

Onkologie heute und morgen

Personalisierte Therapie, molekulares Tumorprofiling und individualisierte Immuntherapie

Update
Oktober
2020



Pipeline Übersicht

LUNGENKARZINOM	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alectinib ▼ (ALK-Inhibitor) ▪ Atezolizumab ▼ (Anti-PD-L1-mAk) ▪ Pralsetinib (RET-Inhibitor) ▪ Tiragolumab (Anti-TIGIT-mAk) 	3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab SC (Anti-PD-L1-mAk) ▪ Entrectinib ▼ (NTRK-/ROS1-Inhibitor) 	2

MAMMAKARZINOM	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab (Anti-PD-L1-mAk) ▪ Giredestrant (SERD) ▪ Inavolisib (PI3K-Inhibitor) ▪ Ipatasertib (AKT-Inhibitor) 	3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiragolumab (Anti-TIGIT-mAk) 	1

UROGENITALE TUMORE	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab (Anti-PD-L1-mAk) ▪ Ipatasertib (AKT-Inhibitor) 	3

GASTROINTESTINALE TUMORE	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab (Anti-PD-L1-mAk) 	3

MELANOM	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab (Anti-PD-L1-mAk) ▪ Cobimetinib (MEK-Inhibitor) ▪ Vemurafenib (BRAF-Inhibitor) 	3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ iNeST (Individualized NeoAntigen Specific Immunotherapy) 	2

KOPF-HALS-TUMORE	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab (Anti-PD-L1-mAk) 	3

HÄMATOLOGIE	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Crovalimab (Anti-C5-mAk) ▪ Obinutuzumab (Anti-CD20-mAk) ▪ Polatuzumab Vedotin ▼ (Anti-CD79b-ADC) 	3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ rh Pentraxin-2 (rekombinantes humanes Pentraxin-2) ▪ SPK-8011 (Gentherapie) ▪ SPK-8016 (Gentherapie) 	2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ BCMA x CD16a (Anti-BCMA/CD16a bispezifischer mAk) ▪ CD19-4-1BBL (B cell-targeted 4-1BBL Ligand) ▪ Cevostamab (Anti-FcRH5/CD3 bispezifischer mAk) ▪ Glofitamab (Anti-CD20/CD3 bispezifischer mAk) ▪ Mosunetuzumab (Anti-CD20/CD3 bispezifischer mAk) ▪ Tiragolumab (Anti-TIGIT-mAk) 	1

GYNÄKOLOGISCHE TUMORE	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab (Anti-PD-L1-mAk) 	3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiragolumab (Anti-TIGIT-mAk) 	2

HISTOLOGIEÜBERGREIFEND	Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pralsetinib (RET-Inhibitor) 	3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entrectinib (NTRK-/ROS1-Inhibitor) 	2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-PD-1/LAG3 bispezifischer mAk ▪ Atezolizumab (Anti-PD-L1-mAk) ▪ FAP-4-1BBL-FP ▪ FAP-IL2v-FP ▪ Inavolisib (PI3K-Inhibitor) 	1

4-1BBL = 4-1BB-Ligand; ADC = Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; AKT = eine zentrale Serin-Threonin-Kinase im PI3K-Signalweg; ALK = anaplastische Lymphomkinase; BRAF = „rapidly accelerated fibrosarcoma kinase“; FAP = Fibroblasten-Aktivierungs-Protein; FP = Fusionsprotein; IL2v = Interleukin-2-Variante; LAG3 = Lymphozyten-Aktivierungs-Gen 3; mAk = monoklonaler Antikörper; MEK = Synonym für Mitogen-aktivierte Proteinkinasekinase (MAPKK); NTRK = neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase; PD-1 = programmierter Zelltod-Protein 1; PD-L1 = programmierter Zelltod-Ligand 1; PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase; RET = „rearranged during transfection“; ROS1 = ROS-Protoonkogen-1-kodierte Proteinkinase; SC = subkutan; SERD = selektiver Östrogenrezeptor-Downregulator; TIGIT = „T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif“.

Stand: Januar 2021

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)).




