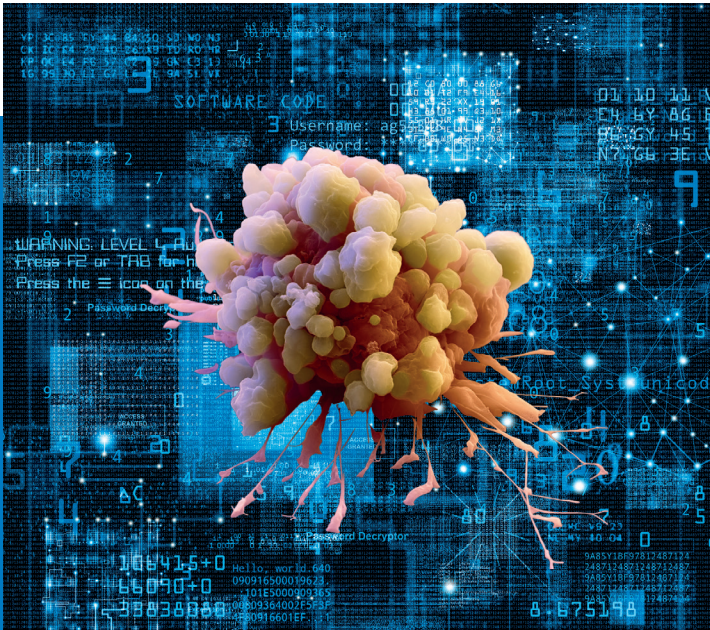


SONDERDRUCK AUS

REMISSION

3•2020



Überblick

Prädiktive Biomarker beim Mammakarzinom verbessern die Prognose

 Springer Medizin

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:
Birgit-Kristin Pohlmann, Nordkirchen

Titelbild:
Montage (Schaltkreise: © Mehau Kulyk;
Krebszelle: © Eye of Science |
Science Photo Library)

Konzeption:
Künkel + Lopka Werbeagentur, Heidelberg

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen
ISSN 0943-7932

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Molekulares Tumorprofiling – Grundlage der Personalisierten Medizin

Prädiktive Biomarker beim Mammakarzinom verbessern die Prognose

Das immer bessere molekulare Verständnis der Tumorphathogenese ist die Grundlage dafür, Patienten abgestimmt auf das molekulare Profil ihres Tumors immer zielgerichteter und damit individueller zu behandeln. Bei der Therapie des Mammakarzinoms wurden in den letzten Jahren dank zielgerichteter Therapien deutliche Fortschritte erreicht. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, das Potenzial der Personalisierten Medizin im klinischen Alltag diagnostisch und therapeutisch zu nutzen und weiter zu validieren.

Über Jahrzehnte erhielten Tumorpatienten eine organbasierte Behandlung. In den letzten zwanzig Jahren rückte allerdings die Tumorbiologie in den Fokus: Die Behandlung orientierte sich zunehmend an genetischen und genomischen Veränderungen auf molekularer Ebene und wurde auf der Grundlage prädiktiver Biomarker zielgerichteter. Dieser Therapieansatz wird durch immer profundere molekulare Erkenntnisse weiter verbessert. Für die Patienten bedeutet dies eine mehr und mehr individualisierte Therapie im Sinne einer Personalisierten Medizin (Abb. 1) [1].

Zielgerichtete Behandlung im Fokus • Um die Therapie an das mo-

lekulare Profil des einzelnen Tumors anpassen zu können, müssen die dem Tumor zugrundeliegenden onkogenen Treiber identifiziert sein. Wie wichtig dies ist, zeigt sich bei der Therapie des Mammakarzinoms. Hier ist es mittlerweile gelungen, die Prognose der Patienten auf Basis prädiktiver Biomarker nachhaltig zu verbessern.

