.a. die Vermeidung von Adhärenzproblemen durch die bestmögliche Aufklärung der Patienten in der Ambulanz über den Umgang mit ihrem oralen Antitumortherapie und die Notwendigkeit der therapietreuen Einnahme zu Hause. Hier ist das Zusammenwirken durch unterstützende zusätzliche Patientenschulung durch den Apotheker komplementär zum

Arzt sehr erwünscht und ein Beispiel für das vielfältige sinnvolle Zusammenwirken von Arzt und Apotheker insbesondere bei komplexen Pharmakotherapien.

„Krankenhäuser werden in Zukunft am Qualitätsstandard CLMM gemessen.“

Welche Rolle spielt die ADKA beim Implementierungsprozess?

Dörje: Der Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA) empfiehlt seinen Mitgliedern, das Krankenhausmanagement bei der Einführung des Closed-Loop-Prozesses maximal zu unterstützen. Für 2021 lautet das Fokusziel, eine durchgängige Digitalisierung des Verordnungsprozesses in Verbindung mit dem flächendeckenden Einsatz von Stationsapothekern zu erreichen. Eine der Maßnahmen auf Länderebene, um die Patientensicherheit wirksam zu erhöhen, war die Novellierung des Niedersächsischen Krankenhausgesetzes mit mehreren Maßnahmen, u.a. der zwingend notwendigen Einführung von Stationsapothekern ab dem 01.01.2022. Der Hintergrund für diese beispielhafte Gesetzesnovellierung zur Erhöhung der Patientensicherheit im Krankenhaus waren die mehr als hundert Patientenmorde durch den ehemaligen Krankenpfleger Niels H.

Die ADKA ist überzeugt, dass Krankenhäuser in Zukunft am Qualitätsstandard CLMM gemessen werden. Das gilt nicht nur für Patienten, Ärzte und Kostenträger, sondern insbesondere auch für Pflegekräfte, für die ein solches System bei der Wahl ihres Arbeitsplatzes sehr attraktiv sein kann. ●

Literatur

1. Zieleformulierung ADKA 2021: <https://www.adka.de/adka/adka-ziele/> (letzter Abruf: 03.09.2020)

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

Patienten unter Atezolizumab in der First-Line: Hohe Langzeitüberlebens- und Remissionsrate

Durch die Einführung von Krebsimmuntherapien haben sich die Möglichkeiten für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) erheblich verbessert. Atezolizumab (Tecentriq® ▼) ist in dieser Indikation das Krebsimmuntherapeutikum mit der breitesten Evidenz: Bei mehr als 2.400, in fünf klinischen Studien behandelten Patienten ließen sich die Behandlungserfolge mit dem PD-L1(Programmed Death-Ligand 1)-Inhibitor mehrfach bestätigen.

Das Urothelkarzinom (UC) ist ein hoch aggressiver Tumor, an dem in Deutschland jährlich ca. 30.000 Menschen erkranken [1]. In der metastasierten Situation wird dabei anhand der verschiedenen Patientencharakteristika die First-Line-Therapieoption ausgewählt: Ca. 50% der Patienten werden mit Cisplatin-haltiger Chemotherapie behandelt, die anderen Patienten sind aufgrund von Komorbiditäten für diesen Einsatz nicht geeignet. Für diese Patienten ist Carboplatin die gängige Chemotherapie, welche im Vergleich jedoch weniger wirksam ist [2]. Cisplatin-ungeeignete mUC-Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ auf Immunzellen (IC) im Tumor haben in der First-Line die Chance auf eine Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab [3]. Die Effektivität und die Verträglichkeit von Atezolizumab konnten in der IMvigor210-Studie gezeigt werden [4].

Die Phase-II-Studie umfasste 119 Studienteilnehmer (Kohorte 1), die zuvor keine Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung erhalten hatten und die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht in Frage kamen. Die objektive Ansprechrare (ORR; primärer Endpunkt) der 32 Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ auf IC im Tumor (27% der gesamten Kohorte 1) betrug 28%.

Eine komplette Remission (CR) trat bei 13% dieser Patienten auf (Abb. 1) – diese Größenordnung der CR konnte erst durch Einführung der Krebsimmuntherapie erreicht werden [5].

Lang anhaltender Nutzen • Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) war in der Gruppe mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ auf IC im Tumor nach einem Follow-up von 29,3 Monaten noch nicht erreicht [5]. Jedoch lebten zwei von drei Ansprechern (67%) nach zwei Jahren immer noch [5]. Dieser lang anhaltende Nutzen ist von besonderer klinischer Bedeutung: Unter Chemotherapie sprechen Cisplatin-ungeeignete Patienten zwar gut an, der lang anhaltende Nutzen bleibt jedoch meistens aus.

Fazit und Ausblick • Der frühe Therapiestart mit Atezolizumab in der First-Line bedeutet eine lang anhaltend wirksame und zugleich verträgliche Option für mUC-Patienten. Der medizinische Bedarf bleibt nach wie vor hoch, auch aufgrund der Tatsache, dass viele Patienten nur eine Therapielinie erhalten. Voraussetzung für die Atezolizumab-Gabe in der First-Line ist eine PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ auf IC. Die PD-L1-Testung ist bei Pathologen etabliert und kann am Primär-

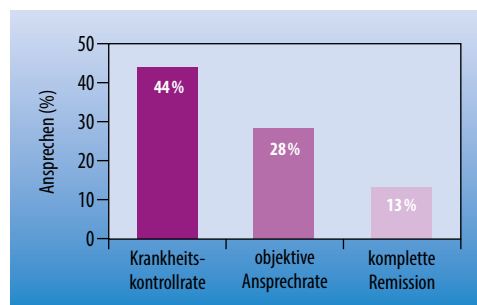


Abb. 1: IMvigor210-Studie: Ansprechrate und Krankheitskontrollrate der mUC-Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ auf Immunzellen nach 29,3 Monaten medianem Follow-up (nach [5, 7])

tumor und an der Metastase durchgeführt werden [6].