Kein anderes Therapiegebiet hat sich in den vergangenen Jahren so rasant entwickelt wie die Onkologie. Hatte man bis vor ca. 20 Jahren fast ausschließlich die Wahl zwischen Operation, Chemo- und Strahlentherapie, stehen seit Ende der 1990er Jahre die ersten zielgerichteten Therapien in Form von Antikörpern oder „small molecules“ zur Verfügung. Heute entwickelt sich die Behandlung von Tumoren zunehmend zur personalisierten Therapie auf der Basis von individuellen Tumorprofilen. Roche ist wie kaum ein anderes biotechnologisches Unternehmen eng mit dem Begriff der Personalisierten Medizin verbunden – und ist dabei mit seiner breiten Expertise in den Bereichen Pharma, Diagnostik und Health-IT zugleich Pionier und Innovator.

Die Evolution der Tumorthherapie: vom „Gießkannenprinzip“ zur molekularprofilbasierten Therapie

Früher basierte die Tumorthherapie primär auf der Tumorentität eines Patienten und Therapieentscheidungen wurden weitestgehend empirisch getroffen. Mittlerweile weiß man, dass ein auf den ersten Blick gleiches Krankheitsbild auf molekularer Ebene unterschiedliche Ursachen haben kann. Spätestens seit den Arbeiten von Axel Ulrich und Dennis Slamon zur Rolle von HER2 in der Tumorbilogie und seit der Entwicklung von Trastuzumab (Herceptin®) für Patientinnen mit einem prognostisch

sehr ungünstigen HER2-positiven Mammakarzinom ist das „One size fits all“-Konzept nicht mehr State of the Art. Seither wurde eine Vielzahl weiterer onkogener Veränderungen identifiziert und als Ansatz zur Entwicklung neuer zielgerichteter, biomarkerbasierter Therapien genutzt – exemplarisch seien hier die BRAF^{V600}-Mutation beim malignen Melanom oder die ALK-Translokation beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) genannt. Heute ermöglicht das umfassende genomische Profiling („comprehensive genomic profiling“, CGP) die breite Charakterisierung von molekularen Veränderungen eines Tumors als Grundlage für eine molekularprofilbasierte, zielgerichtete Therapie (**Abb. 1**).¹⁻⁵

Abb. 1 Evolution der Tumorthherapie¹⁻⁵

	 Unspezifische Therapie (z. B. Chemotherapie)	 Gezielte Therapie (Antikörper oder „small molecules“)	 Personalisierte Therapie („small molecules“)
	Früher	Bisher	Heute & morgen
Therapiebasis	Tumorentität	Biomarker (z. B. HER2) und Tumorentität	Onkogene Veränderung (z. B. NTRK)
Wirkprinzip	Unspezifisch (z. B. Zellzyklus-Inhibition)	Spezifisch (z. B. Signaltransduktions-Inhibition)	Selektive Signaltransduktions-Inhibition, basierend auf genetischen Veränderungen
Zulassung	Breit (z. B. mehrere Tumorentitäten)	Indikations-/biomarkerspezifisch (z. B. HER2-positives Mammakarzinom)	Entitäts-/histologieunabhängig (z. B. NTRK-Fusions-positive Tumore)
Therapieentscheidung	Empirisch	Biomarkerbasiert („companion diagnostic“)	Tumorprofilbasiert
Klinische Studien	Große randomisierte Studien (Phase III)	Nach Biomarkerstatus stratifizierte, randomisierte Studien (Phase III)	Kleine, einarmige Studien (Phase II), Vergleich mit Real-World-Evidence