Die erste zielgerichtete Therapie beim Mammakarzinom war die endokrine Behandlung – zunächst mit Tamoxifen, das sich als Estrogenrezeptormodulator gegen den überexprimierten Estrogenrezeptor beim Hormon- bzw. Estrogenrezeptor-positivem (HR+ bzw. ER+) Mammakarzinom richtet. Seither wurden weitere

prädiktive Biomarker identifiziert und validiert, wie z.B. HER2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2), PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1), die BRCA(Breast Cancer) 1/2-Gene oder das PIK3CA(Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)-Gen. Sie haben dazu beigetragen, die Heterogenität des Mammakarzinoms zu verstehen und weitere Subtypen zu klassifizieren, die für spezifische Therapien in Frage kommen.

Nachhaltige Erfolge beim HER2-positiven Mammakarzinom • Die ursprünglich sehr schlechte Prognose von Patienten mit HER2-positivem (HER2+: IHC3+ bzw. IHC2+/ISH+)

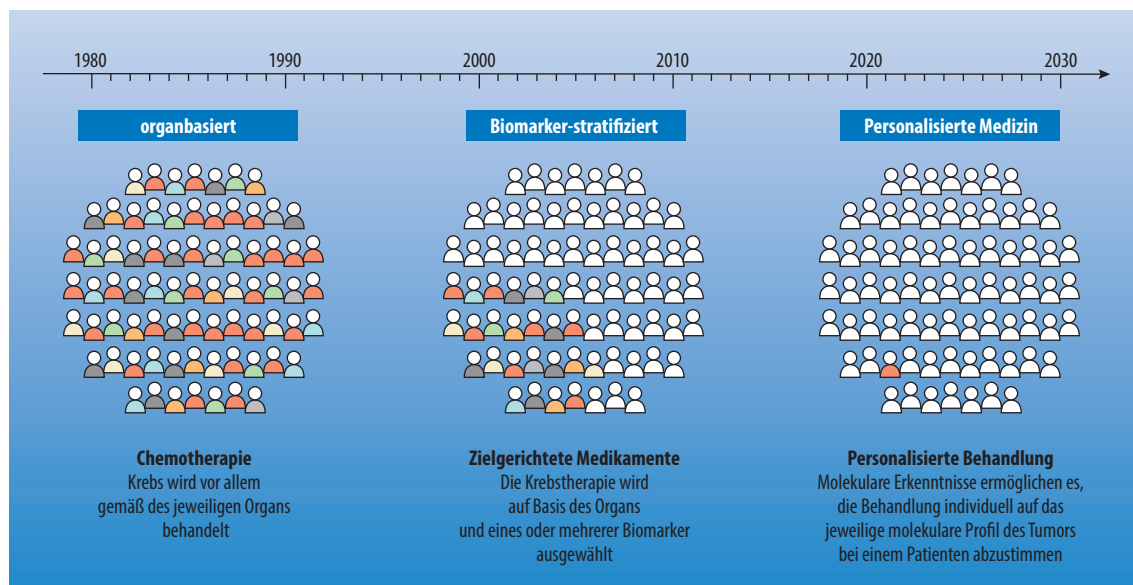


Abb. 1: Geschichtliche Entwicklung der Behandlung von Tumorpatienten (nach [1])

Mammakarzinom wurde durch die HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) [2], Pertuzumab (Perjeta®) [3] und Trastuzumab Emtansin (Kadcyla®) [4] sowohl im frühen als auch im metastasierten Stadium nachhaltig verbessert [2–4]. Die mediane Überlebenszeit dieser Patienten war ursprünglich deutlich kürzer als bei denjenigen mit HER2-negativem (HER2-) Tumor. Mit dem Einsatz von Trastuzumab, das im Jahr 2000 zugelassen wurde, konnte dieser prognostische Nachteil egalisiert werden [2].