Das Potenzial von Atezolizumab beim mUC ist noch nicht ausgeschöpft. Der PD-L1-Inhibitor wird in verschiedenen Indikationen und Therapie-situationen weiterhin untersucht. ●

Literatur

1. Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016
2. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. Langversion 2.0 – März 2020; AWMF-Register-Nr. 032/0380
3. Fachinformation Tecentriq®, aktueller Stand
4. Balar AV et al., Lancet 2017, 389:67–76
5. Durán I et al., GCBC 2018
6. Schwamborn K et al., Ann Oncol 2017, 28 (Suppl 5):v403–v427
7. Roche, data on file

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 (grenzsch.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).

Studie IMpassion130: Finale Analyse bestätigt Atezolizumab plus nab-Paclitaxel beim PD-L1-IC-positiven mTNBC

Die finale Auswertung der Phase-III-Studie IMpassion130 bestätigt die First-Line-Behandlung mit Atezolizumab (Tecentriq®) plus nab-Paclitaxel als wirksame und sichere Therapieoption beim nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinom (mTNBC) und Nachweis einer PD-L1(Programmed Death-Ligand 1)-Expression auf den tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC) auf mindestens 1% der Tumorfläche (PD-L1-IC-positiv) [1].

Seit August 2019 ist die Kombination Atezolizumab plus nab-Paclitaxel als erste und bislang einzige zugelassene Krebsimmuntherapie für die First-Line-Behandlung von Patienten mit PD-L1-IC-positivem mTNBC verfügbar [2]. Die Zulassung basierte auf den Daten der ersten und zweiten Interimsanalyse der IMpassion130-Studie, die seinerzeit eine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) und klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens* (OS) für diese Patienten zeigten [3, 4].

Finale Daten zum Gesamtüberleben • Die jetzt vorgestellten finalen Daten zum OS bestätigen die überlegene Wirksamkeit der First-Line-Therapie

mit Atezolizumab plus nab-Paclitaxel mit einer Überlebenszeitverlängerung im Median um +7,5 Monate (25,4 versus 17,9 Monate; HR 0,67; 95%-Konfidenzintervall 0,53–0,86)* gegenüber dem Kontrollarm (Abb. 1) [1]. Die Risikoreduktion von 33% ist vergleichbar mit der ersten und zweiten Interimsanalyse der IMpassion130-Studie [3, 4]. Nach drei Jahren waren im Atezolizumab-Arm noch 36% der Patienten am Leben versus 22% im Kontrollarm [1].

Bedeutung der PD-L1-IC-Testung • Die finale Analyse untermauert die Notwendigkeit der PD-L1-IC-Testung bei Patienten mit mTNBC in der First-Line-Situation. Da Patienten mit PD-L1-IC-Negativität (PD-L1-IC

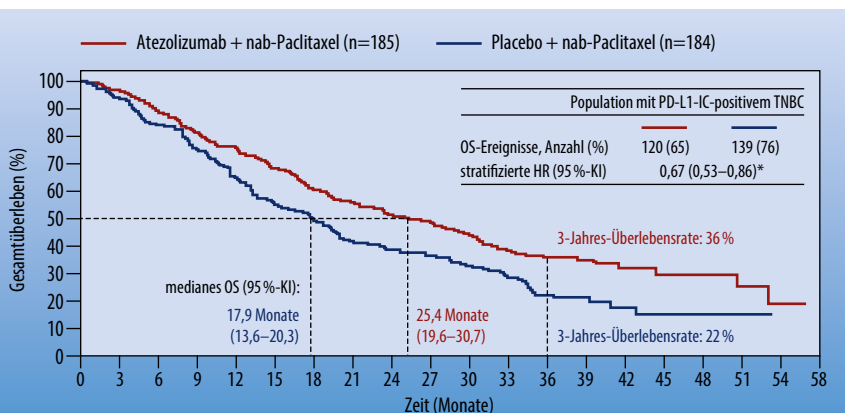
<1%) keinen Überlebensvorteil von der zusätzlichen Atezolizumab-Gabe hatten, lassen sich mit der PD-L1-IC-Testung gezielt jene Patienten identifizieren, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, von der First-Line-Therapie mit Atezolizumab plus nab-Paclitaxel zu profitieren [1, 3, 4]. In der IMpassion130-Studie wiesen 41% der TNBC-Patienten eine PD-L1-IC-Positivität auf [3].

Sicher und verträglich • Neben der Wirksamkeit unterstreichen die finalen Daten die Sicherheit und gute Verträglichkeit der First-Line-Therapie mit Atezolizumab plus nab-Paclitaxel. Es gab keine neuen Sicherheitssignale. Die Rate immunvermittelter Nebenwirkungen Grad 3–4 war gering (9% versus 5%) [1]. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen lassen sich in der Regel mit Kortikosteroiden gut behandeln. Auch nach Therapiebeendigung sollten die Patienten weiter beobachtet werden. Die Patienten selbst sollten über mögliche immunvermittelte Nebenwirkungen aufgeklärt sein und sich rechtzeitig bei ihrem Arzt melden [2]. Fazit: Die finale Auswertung bestätigt Atezolizumab plus nab-Paclitaxel als First-Line-Therapie der ersten Wahl für Patienten mit PD-L1-IC-positivem mTNBC.

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

Literatur

1. Emens LA et al., virtueller ESMO 2020, LBA16
2. Fachinformation Tecentriq® 840mg, aktueller Stand
3. Schmid P et al., N Engl J Med 2018, 379:2108–2121
4. Schmid P et al., Lancet Oncol 2020, 21:44–59



HR=Hazard Ratio; KI=Konfidenzintervall; OS=Gesamtüberleben; TNBC=triple-negatives Mammakarzinom
 *Die IMpassion130-Studie hat den ko-primären Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des medianen OS (mOS) in der Intention-to-Treat(ITT)-Population in der finalen Analyse nicht erreicht. Das mOS in der PD-L1-IC-positiven Studienpopulation konnte daher formal nicht getestet werden.