Die rasante Entwicklung der zielgerichteten Therapie

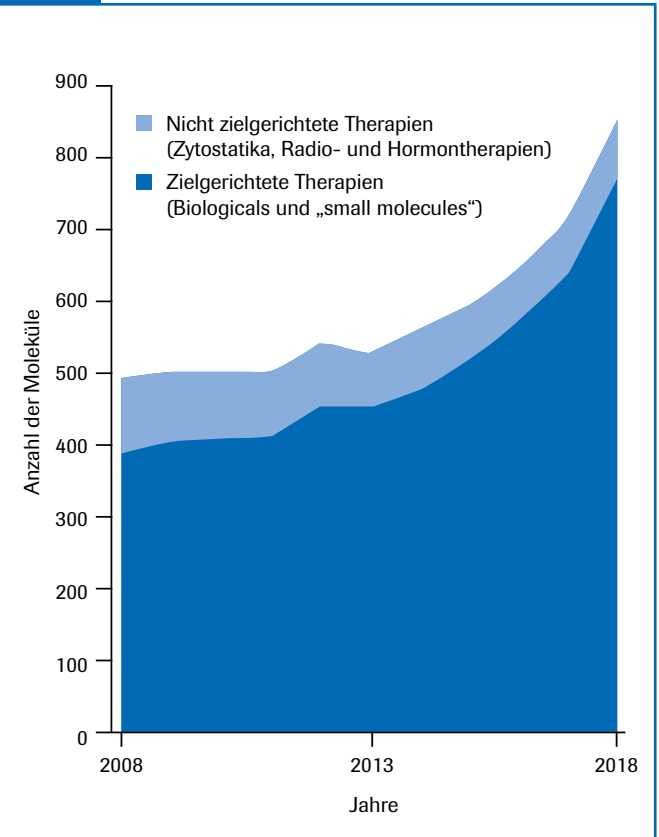
Die Zunahme zielgerichteter Therapien in den letzten Jahren spiegelt sich sehr eindrücklich in den aktuellen Global Oncology Trend Reports wider. So handelte es sich bei den 14 im Jahr 2017 gelaunchten neuen Wirkstoffen („new active substances“) für die Tumorthherapie ausnahmslos um zielgerichtete Therapien – und 11 davon hatten die „breakthrough therapy designation“ der FDA erhalten.⁶

Die globale „late-stage“ Onkologie-Pipeline (enthält Substanzen, die sich in der am weitesten in der Entwicklung fortgeschrittenen Indikation mindestens in Phase II befinden) umfasste im Jahr 2018 insgesamt 849 Moleküle – ein Anstieg von 77% seit 2008, der auf die zunehmende Anzahl zielgerichteter Therapien zurückzuführen ist. Denn bei 91% der Substanzen der „late-stage“ Onkologie-Pipeline im Jahr 2018 handelte es sich um zielgerichtete Therapien (niedermolekulare Substanzen und Biologika) **(Abb. 2)**.⁷

Roche ist Pionier und Innovator der gezielten Tumorthherapie

Roche ist wie kaum ein anderes biotechnologisches Unternehmen eng mit dem Begriff der Personalisierten Medizin verbunden. Mit seiner breiten Expertise in den Bereichen Pharma, Diagnostik und Health-IT ist Roche, zusammen mit seiner Tochtergesellschaft Genentech und verschiedensten Kooperationspartnern, seit über 20 Jahren einer der Vorreiter der gezielten Tumorthherapie und hat die Standardtherapie in der Onkologie in den letzten Jahren in einer Vielzahl von Indikationen maßgeblich mitgestaltet.

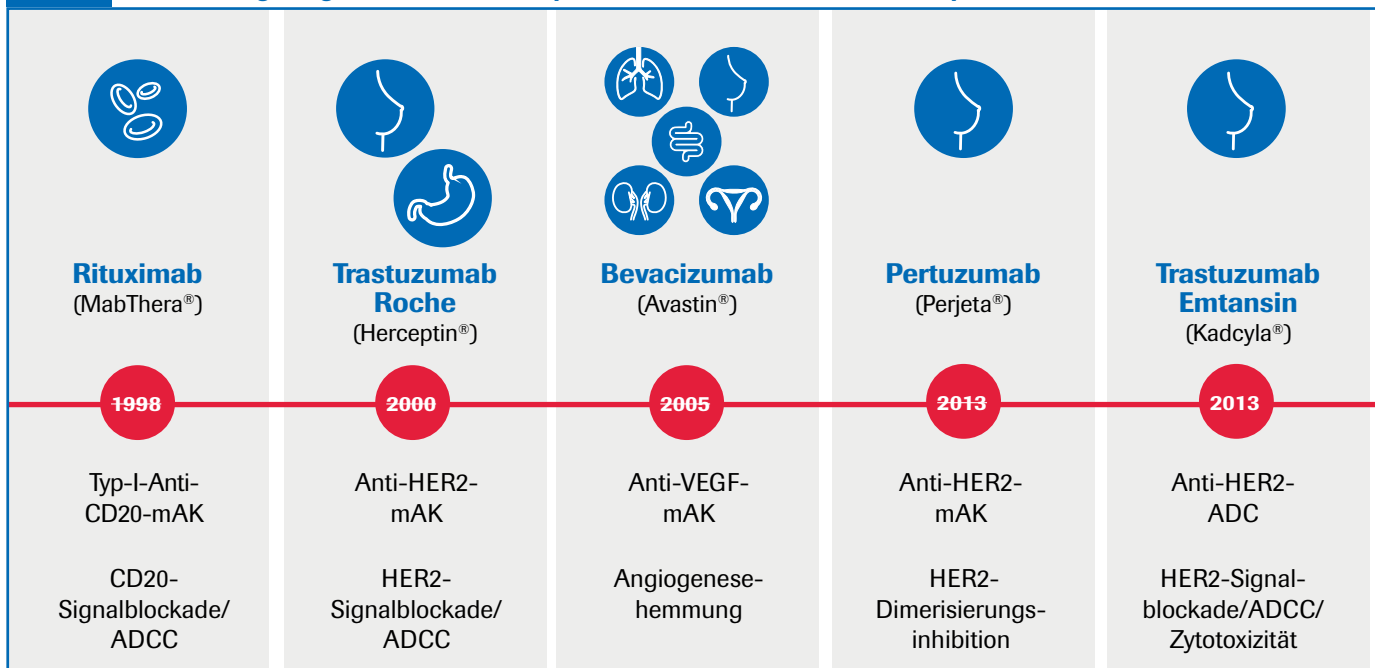
Abb. 2 Entwicklung des Anteils zielgerichteter Therapien an der globalen „late-stage“ Onkologie-Pipeline⁷