Mit dem HER2-Antikörper Pertuzumab und dem HER2-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab Emtansin wurde die Prognose darüber hinaus weiter verbessert. Beide Substanzen sind heute Standardtherapien beim HER2+ Mammakarzinom [5]: In der First-Line-Situation verlängert die doppelte Antikörperblockade mit Pertuzumab/Trastuzumab die mediane Überlebenszeit der Patienten um +15,7 Monate gegenüber Trastuzumab alleine (jeweils plus Chemotherapie) [6]. Für die Second-Line-Behandlung ist Trastuzumab Emtansin die Therapie der ersten Wahl [4, 5], das in der EMILIA-Studie einen medianen Überlebenszeitgewinn von 5,8 Monaten gegenüber Capecitabin/Lapatinib erreichte (Hazard Ratio [HR] 0,68; $p < 0,001$) [7].

Mit der doppelten Antikörperblockade früh behandeln • Besondere Bedeutung hat die doppelte Antikörperblockade im neoadjuvanten Setting beim frühen HER2+ Mammakarzinom für Patienten mit hohem Rezidivrisiko. In der Zulassungsstudie NeoSphere hatte die zusätzliche Gabe von Pertuzumab die prognostisch günstige Rate pathologischer Komplettremissionen (pCR: ypT0/is ypN0) gegenüber Trastuzumab alleine (jeweils plus Chemotherapie) nahezu verdoppelt (45,8 % versus 29 %; $p = 0,0141$) [8]. Im

adjuvanten Setting wird Pertuzumab/Trastuzumab bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko eingesetzt, die, gemäß Zulassung, initial eine N+ oder HR-negative Erkrankung aufweisen. In der Zulassungsstudie APHINITY konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche Pertuzumab-Gabe gegenüber Trastuzumab alleine eine Reduktion des Rezidiv- und Sterberisikos um nahezu 25 % bewirkt [9].

pCR-Status entscheidet über post-neoadjuvante Therapie

Auch Trastuzumab Emtansin hat die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit frühem HER2+ Mammakarzinom, deren neoadjuvante Taxan-haltige und HER2-gerichtete Therapie zu keiner pCR führte, entscheidend erweitert [4]. Das Rezidivrisiko dieser Patienten, das aufgrund des Tumorrestes erhöht ist, wurde in der KATHERINE-Studie um 50 % reduziert, wenn die Patienten post-neoadjuvant (post-operativ) mit Trastuzumab Emtansin statt Trastuzumab behandelt wurden (HR 0,50; $p < 0,001$) [10].

Die Zulassung von Trastuzumab Emtansin hat damit den neoadjuvanten Therapieansatz als Standardvorgehen beim frühen HER2+ Mammakarzinom gestärkt [6]. Patienten, deren neoadjuvante Therapie zu einer pCR führt, werden – je nach Rezidivrisiko – mit Trastuzumab bzw. Pertuzumab/Trastuzumab (initial N+ oder HR- Erkrankung) postneoadjuvant weiterbehandelt [2, 3].

PD-L1 als prädiktiver Biomarker beim TNBC

Auch das triple-negative Mammakarzinom (TNBC: ER-/PR-/HER2-) ist eine heterogene Erkrankung mit in der Regel aggressiver Tumorbiologie. Betroffene erleiden häufiger und schneller ein Rezidiv und die Überlebenschancen sind schlechter als bei anderen Subtypen des Mammakarzinoms. Für diese Patientengruppe

bestand daher extrem hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, zumal über Jahrzehnte kein Therapiedurchbruch erzielt werden konnte. Beim HER2- Mammakarzinom haben Biomarker wie z.B. BRCA und PD-L1 in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen und ermöglichen es, erstmals zielgerichtet zu behandeln.

So ist die Immuntherapie mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®) eine zukunftsweisende neue Therapieoption in der First-Line-Behandlung. Seit August 2019 ist der Checkpoint-Inhibitor in Kombination mit nab-Paclitaxel für das nicht resezierbare lokal fortgeschrittene oder metastasierte TNBC mit Nachweis einer PD-L1-Expression auf tumorinfiltrierenden Immunzellen auf $\geq 1\%$ der Tumorfäche (PD-L1-IC-positiv) zugelassen [11]. In der Zulassungsstudie IMPassion130 wurde für die PD-L1-IC-Testung VENTANA SP142 verwendet, 41 % der Studienteilnehmer waren PD-L1-IC-positiv [12]. Diese Patienten erreichten unter der Hinzugabe von Atezolizumab einen medianen Überlebensvorteil von +7* Monaten gegenüber den Patienten unter alleiniger nab-Paclitaxel-Therapie (Abb. 2). 10 % erzielten eine Komplettremission [12, 13]. Während PD-L1-IC-positive Patienten somit deutlich profitieren, hatten PD-L1-IC-negative Patienten keinen Vorteil unter Hinzugabe von Atezolizumab (Abb. 2) [12, 13].