Abb. 1: Patienten mit metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom und PD-L1-IC-Positivität: Gesamtüberleben (nach [1])



© Marien-Hospital Wesel

Hepatozelluläres Karzinom

„Wir benötigen neue Behandlungsoptionen für die Patienten“

Prof. Dr. Henning Schulze-Bergkamen, Chefarzt der Klinik für Gastroenterologie, Onkologie und Hämatologie, Leiter des Niederrheinischen Zentrums für Tumorerkrankungen (NZT), Marien-Hospital Wesel

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 9.000 Menschen neu an einem hepatozellulären Karzinom (HCC), das zu den zehn häufigsten krebisbedingten Todesursachen zählt [1]. Weniger als die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung überlebt unbehandelt länger als ein Jahr [2]. In der Vergangenheit konnte bei Patienten mit nicht resezierbarem HCC in mehr als zehn Phase-III-Studien keine Überlegenheit neuer Therapien gegenüber dem Erstlinien-Standard mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Sorafenib gezeigt werden [3].

Was sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines HCC?

Schulze-Bergkamen: Ein wichtiger Risikofaktor sind chronische Virushepatitiden. Dank der erheblichen Fortschritte in der antiviralen Therapie wird die Zahl der durch eine Hepatitis-C-Infektion hervorgerufenen HCC in den kommenden Jahren allerdings rückläufig sein.

„Ein sich entwickelndes HCC in der oft zirrhotischen Leber zu entdecken, ist schwierig.“

Das Leberkrebsrisiko erhöht sich darüber hinaus durch die alkoholtoxische Lebererkrankung und die nicht-alkoholische Steatohepatitis. Letztere dürfte in den kommenden Jahren zu einem für das Gesundheitssystem relevanten Anstieg an HCC-Fällen führen.

Vor welchen Herausforderungen stehen Sie in Ihrer Klinik bei der Diagnostik und Therapie des HCCs?

Schulze-Bergkamen: Eine Diagnose in frühen Stadien ist nicht trivial, ein sich entwickelndes HCC in der oft zirrhotischen Leber zu entdecken, ist schwierig. Die wesentliche Herausforderung für die Therapie besteht darin, dass die meisten Patienten bei Erstdiagnose

bereits eine fortgeschrittene Erkrankung entwickelt haben, eine eingeschränkte Leberfunktion aufweisen und nicht transplantabel, nicht resektabel und nicht lokal-ablativ behandelbar sind.

Welche Systemtherapien stehen derzeit in der Erstlinie des fortgeschrittenen HCC zur Verfügung?

Schulze-Bergkamen: Mit Sorafenib, das seit 2007 für die Systemtherapie des metastasierten oder lokal nicht kontrollierbaren HCC verfügbar ist, wurde erstmals ein – wenn auch nicht erheblicher – Überlebensvorteil für Patienten mit HCC erreicht. Aufgrund der Toxizität des TKI müssen wir im klinischen Alltag allerdings häufig Dosisreduktionen vornehmen.

„Die Prognose von Patienten mit HCC ist unter den derzeit verfügbaren Therapien noch immer sehr schlecht.“

Nach zahlreichen negativ verlaufenen Studien mit verschiedenen Wirkstoffen konnte erst 2018 mit Lenvatinib ein zweiter TKI mit vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit wie Sorafenib für die palliative Erstlinientherapie zugelassen werden. Ganz neue Behandlungsmöglichkeiten dürften sich jetzt in der Erstlinien-

therapie durch immunonkologische Kombinationstherapien ergeben.

„Durch Krebsimmuntherapien dürften sich jetzt ganz neue Behandlungsmöglichkeiten in der Erstlinientherapie des HCC ergeben.“

Wie schätzen Sie die derzeitigen Therapieoptionen beim HCC ein?

Schulze-Bergkamen: Mit den für die Erst- und Zweitlinientherapie zugelassenen TKI Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib und Cabozantinib wird eine moderate Lebenszeitverlängerung erreicht, bei einer entsprechenden Toxizität. Die Prognose der Patienten ist somit auch unter den derzeit verfügbaren Therapien noch immer schlecht. Damit ist klar, dass wir neue Behandlungsoptionen brauchen. Als eine Möglichkeit bietet sich die Krebsimmuntherapie an, die beim Melanom, Lungenkarzinom, Urothelkarzinom und in anderen Entitäten bereits sehr erfolgreich ist. ■

Literatur

1. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf (letzter Aufruf: 15. September 2020)
2. Giannini G et al, Hepatology 2015, 61:184–190
3. Vogel A et al, Cancer Treat Rev 2020, 82:101946

IMpower150-Studie

Hochrisikogruppen der NSCLC-Patienten profitieren von der Krebsimmuntherapie

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und hoher Tumorlast ("Bulky Disease") profitieren von der First-Line-Kombinationstherapie aus Atezolizumab (Tecentriq®), Bevacizumab (Avastin®) und Chemotherapie (Carboplatin plus Paclitaxel; ABCP). Eine aktuelle explorative Analyse der zulassungsrelevanten IMpower150-Studie belegt den klinisch relevanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) sowie der präferenziell beurteilten Ansprechrate (ORR).

Mit Zulassung von Krebsimmuntherapien wie dem PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)-Antikörper Atezolizumab haben sich die Behandlungsmöglichkeiten von NSCLC-Patienten grundlegend verändert [1–3]. Die Ergebnisse einer explorativen Analyse der Studie IMpower150 zeigen: Auch die als Hochrisikogruppe geltenden NSCLC-Patienten mit hoher Tumorlast profitieren von der Krebsimmuntherapie [4]. Für die Analyse wurden die insgesamt 1.202 Studienpatienten anhand der Summe des längsten Durchmessers der Zielläsionen (SLD) des 3. Quartils oder der medianen Anzahl der Organe mit Metastasen in eine hohe oder niedrige Tumorlast-Subgruppe unterteilt [4].