Die „late-stage“ Onkologie-Pipeline umfasst Substanzen, die sich in der am weitesten in der Entwicklung fortgeschrittenen Indikation mindestens in Phase II befinden.

Nach: Global Oncology Trend Report 2019:
<https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2019>.

Abb. 3 Entwicklung der gezielten Tumorthherapie bei Roche: monoklonale Antikörper⁸⁻²⁷



Die Jahreszahlen beziehen sich jeweils auf die Erstzulassung.

ADCC = Antikörper-abhängige Zytotoxizität; mAK = monoklonaler Antikörper.

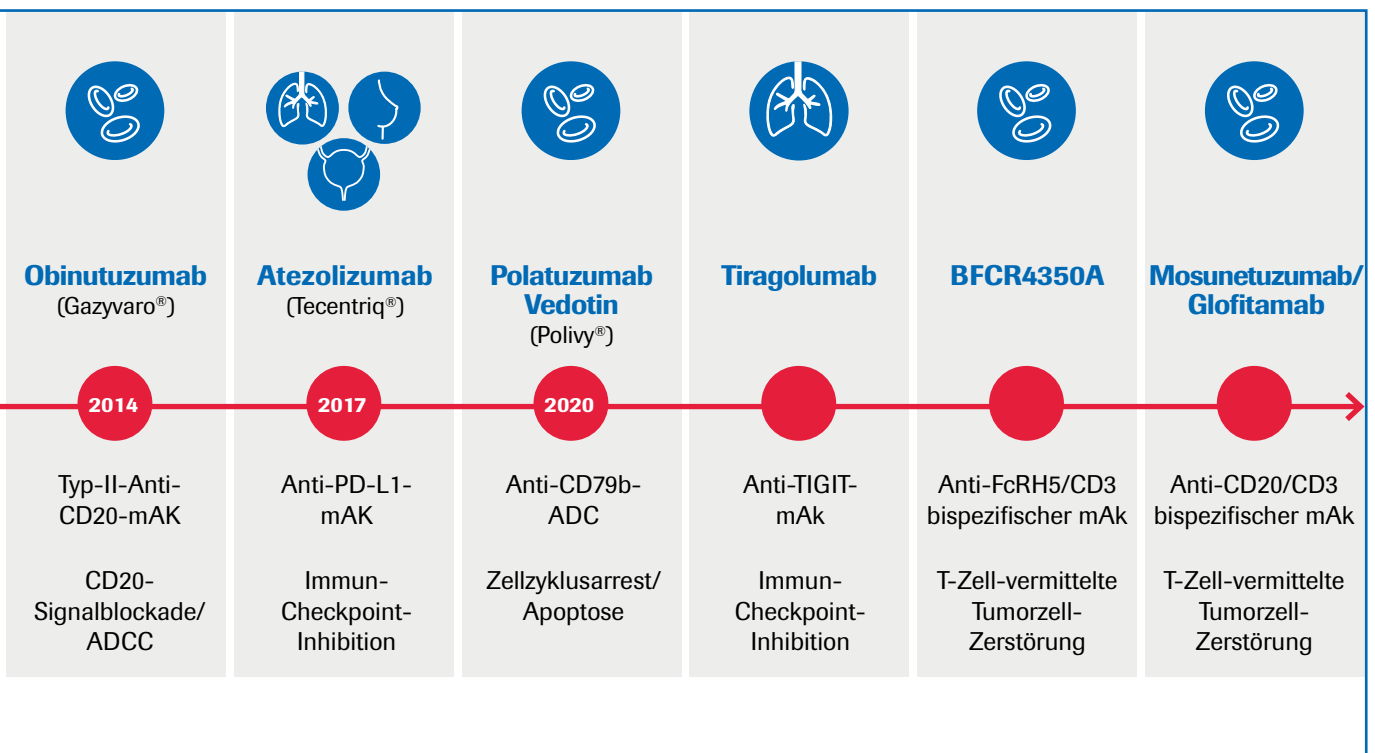
Biologicals

Im Bereich der zielgerichteten Antikörpertherapie machte der 1998 in der EU zugelassene CD20-Antikörper **Rituximab** (MabThera[®], i. v. und seit 2014 auch s. c.) den Anfang – und ist aus der heutigen Therapie maligner Lymphome und der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) nicht mehr wegzudenken. Der HER2-Antikörper **Trastuzumab Roche** (Herceptin[®]), seit dem Jahr 2000 als Infusion und seit 2013 auch in der subkutanen Darreichungsform in der EU zugelassen, hat die Therapie des HER2-überexprimierenden Mammakarzinoms revolutioniert und ist seit vielen Jahren fester Bestandteil der nationalen und internationalen Standardtherapie-Empfehlungen. Mit dem VEGF-Antikörper **Bevacizumab** (Avastin[®]) entwickelte Roche den ersten Angiogenesehemmer, der die klinische Wirksamkeit dieses innovativen Wirkprinzips bei einer Vielzahl von Tumoren nachweisen konnte. **Pertuzumab** (Perjeta[®]) ist der erste Wirkstoff einer neuen Klasse zielgerichteter Krebsmedikamente, der sogenannten HER2-Dimerisierungsinhibitoren. Aktuell