Das Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der PD-L1-IC-Testung bei allen Patienten mit metastasiertem TNBC. Nur so können gezielt diejenigen Patienten identifiziert werden, die von der Therapie mit Atezolizumab profitieren.

Perspektiven der Personalisierten Medizin • Molekulare Informationen und genomische Analysen, die einen Tumor charakterisieren, werden eine immer wichtigere

Arzneimittel, die mit einem ▼ gekennzeichnet sind, unterliegen einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624 14 3183) oder die zuständige Bundesoberbehörde (www.pei.de oder www.bfarm.de (PEI/BfArM)) oder Fax: +49 6103/77-1234 (PEI) bzw. Fax: +49 228/207-5207 (BfArM).

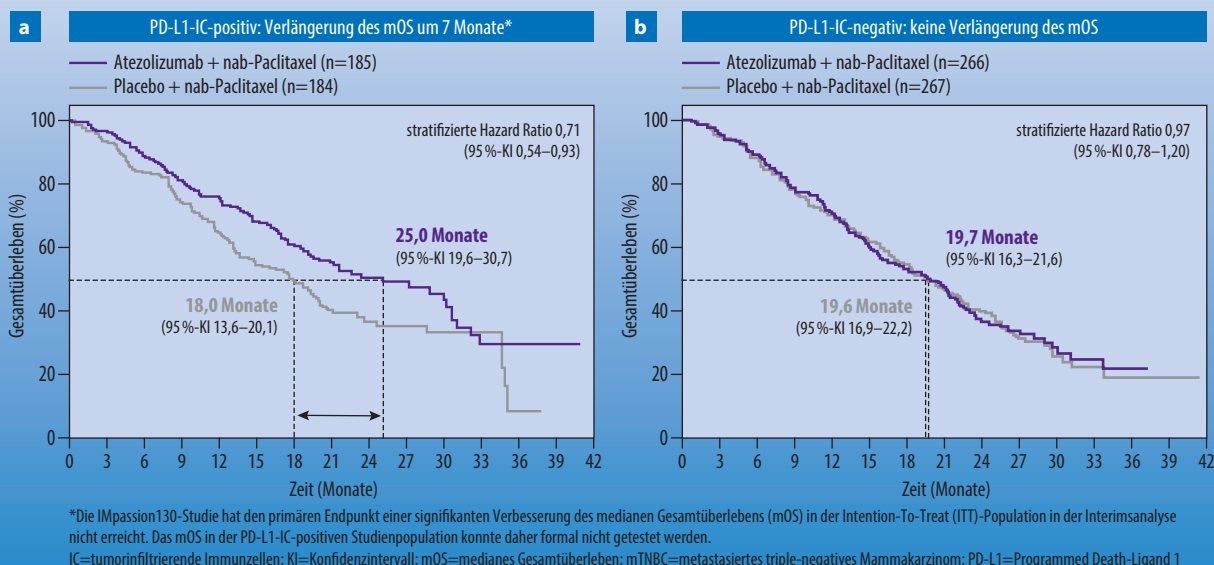


Abb. 2: Patienten mit a) PD-L1-IC-positivem und b) PD-L1-IC-negativem metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom: medianes Gesamtüberleben (nach [12, 13])

Rolle spielen, um die Therapie und Patientenversorgung zu optimieren. Ein innovatives Beispiel sind die TRK(Tropomyosin-Rezeptor-Kinase)-Inhibitoren. Die Indikation betrifft eine molekular definierte Subgruppe, die sogenannten TRK-Fusionstumore, die durch neurotrophe NTRK(Tyrosin-Rezeptor-Kinase)-Genfusionen charakterisiert sind [14]. Für die Indikation ist der Nachweis der NTRK-Genfusion entscheidend [14].