Besseres OS und ORR bei "Bulky Disease" • Nach einem Follow-up von mindestens 32,4 Mo-

naten zeigte die Auswertung bei Patienten (n=176) mit SLD ≥ 3 . Quartil (108 mm) unter ABCP eine deutliche Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (mOS) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bevacizumab und Chemotherapie (BCP; 15,5 Monate versus 10,7 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,70; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,5–0,97). Auch für Studienteilnehmer mit ≥ 2 Organen mit Metastasen (n=400) konnte unter der Kombination mit der Krebsimmuntherapie ein höheres mOS erreicht werden (17,6 Monate versus 12,5 Monate; HR 0,72; 95 %-KI 0,58–0,90; **Abb. 1**).

Die ORR verbesserte sich bei Patienten mit SLD ≥ 3 . Quartil von 41 % auf 62 %. Patienten mit ≥ 2 Organen mit Metastasen wiesen eine ORR von 57 % auf, versus 40 % im Kontrollarm [4].

Mortalitätsrisiko bei Lebermetastasen annähernd halbiert • Auch NSCLC-Patienten mit Lebermetastasen zählen zur Gruppe der Betroffenen mit hoher Tumorlast und profitieren vom Kombinationsregime mit Atezolizumab: Das Risiko zu versterben ließ sich in der IMpower150-Studie nahezu halbieren (HR 0,52; 95 %-KI 0,33–0,82) [3]. Gleiches gilt auch beim Vorhandensein aktivierender EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutationen nach Versagen zielgerichteter Therapien. In dieser Situation zeigte die Studie IMpower150 unter dem Atezolizumab-Kombinationsregime ein um 61 % reduziertes Mortalitätsrisiko (HR 0,39; 95 %-KI 0,14–1,07) [3].

Fazit • Die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab zeigt auch bei NSCLC-Patienten mit hoher Tumorlast und einem starken Remissionsdruck seine Wirkung. Patienten profitieren ebenfalls von der Chemotherapie-freien Erhaltungstherapie bei bekanntem Sicherheitsprofil. ■

Literatur

1. Fachinformation Tecentriq®, aktueller Stand
2. Onkopedia-Leitlinien NSCLC, Stand: Oktober 2019
3. Reck M et al., Lancet Respir Med 2019, 7:387–401
4. Jotte RM et al., J Clin Oncol 2020, 38, No. 15 Suppl, Abstract e21637

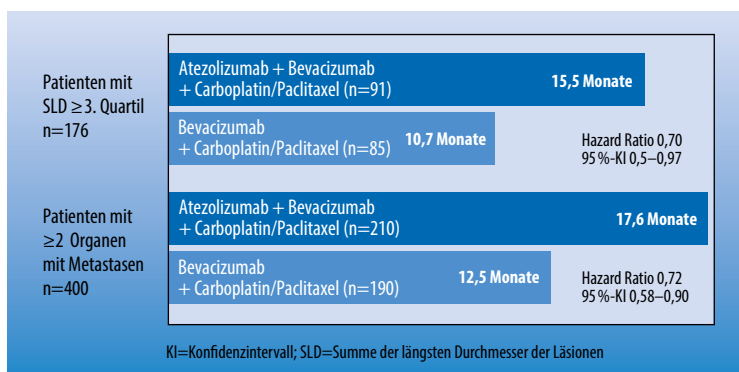


Abb. 1: Studie IMpower150: Gesamtüberleben der NSCLC-Patienten mit hoher Tumorlast (nach [4])

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Polatuzumab Vedotin: Erfolgreiche Wiederbehandlung nach CAR-T-Zelltherapie

Dr. Nora Liebers, Priv.-Doz. Dr. Sascha Dietrich, Medizinische Klinik V, Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Etwa jeder dritte Patient mit diffus-großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist auf eine Erstlinien-Standard-Chemoimmuntherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison) refraktär oder erleidet ein Rezidiv [1]. Bei hoher Progredienz der Erkrankung gelang bisher auch bei jungen, körperlich fitten Patienten die Stabilisierung bis zu einer potenziell kurativen Therapie oftmals nicht. Mit Polatuzumab Vedotin besteht die Chance, bei diesen Patienten einen stabilen Zustand der Erkrankung zu erreichen, um weitere Therapieoptionen zu ermöglichen.

Seit Anfang des Jahres kann bei Patienten mit DLBCL, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ab dem faktisch ersten Rezidiv das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Polivy[®]) in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Original-Biologikum MabThera[®]) eingesetzt werden [2]. Wir berichten über den Fall eines 50-jährigen männlichen Patienten mit einem DLBCL im Stadium IIIA mit Erstdiagnose im 12/2018.

Therapie und Verlauf

- **12/2018–04/2019** Erstlinientherapie mit 6x R-CHOP
- **04/2019** Abschluss-Staging: partielle Remission (PR) mit Restbefunden mediastinal und abdominal und einer Fluorodeoxyglukose (FDG)-Mehrspeicherung paramedian links
- **06/2019** Kurzfristige CT-Verlaufskontrolle: Progression der mediastinalen und abdominalen Manifestationen, erneute histologische Sicherung mit Nachweis DLBCL
- **07–09/2019** Zweitlinientherapie mit 4x R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)
- **09/2019** Ansprechen: PR, Restbefunde mediastinal und abdominal
- **10/2019** Progression (Abb. 1)
- **10–11/2019** Im Compassionate Use Programm 3 Zyklen Polatuzumab Vedotin (1,8 mg/m²) plus Rituximab