befindet sich die Kombination von Pertuzumab und Trastuzumab als **Fixdosis Pertuzumab-Trastuzumab SC** in der Phase-III-klinischen Entwicklung beim Mammakarzinom. Im Jahr 2013 wurde mit **Trastuzumab Emtansin** (Kadcyla[®]) das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bei soliden Tumoren (Mammakarzinom) in der EU zugelassen. Der Typ-II-Anti-CD20-mAk **Obinutuzumab** (Gazyvaro[®]) steht seit 2014 als Weiterentwicklung von Rituximab (MabThera[®]) zur Verfügung. Der PD-L1-Inhibitor **Atezolizumab** (Tecentriq[®]), der in der EU beim Lungen-, Urothel- sowie beim triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) zugelassen ist, befindet sich in zahlreichen weiteren Indikationen (Ovarialkarzinom, Melanom, gastrointestinale Tumore, Nierenzell- und Prostatakarzinom) in der Phase-III-klinischen Prüfung. **Polatuzumab Vedotin** (Polivy[®]) wurde Anfang 2020 zur Therapie des rezidivie-

renden oder refraktären (R/R) diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) zugelassen (**Abb. 3**).⁸⁻¹⁶

Als weiterer Immun-Checkpoint-Inhibitor befindet sich **Tiragolumab** in der klinischen Entwicklung der Phase III beim lokal fortgeschrittenen/metastasierten (Stadium III/IV) NSCLC sowie beim ES-SCLC (kleinzelliges Lungenkarzinom, extensive stage) und in der Phase-II-Entwicklung bei gynäkologischen Tumoren. Der Antikörper bindet spezifisch an den das Immunsystem hemmenden Rezeptor TIGIT („T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif“) und führt dadurch zur T-Zell-Aktivierung (s. Kapitel „Für jeden Patienten die geeignete Krebsimmuntherapie“) (**Abb. 3**).¹⁶⁻¹⁹