NTRK-Genfusionen wurden bei verschiedenen soliden Tumoren mit unterschiedlicher Frequenz nachgewiesen (<1 % und >90 %). Beim Mammakarzinom scheinen NTRK-Genfusionen primär bei der sekretorischen Form aufzutreten. Der Nachweis von NTRK-Genfusionen erfordert qualitativ hochwertige molekulare Testverfahren [14].

Umfassende molekulargenetische Diagnostik • Damit Tumorpatienten von den vielfältigen beschriebenen Möglichkeiten der Personalisierten Medizin adäquat profitieren können, sind neue Ansätze in der klinischen Diagnostik und Entscheidungsfindung notwendig. Dazu zählt u. a. molekulares Profiling. In diesem Testansatz werden

parallel im Hochdurchsatzverfahren mittels NGS(Next-Generation-Sequencing)-Analysen zahlreiche Gene des Tumorgenoms untersucht. Die umfassende Untersuchung ermöglicht eine zielgerichtete, an das genetische Muster angepasste Therapieentscheidung, durch Zuordnung der gefundenen genetischen Alterationen zu zielgerichteten Behandlungen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, Patienten in passende laufende Studien einzuschließen [1].

Ein Beispiel für umfassende Tumorphilings mit wissenschaftlich-kurierter Ergebnisbericht sind die FoundationOne®-Services. Neben der gewebebasierten Testung auf Basis einer FFPE(Formalinfixierten Paraffin-eingebetteten)-Probe mit FoundationOne®CDx kann in selektiven Fällen auch eine Liquid-Biopsy mit FoundationOne®Liquid aus Vollblut die Therapieentscheidung unterstützen. Neben einzelnen Mutationen werden auch genomische Signaturen wie Mikrosatelliteninstabilität oder Tumormutationslast als potenzielle prädiktive Marker für eine Immuncheckpoint-Inhibition detektiert [15, 16]. Die Therapieplanung sollte im besten Fall in einem molekularen Tumorboard besprochen werden, das mit interdisziplinären Experten besetzt ist.

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

Literatur

1. <https://www.foundationmedicine.de/de/precision-medicine/precision-medicine.html> (letzter Aufruf: 08.07.2020)
2. Fachinformation Herceptin®; aktueller Stand
3. Fachinformation Perjeta®; aktueller Stand
4. Fachinformation Kadcyla®; aktueller Stand
5. www.wago-online.de (letzter Aufruf: 08.07.2020)
6. Swain SM et al., N Engl J Med 2015, 372:724–734
7. Verma S et al., N Engl J Med 2012, 367:1783–1791
8. Gianni L et al., Lancet Oncol 2012, 13:25–32
9. von Minckwitz G et al., N Engl J Med 2017, 377:122–131
10. von Minckwitz G et al., N Engl J Med 2019, 380:617–628
11. Fachinformation Tecentriq®; aktueller Stand
12. Schmid P et al., Lancet Oncol 2020, 21:44–59
13. Schmid P et al., N Engl J Med 2018, 379:2108–2121
14. Cocco E et al., Nature Reviews Clin Oncol 2018, 15:731–747
15. Chalmers ZR et al., Genome Med 2017, 9:34
16. Hall MJ et al., J Clin Oncol 2016, 34:4186–4187

**Herceptin® 150 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.
Perjeta® 420 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.**

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

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

Herceptin® 150 mg, Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats.