(375mg/m²) als Bridging-Therapie zu CAR-T-Zelltherapie, wobei die T-Zell-Apherese zwischen dem 2. und 3. Zyklus erfolgte

- **12/2019** PR (Abb. 2), CAR-T-Zelltherapie nach Lymphodepletion nach Fludarabin und Cyclophosphamid
- **01/2020** Ansprechen nach CAR-T-Zelltherapie: weitere Größenregredienz der mediastinalen und abdominalen Manifestationen, Größenkonstanz eines mesenterialen Residuums
- **03/2020** PET-CT-Verlaufskontrolle: erneute Progression
- **04/2020** histologische Sicherung eines mesenterialen Lymphknotens: Nachweis DLBCL
- **04/2020–08/2020** Wiederbehandlung mit 5 Zyklen Polatuzumab Vedotin (1,8mg/m²) mit Bendamustin (90 mg/m²) und Rituximab (375mg/m²); 5. Zyklus ohne Bendamustin bei Leukopenie Common Toxicity Criteria Grade II
- **07/2020** Ansprechen: PR
- **08/2020** allogene Stammzelltransplantation

Therapie und Verlauf

Der noch junge Patient hat von einem Bridging mit Polatuzumab-Vedotin-basierter Therapie deutlich profitiert. Bemerkenswerterweise wurde nach einer raschen Progression nach CAR-T-Zell-Therapie mithilfe des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats er-

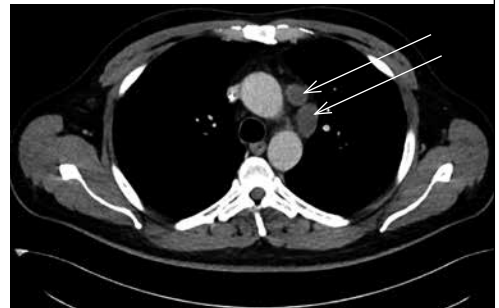


Abb. 1: Progression nach Zweitlinientherapie mit Vergrößerung mediastinaler Lymphknoten



Abb. 2: Partielle Remission nach drei Zyklen Polatuzumab Vedotin und Rituximab

neut eine Remission (PR) erreicht. Dies erlaubte die anschließende allogene Stammzelltransplantation. ●

Literatur

1. Sehn LH, Gascoyne RD, Blood 2015, 125:22–32
2. Fachinformation Polivy[®], Stand: Januar 2020

HER2-positives Mammakarzinom

Trastuzumab: s.c. Applikation gleichwertig im Vergleich zur i.v. Gabe

Es war der Durchbruch bei der Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms: die Zulassung der HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) im Jahr 2000. Inzwischen hat sich Trastuzumab, kombiniert mit Chemotherapie und Pertuzumab (Perjeta®), als Standard beim frühen und beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom etabliert. Seit 2013 ist der Antikörper auch als s.c. Darreichungsform (Herceptin® SC) verfügbar. Dass sie ebenso wirksam ist wie die i.v. Gabe, belegt die HannaH-Studie [1].

Die Entwicklung einer s.c. Darreichungsform für Trastuzumab hat die HER2-gerichtete Therapie für Patienten, aber auch für Ärzte und Fachpersonal wesentlich vereinfacht. Trastuzumab s.c. wird in einer vom Körpergewicht unabhängigen Fixdosis in das Unterhautfettgewebe des Oberschenkels appliziert – innerhalb von weniger als fünf Minuten [2]. Die i.v. Applikation dauert bis zu 90 Minuten. Wirksamkeit und Sicherheit der s.c. Gabe sind der i.v. Gabe nicht unterlegen, so die Ergebnisse der Phase-III-Studie HannaH. Die pCR-Raten zum Zeitpunkt der Operation waren vergleichbar mit 45,4% unter s.c. gegenüber 40,7% unter i.v., ebenso die Wirkstoffkonzentrationen im Blut [1]. Auch beim Blick auf das Sicherheitsprofil zeigt sich kein Unterschied, selbst

langfristig nicht: Nach einem Follow-up über sechs Jahre waren Gesamtüberleben (Abb. 1) und Sicherheitsprofil vergleichbar [3].

Sicher auch in Kombination mit Pertuzumab • Auch in Kombination mit Pertuzumab i.v. ist Trastuzumab s.c. sicher und verträglich, so die Ergebnisse der MetaPHER-Studie [4]. Sie war die Basis für die Zulassung der Trastuzumab s.c./Pertuzumab-Kombination. Denn das Sicherheitsprofil von Trastuzumab s.c. plus Pertuzumab plus Chemotherapie entspricht dem Sicherheitsprofil von Trastuzumab i.v. plus Pertuzumab plus Chemotherapie.

Präferenz: lieber s.c. als i.v. • Die Akzeptanz der s.c. Darreichungsform

von Trastuzumab bei den Patienten ist hoch. Dies unterstreicht die PrefHer-Studie [5], eine randomisierte, multizentrische Phase-II-Cross-over-Studie, die die Präferenz der Patienten mit Blick auf die beiden Applikationsformen untersuchte. 88,9% der Patienten bevorzugten die s.c. Therapie, lediglich 9,6% die Infusion, ein signifikanter Unterschied zugunsten von s.c. ($p < 0,0001$) [5]. Die Mehrheit der Patienten überzeugte die kürzere Applikationsdauer und die damit verbundene Zeitersparnis. Auch das Fachpersonal befürwortete mehrheitlich die s.c. Applikation und sprach sich zu 77% dafür aus. Neben der Zeitersparnis punkteten hier vor allem die Fixdosis und die einfachere Handhabung [5].

Fazit • Dem Patienten kann mit Trastuzumab s.c. eine einfache, sichere und schnelle Applikation angeboten werden, das Fachpersonal kann entlastet und fehlerhafte Berechnungen bei der Dosierung können vermieden werden.