Ein innovatives Therapiekonzept in der Krebsimmuntherapie stellen bispezifische Antikörper dar. Das Prinzip dieser Antikörper ist es, dass sie gegen zwei verschiedene Antigene gerichtet sind – z. B. gegen einen Rezeptor auf Tumorzellen und einen Rezeptor auf Immunzellen. Durch die gleichzeitige Bindung des bispezifischen Antikörpers an beide Rezeptoren werden die Tumorzellen physisch an die Immunzellen gebunden, man spricht von einer „immunological synapsis“. Auf diese Weise wird das körpereigene Immunsystem des Patienten zur Bekämpfung des Tumors aktiviert. Roche verfügt über eine spezielle Technologie zur Produktion von bispezifischen Antikörpern, die sogenannte CrossMAb-Technologie, und entwickelt momentan mehrere solcher Antikörper gegen hämatologische Neoplasien, u. a. einen **Anti-FcRH5/CD3 bispezifischen Antikörper** beim multiplen Myelom (MM) sowie zwei **Anti-CD20/CD3 bispezifische Antikörper (Mosunetuzumab und Glofitamab)** gegen B-Zell-Lymphome (s. Kapitel „Für jeden Patienten die geeignete Krebsimmuntherapie“) (**Abb. 3**).^{16, 17, 20-27}



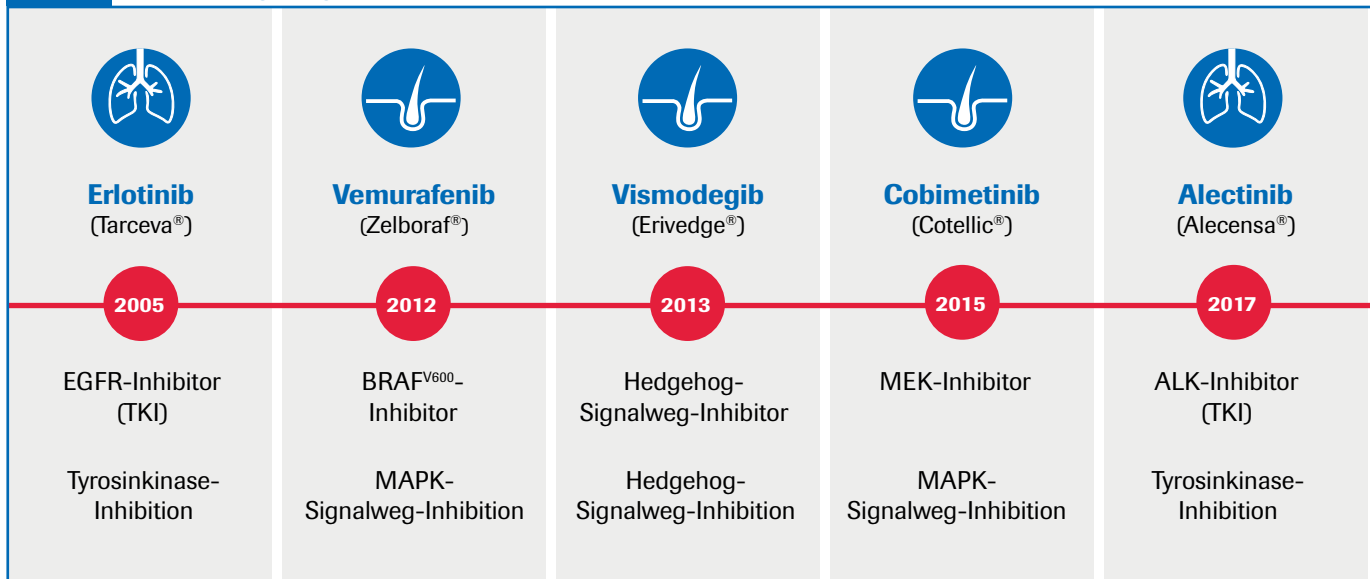
„Small molecules“

Aber nicht nur im Bereich der Antikörpertherapie, sondern auch im Bereich der „small molecules“, also niedermolekularer Substanzen, die im Gegensatz zu Antikörpern die Zellmembran durchdringen können, konnte Roche in den letzten Jahren Zeichen setzen. Bereits Ende 2005 wurde **Erlotinib** (Tarceva®), ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zur Blockade des Wachstumsfaktors EGFR, zur Therapie des NSCLC von der EMA zugelassen. **Vemurafenib** (Zelboraf®) ist seit 2012 in der EU für die Monotherapie von Melanom-Patienten mit BRAF^{V600}-Mutation zugelassen und seit 2015 auch in Kombination mit **Cobimetinib** (Cotellic®) einsetzbar. Der Hedgehog-Signalweg-Inhibitor **Vismodegib** (Erivedge®) erhielt 2013 die EU-Zulassung zur Therapie des Basalzellkarzinoms. Und beim ALK-positiven NSCLC seit 2017 in der EU zugelassen ist der ALK-Inhibitor **Alectinib** (Alecensa®) (Abb. 4).²⁸⁻³²