Wirkstoff: Trastuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 150 mg Trastuzumab. Sonstige Bestandteile: L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, L-Histidin, α , α -Trehalosedihiydrat, 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 beständiges 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, Gewichtsverlust, Anorexie, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Blutdruck erniedrigt oder erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Palpitationen, Herzflattern, Auswurfreaktion vermindert, Hitzewallung, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Rhinorrhoe, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, geschwollene Lippen, Abdominalschmerz, Dyspepsie, Obstipation, Stomatitis, Erythem, Ausschlag, geschwollenes Gesicht, Haarausfall, Nagelveränderungen, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Grippe-ähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktion, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, neutropenische Sepsis, Zystitis, Herpes zoster, Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Erysipel, Cellulitis, Pharyngitis, Überempfindlichkeit, Angst, Depression, Denkstörungen, periphere Neuropathie, erhöhter Muskeltonus, Somnolenz, Ataxie, trockenes Auge, Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Hypotonie, Vasodilatation, Pneumonie, Asthma, Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschmerz der Leber, Akne, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Nierenerkrankung, Brustentzündung/Mastitis, Unwohlsein, Ödeme, Prellung, Sepsis, Taubheit, Perikarderguss, Urtikaria, Parese, Pneumonitis, Ikterus, Progression der malignen Tumorerkrankung bzw. Tumorerkrankung, Hypoprothrombinämie, Immnthrombozytopenie, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, Tumorlyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Hirnödem, Papillenödem, Netzhautblutung, kardiogener Schock, Perikarditis, Bradykardie, Galopprrhythmus vorhanden, Lungenfibrose, respiratorische Insuffizienz, Atemnot, Lungeninfiltration, akutes Lungenödem, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Bronchospasmus, Hypoxie, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Kehlkopfödem, Orthopnoe, Lungenödem, interstitielle Lungenerkrankung, Leberversagen, Angioödem, membranöse Glomerulonephritis, Glomerulonephropathie, Nierenversagen, Oligohydramnie, Nierenhypoplasie, Lungenhypoplasie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juli 2019.

Perjeta® 420 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Pertuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 14 ml Konzentrat enthält insgesamt 42 mg Pertuzumab in einer Konzentration von 30mg/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, interstielle Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Zytokin-Freisetzungs-Syndrom, 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.

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

Wichtige Information zur Anwendung von Kadcyla® bei Frauen im gebärfähigen Alter:

- **Kontrazeption bei Männern und Frauen:** Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Trastuzumab Emtansin erhalten und in den 7 Monaten nach der letzten Dosis von **Trastuzumab Emtansin** eine effiziente Kontrazeption durchführen. Auch männliche Patienten oder ihre weiblichen Partner sollten ebenfalls eine effiziente Kontrazeption durchführen.
- **Schwangerschaft:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Trastuzumab Emtansin bei Schwangeren vor. Trastuzumab, ein Bestandteil von Trastuzumab Emtansin, kann bei Verabreichung an eine schwangere Frau zur Schädigung oder zum Tod des Fötus führen. Nach der Markteinführung wurde bei Frauen, die mit Trastuzumab behandelt wurden, über Fälle von Oligohydramnion berichtet, von denen manche mit einer tödlich verlaufenden pulmonalen Hypoplasie des Fötus einhergingen. Tierexperimentelle Studien mit Maytansin, einem chemisch eng verwandten Wirkstoff aus derselben Substanzklasse der Maytansinoide wie DM1, lassen vermuten, dass DM1, die mikrotubuli-hemmende zytotoxische Komponente in Trastuzumab Emtansin, wahrscheinlich teratogen und potenziell embryotoxisch ist. Die Anwendung von Trastuzumab Emtansin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen sollten, bereits bevor sie schwanger werden, darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Schädigung des Fötus besteht. Frauen, die schwanger werden, müssen sich umgehend an ihren Arzt wenden. Wenn eine schwangere Frau mit Trastuzumab Emtansin behandelt wird, wird eine engmaschige Überwachung durch ein multidisziplinäres Team empfohlen.
- **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab Emtansin in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel beim Menschen in die Muttermilch übergehen und die Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen besteht, sollte vor Beginn einer Behandlung mit Trastuzumab Emtansin abgestellt werden. Frauen können 7 Monate nach Abschluss der Behandlung mit dem Stillen beginnen.
- **Fertilität:** Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab Emtansin durchgeführt.
- **Melden Sie umgehend an die lokale Arzneimittelbehörde der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen (grenzach.drug_safety@roche.com oder per Fax +49 7624/14-3183), wenn Kadcyla während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Anwendung schwanger wird.**
- **Während einer Schwangerschaft mit einer Exposition gegenüber Kadcyla und im ersten Lebensjahr des Säuglings wird Roche zusätzliche Informationen anfordern. Dies wird dazu beitragen, die Sicherheit von Kadcyla besser zu verstehen und ermöglicht, den Gesundheitsbehörden, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die entsprechende Information zur Verfügung zu stellen.**

Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 100 mg bzw. 160 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats ergibt nach Zubereitung 5 ml bzw. 8 ml Trastuzumab Emtansin in einer Konzentration von 20 mg/ml. Sonstige Bestandteile: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Saccharose, Polysorbit 20. **Anwendungsgebiete:** **Brustkrebs im Frühstadium:** Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen. **Metastasierter Brustkrebs:** Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die zuvor, einzeln oder in Kombination, Trastuzumab und ein Taxan erhalten haben. Die Patienten sollten entweder eine vorherige Behandlung gegen die lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben oder ein Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung entwickelt haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab Emtansin oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Harnwegsinfektion, Thrombozytopenie, Anämie, Insomnie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Blutung, Epistaxis, Husten, Dyspnoe, Stomatitis, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Abdominalschmerz, erhöhte Transaminasen, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Fatigue, Fieber, Asthenie, Neutropenie, Leukozytopenie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Hypokaliämie, Schwindel, Dysgeusie, Gedächtnisstörungen, trockenes Auge, Konjunktivitis, verschwommenes Sehen, verstärkte Tränensekretion, linksventrikuläre Dysfunktion, Hypertonie, Dyspepsie, Zahnfleischbluten, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, Ausschlag, Pruritus, Alopezie, Nagelstörungen, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, peripheres Ödem, Schüttelfrost, infusionsbedingte Reaktionen, Pneumonitis (ILD), Hepatotoxizität, Leberversagen, noduläre regenerative Hyperplasie, Pfortaderhochdruck, Extravasation an der Injektionsstelle, Strahlenpneumonitis. **Warnhinweise:** Zytotoxisch. Nur unter Aufsicht eines Arztes zu verabreichen, der über Erfahrung in der Anwendung zytotoxischer Arzneimittel verfügt. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2019.

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

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

Wirkstoff: Atezolizumab. **Zusammensetzung:** 840 mg: 1 Durchstechfl. mit 14 ml Konzentrat enth. 840 mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60 mg/ml vor Verdünnung. 1.200 mg: 1 Durchstechfl. mit 20 ml Konzentrat enth. 1.200 mg Atezolizumab, entspr. einer Konz. von 60 mg/ml vor Verdünnung. Sonst. Bestandteile: L-Histidin, Essigsäure 99%, Saccharose, Polysorbit 20, Wasser für Injekt.-zwecke. **Anwendung:** **Urothelkarzinom (UC):** Tecentriq als Monotherapie wird angew. b. erw. Pat. zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen oder 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-plattenepithelialer 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 Monotherapie 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-plattenepithelialer 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 fortgeschrittenen Stadium. **Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC):** Tecentriq wird angew. in Komb. mit nab-Paclitaxel b. erw. Pat. zur Behandl. d. nicht rezessiblen 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:** **Monotherapie:** 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, erhöht. AST/ALT, Hepatitis, grippeähn. Erkrank., Schüttelfrost, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Nebenniereninsuffizienz, Guillain-Barré-Syndr., Meningoenzephalitis, Pankreatitis, Myositis, Hypophysitis, Myastheniesyndr., Myokarditis, Nephritis. **Kombinationstherapie:** 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, erhöht. alk. Phosphatase im Blut, erhöht. Kreatinin im Blut, Lymphopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Synkope, Dysphonie, Stomatitis, Dysgeusie, erhöht. AST/ALT, Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: April 2020.