Literatur

1. Ismael G et al., Lancet Oncol 2012, 13:869–878
2. Fachinformation Herceptin® SC, Stand: Juli 2020
3. Jackisch C et al., JAMA Oncol 2019, 5:e190339
4. Kümmel S et al., SABCS 2019, Abstract P1-18-05
5. Pivot X et al., Ann Oncol 2014, 25:1979–1987

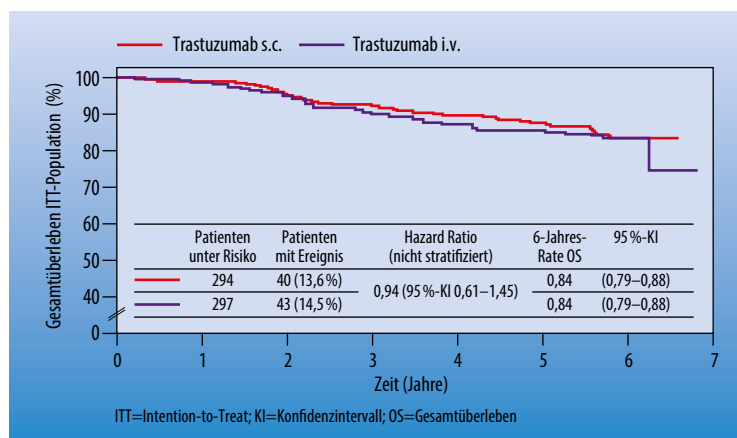


Abb. 1: HER2-positives Mammakarzinom: Gesamtüberleben unter Therapie mit Trastuzumab s.c. im Vergleich zu Trastuzumab i.v. (nach [3])

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

Wirkstoff: Bevacizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25mg/ml enthält 100mg/400mg Bevacizumab in 4ml/16ml. Sonstige Bestandteile: α, α -Trehalose 2 H₂O, Natriumphosphat, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom. In Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom. Zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie. In Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-Bronchialkarzinom mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren. In Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom. In Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epitheliales Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. In Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin oder mit Carboplatin und Paclitaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platin sensitiven Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden. In Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalem Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben. In Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin, oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können, zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile, CHO-Zellprodukte oder andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper, Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, periphere, sensorische Neuropathie, Dysarthrie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Augenerkrankung, erhöhter Tränenfluss, Hypertonie, (venöse) Thromboembolie, Dyspnoe, Rhinitis, Epistaxis, Husten, Rektalblutung, Stomatitis, Verstopfung, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Wundheilungsstörungen, exfoliative Dermatitis, trockene Haut, Hautverfärbung, Arthralgie, Myalgie, Proteinurie, Ovarialinsuffizienz, Asthenie, Fatigue, Pyrexie, Schmerzen, Schleimhautentzündung, Gewichtsabnahme, Sepsis, Abszess, Zellulitis, Infektion, Harnwegsinfekt, Anämie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, infusionsbedingte Reaktionen, Dehydratation, Apoplex, Synkope, Schläfrigkeit, kongestive Herzinsuffizienz, supraventrikuläre Tachykardie, (arterielle) Thromboembolie, Blutungen, tiefe Venenthrombose, Lungeneinblutung/Bluthusten, Lungenembolie, Hypoxie, Dysphonie, Magen-Darm-Perforation, Darm-Perforation, Ileus, intestinale Obstruktion, rektovaginale Fisteln, Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Proktalgie, palmoplantares Erythrodyasäthesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Faszitis, posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, Aneurysmen und Arterien dissektionen, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenschleimhaut, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. Veränderungen der Laborwerte: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokaliämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte International Normalised Ratio (INR), erhöhter Serumkreatininspiegel sowohl mit als auch ohne Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: September 2019.

Herceptin® 150 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Herceptin® 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche.

Perjeta® 420 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

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

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

Herceptin® 150 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Wirkstoff: Trastuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 150mg Trastuzumab. Sonstige Bestandteile: L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, α, α -Trehalose-Dihydrat, 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 >2cm im

Durchmesser. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. **Metastasiertes Magenkarzinom:** Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt. **Nebenwirkungen:** Infektion, Nasopharyngitis, febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie, Thrombozytopenie, Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust, Anorexie, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Blutdruck erniedrigt oder erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Herzflattern, Auswurfraction vermindert, Hitzewallung, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis, Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Grippe-ähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktion, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, neutropenische Sepsis, Zystitis, Influenza, Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Pharyngitis, Überempfindlichkeit, Angst, Depression, periphere Neuropathie, erhöhter Muskeltonus, Somnolenz, trockenes Auge, Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Palpitation, Hypotonie, Vasodilatation, Pneumonie, Asthma, Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschmerz der Leber, Akne, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Nierenerkrankung, Brustentzündung/Mastitis, Unwohlsein, Ödeme, Prellung, Taubheit, Perikarderguss, Urtikaria, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Pneumonitis, Ikterus, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Progression der malignen Tumorerkrankung bzw. Tumorerkrankung, Hypoprothrombinämie, Immuntrombozytopenie, Tumorlyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Papillödem, Netzhautblutung, kardiogener Schock, Galopprrhythmus vorhanden, Lungenfibrose, Atemstörung, respiratorische Insuffizienz, Lungeninfiltration, akutes Lungenödem, akutes Atemnotsyndrom, Bronchospasmus, Hypoxie, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem, interstitielle Lungenerkrankung, Angioödem, membranöse Glomerulonephritis, Glomerulonephropathie, Nierenversagen, Oligohydramnion, Nierenhypoplasie, Lungenhypoplasie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2020.

Herceptin® 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche.

Wirkstoff: Trastuzumab. **Zusammensetzung:** Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 600 mg Trastuzumab. Sonstige Bestandteile: rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, α, α -Trehalose-Dihydrat, L-Methionin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **Metastasierter Brustkrebs:** Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: 1) als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet; 2) in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist; 3) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben; 4) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. **Brustkrebs im Frühstadium:** Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert: 1) nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend); 2) nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel; 3) in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin; 4) in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren >2 cm im Durchmesser. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt. **Nebenwirkungen:** Infektion, Nasopharyngitis, febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie, Thrombozytopenie, Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust, Anorexie, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Blutdruck erniedrigt oder erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Herzflattern, Auswurfraction vermindert, Hitzewallung, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis, Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Grippe-ähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktion, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, neutropenische Sepsis, Zystitis, Influenza, Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Pharyngitis, Überempfindlichkeit, Angst, Depression, periphere Neuropathie, erhöhter Muskeltonus, Somnolenz, trockenes Auge, Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Palpitation, Hypotonie, Vasodilatation, Pneumonie, Asthma, Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschmerz der Leber, Akne, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Nierenerkrankung, Brustentzündung/Mastitis, Unwohlsein, Ödeme, Prellung, Taubheit, Perikarderguss, Urtikaria, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Pneumonitis, Ikterus, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Progression der malignen Tumorerkrankung bzw. Tumorerkrankung, Hypoprothrombinämie, Immuntrombozytopenie, Tumorlyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Papillödem, Netzhautblutung, kardiogener Schock, Galopprrhythmus vorhanden, Lungenfibrose, Atemstörung, respiratorische Insuffizienz, Lungeninfiltration, akutes Lungenödem, akutes Atemnotsyndrom, Bronchospasmus, Hypoxie, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem, interstitielle Lungenerkrankung, Angioödem, membranöse Glomerulonephritis, Glomerulonephropathie, Nierenversagen, Oligohydramnion, Nierenhypoplasie, Lungenhypoplasie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2020.

Perjeta® 420 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Pertuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat enthält insgesamt 420 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99%, L-Histidin, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC):** Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie indiziert zur: neoadjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko; adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. **Metastasierter Brustkrebs:** Perjeta ist zur Anwendung in Kombination mit Trastuzumab und Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem, inoperablem Brustkrebs indiziert, die zuvor noch keine anti-HER2-Therapie oder Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Nasopharyngitis, febrile Neutropenie (einschl. Nebenwirkungen mit tödlichem Ausgang), Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Infusionsreaktion, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Dysgeusie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindelgefühl, Parästhesie, verstärkte Tränensekretion, Hitzewallungen, Husten, Epistaxis, Dyspnoe, Diarrhö, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, Dyspepsie, Abdominalschmerz, Alopezie, Ausschlag, Nagelveränderungen, Pruritus, trockene Haut, Myalgie, Arthralgie, Schmerz in den Extremitäten, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, Pyrexie, Fatigue, Asthenie, Paronychie, Infektion der oberen Atemwege, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel, linksventrikuläre Dysfunktion, Schüttelfrost, Schmerzen, Ödeme, anaphylaktische Reaktion, kongestive Herzinsuffizienz, interstitielle Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Tumorlysesyndrom. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: April 2020.

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

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

Polivy® 140 mg Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234). **Wirkstoff:** Polatuzumab Vedotin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche zur Einmalanwendung enthält 140 mg Polatuzumab Vedotin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatuzumab Vedotin. Sonstige Bestandteile: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sacrose, Polysorbat 20 (E 432). **Anwendungsgebiet(e):** Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusum großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Polatuzumab Vedotin oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen. **Nebenwirkungen:** Pneumonie, Herpesvirus-Infektion, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypalbuminämie, vermindertes Appetit, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Juckreiz, Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost, Gewichtsverlust, infusionsbedingte Reaktionen, Sepsis, Cytomegalovirus-Infektion, Panzytopenie, Gangstörungen, Parästhesie, Hypoästhesie, verschwommen Sehen, Pneumonitis, Arthralgie, erhöhte Transaminasewerte, erhöhte Lipasewerte, Hypophosphatämie. **Warnhinweise:** Zytotoxisch, nicht schütteln. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2019.

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (www.pei.de oder Fax: +49 6103/77-1234). **Wirkstoff:** Atezolizumab. **Zusammensetzung:** 840 mg: 1 Durchstechfl. mit 14 ml Konzentrat enth. 840mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60 mg/ml vor Verdünnung. 1.200mg: 1 Durchstechfl. mit 20 ml Konzentrat enth. 1.200mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60mg/ml vor Verdünnung. Sonst. Bestandt.: L-Histidin, Essigsäure 99%, Sacrose, Polysorbat 20, Wasser für Injekt.-zwecke. **Anwendungsgebiet:** *Urothelkarzinom (UC):* Tecentriq als Monother. wird angew. b. erw. Pat. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierten UC nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie od. die für eine Behandl. mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden, u. deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 5\%$ aufweisen. *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):* Tecentriq wird angew. in Komb. m. Bevacizumab, Paclitaxel u. Carboplatin bei erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-platteneithelialer Histologie. B. Pat. m. EGFR-Mutationen od. ALK-pos. NSCLC ist Tecentriq in Komb. m. Bevacizumab, Paclitaxel u. Carboplatin nur nach Versagen der entspr. zielgerichteten Ther. anzuwenden. Tecentriq als Monother. wird angew. b. erw. Pat. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemother. Pat. m. EGFR-Mutationen od. ALK-pos. NSCLC sollten vor der Ther. mit Tecentriq zudem auch bereits entspr. zielgerichtete Ther. erhalten haben. Tecentriq wird angew. in Komb. m. nab-Paclitaxel u. Carboplatin, zur Erstlinienbehandl. d. metastasierten NSCLC m. nicht-platteneithelialer Histologie b. erw. Pat., d. keine EGFR-Mutationen u. kein ALK-pos. NSCLC haben. *Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC):* Tecentriq wird angew. in Komb. m. Carboplatin u. Etoposid b. erw. Pat. zur Erstlinienbehandl. d. SCLC im fortgeschritt. Stadium. *Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC):* Tecentriq wird angew. in Komb. mit nab-Paclitaxel b. erw. Pat. zur Behandl. d. nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen od. metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen u. d. keine vorherige Chemother. zur Behandl. d. metastasierten Erkrank. erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempf.-keit gg. Atezolizumab od. e. d. o. g. sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** *Monother.:* Harnwegsinfekt., vermind. Appetit, Husten, Dyspnoe, Übelk., Erbr., Diarrhoe, Hautausschl., Pruritus, Arthralgie, Rückenschm., Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, Thrombozytopenie, infus.-bedingte Reakt., Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Hypotonie, Pneumonitis, Hypoxie, verstopfte Nase, Nasopharyngitis, Abdominalschm., Kolitis, Dysphagie, Schm. im Oropharynx, erhöh. AST/ALT, Hepatitis, grippeähn. Erkrank., Schüttelfrost, Hypertyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndr., Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Psoriasis, Myositis, Hypophysitis, Myastheniesyndr., Uveitis, Myokarditis, Nephritis. *Komb.-therapie:* Lungeninfekt., Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Hypothyreose, vermind. Appetit, Hypomagnesiämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Übelk., Diarrhoe, Obstipat., Erbr., Hautausschl., Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Rückenschm., Fieber, Ermüdung (Fatigue), Asthenie, erhöh. alkal. Phosphatase im Blut, erhöh. Kreatinin im Blut, Lymphopenie, Hypertyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Synkope, Dysphonie, Stomatitis, Dysgeusie, erhöh. AST/ALT, Proteinurie, Psoriasis. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: August 2020.

Neue Liquid-Biopsy-Lösung

Validiert und zertifiziert: Umfassende Tumoranalyse mit nur einer Blutprobe

Der Tumorprofiling-Service FoundationOne® Liquid CDx ermöglicht es, bei Patienten mit soliden Tumoren ein umfassendes molekulares Tumorprofil mit einer einzigen Blutprobe zu erstellen. Der Assay analysiert mehr als 300 krebsrelevante Gene* und ermöglicht die Detektion von MSI (Mikrosatelliteninstabilität) und bTMB (Tumormutationslast).

Der neu verfügbare Tumorprofiling-Service nutzt die zirkulierende zellfreie Tumor-DNA (ctDNA) aus dem Blut von Krebspatienten für die Detektion von Mutationen im Tumor. Insbesondere, wenn Tumorgewebe nicht in ausreichender Quantität und Qualität für eine Analyse zur Verfügung steht, kann die Untersuchung von ctDNA eine Alternative sein (Tabelle 1). Zudem hat die einfache Blutanalyse Vorteile, wenn eine Gewebebiopsie schwierig durchführbar ist oder ein hohes Risiko für den Patienten darstellt. Die Untersuchung kann dabei helfen, die Heterogenität metastasierter Erkrankungen besser zu erfassen.

BFAST-Studie: Vergleichbarkeit von Gewebe- und Flüssigbiopsien • Die klinische Bedeutung einer Liquid-Biopsie unterstreichen die Ergebnisse der prospektiven BFAST-Studie [4]. In der prospektiven Studie wurde erstmals eine Liquid Biopsy als einzige Methode zur Identifikation einer ALK-Mutation verwendet. Die Ergebnisse konnten den Nutzen von FoundationOne Liquid CDx für die klinische Entscheidungsfindung für Patienten mit ALK+ nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) zeigen. Es zeigte sich auch

eine Vergleichbarkeit der Prävalenz einer ALK-Translokation zwischen Gewebe- und Liquid-Biopsie [4].

Mit der nicht invasiven Methode kann die Belastung der Patienten erheblich reduziert und dennoch ein umfassendes diagnostisches Bild der Tumormutationen generiert werden. ●

*309 Gene mit vollständiger Exon-Abdeckung (codierend) und 15 Gene mit ausgewählter nicht codierter Abdeckung

**Bei einer Frequenz des mutierten Allels (MAF) >0,5%, (Detektion ≥0,1%)

Literatur

1. FoundationOne Liquid CDx, Technische Spezifikationen, August 2020; <https://www.eifu.online/fmi>
2. Data on file: Clinical and analytical validation data file for FoundationOne Liquid CDx
3. FoundationOne Liquid CDx FDA Approval, 2020; <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/445c1f9e-6cbb-488b-84ad-5f133612b721>
4. Gadgeel SM et al., Ann Oncol 2019, 30:55; v851–v934

IMPRESSUM

Sponsor:

Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Verlag:

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3 · 14197 Berlin

Geschäftsführer:

Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

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

Redaktion:

Dr. Friederike Holthausen

Leitung Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (verantwortlich)

Unter Mitarbeit von:

Dr. Beate Fessler, München
Daniel Neubacher, Oberursel
Dr. Henrike Ottenjann, München
Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen
Dr. Katrina Recker, Hamburg
Dr. Silke Wedekind, Frankfurt/Main

Konzeption:

Künkel + Lopka Werbeagentur, Heidelberg

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

November 2020

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.

Tabelle 1

Eckdaten des Liquid-Biopsie-Assays (nach [1–3])	
Tumorart	alle soliden Tumoren
Probenmaterial	2 Röhrchen mit jeweils 8,5ml peripherem Vollblut
Gen-Panel	>300 Gene*
genomische Signaturen	MSI und bTMB
Bearbeitungszeit	ca. 14 Tage
Leistungsmerkmale	▪ Sensitivität** ≥96,3%, Spezifität 99,9%
weitere Merkmale	▪ FDA-Zulassung ▪ CE-IVD-Zertifizierung ▪ Angaben zur Tumorfraktion als Maß für die Wahrscheinlichkeit des Nachweises genomischer Veränderungen
bTMB=im Blut gemessene Tumormutationslast; FDA=Food and Drug Administration; IVD=In-vitro-Diagnostikum; MSI=Mikrosatelliteninstabilität	