Im August dieses Jahres wurde **Entrectinib** (Rozlytrek®), ein oral bioverfügbarer, ZNS-aktiver, hochwirksamer und selektiver TKI, zur Therapie des ROS1-positiven NSCLC sowie von soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion von der EMA zugelassen (s. Kapitel „Die Therapie der Zukunft: histologieübergreifende Therapien“) (Abb. 4). Und als weiterer TKI, der wie Entrectinib histologieübergreifend entwickelt wird, erhielt **Pralsetinib** Anfang September die FDA-Zulassung beim metastasierten RET-Fusions-positiven NSCLC. Die FDA erteilte Pralsetinib außerdem einen Priority-Review-Status für die Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms und des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms (s. Kapitel „Die Therapie der Zukunft: histologieübergreifende Therapien“) (Abb. 4).^{16, 17, 33-39}

Auch beim Mammakarzinom kann Roche mit „small molecule“-Entwicklungssubstanzen an seine jahrzehntelange Vorreiterrolle in der gezielten Tumorthherapie anknüpfen, z.B. mit dem oralen, alpha-spezifischen PI3K-Inhibitor **GDC-0077**. PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase[n]), genauer gesagt, die katalytische Alpha-Isoform, ist häufig und bei einer Vielzahl von Tumortypen mutiert. Durch den daraus resultierenden Funktionsverlust dieses wichtigen Regulators der Serin-Threonin-Kinase AKT kommt es zu einer Überaktivierung von AKT und damit zur Dysregulation des AKT/PI3K-Signalweges. Diese Dysregulation ist häufig mit Tumorentstehung und Tumorresistenz gegenüber einer Vielzahl antineoplastischer Substanzen und gegenüber Strahlentherapie assoziiert. Der PI3K-Inhibitor GDC-0077 bindet mehr als 300-fach selektiver an die PI3K-alpha-Isoform gegenüber weiteren Isoformen. Die PI3K-Hemmung verhindert die Überaktivierung von AKT und damit die Dysregulation des AKT/PI3K-Signalweges – auf diese Weise werden Wachstum und Überleben von PI3K-überexprimierenden Tumorzellen gehemmt. Im Xenograft-Modell führte GDC-0077 zu einer Hemmung der Zellproliferation und einer erhöhten Apoptose in humanen PIK3CA-mutierten Brustkrebszelllinien, darüber hinaus zeigte es eine verstärkte Wirkung in Kombination mit Fulvestrant und Palbociclib. In einer offenen Phase-I-Studie (NCT03006172) wurden die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von oralem GDC-0077 als Monotherapie sowie in Kombination mit endokrinen Standardtherapien und gezielten Therapien bei Patienten mit PIK3CA-mutiertem solidem Tumor bzw. HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom untersucht. Eine Phase-III-Studie prüft die Wirksamkeit und Verträglichkeit von GDC-0077 in Kombination mit Fulvestrant und Palbociclib beim HR+/HER2- lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom (NCT04191499) (Abb. 4).^{16, 17, 40-42}

Abb. 4 Entwicklung der gezielten Tumorthherapie bei Roche: „small molecules“^{16, 17, 28-46}



Die Jahreszahlen beziehen sich jeweils auf die Erstzulassung.

Und auch im Bereich der auf den Östrogenrezeptor(ER)-Signalweg abzielenden innovativen Therapieansätze ist Roche aktiv. Denn die derzeit verfügbaren Therapien weisen Limitationen auf, sodass die Mortalität beim HR-positiven/HER2-negativen (HR+/HER2-) Mammakarzinom noch immer hoch ist. Neue Ansätze sind erforderlich, um den ER-Signalweg beim Mammakarzinom vollständig zu deaktivieren – und um Resistenzen zu überwinden, die aus der Entwicklung alternativer Signalwege resultieren und somit das Überleben von Tumorzellen trotz ER-gerichteter Therapie ermöglichen. Aus diesem Grund entwickelt Roche **GDC-9545**, einen oral verfügbaren, nichtsteroidalen, selektiven Östrogenrezeptor-Degrader (SERD). Er konkurriert hocheffektiv mit Östradiol (E2) um die Bindung an den Östrogenrezeptor (ER) und blockiert diesen. Die dadurch ausgelöste Konformationsänderung innerhalb der ER-Liganden-Bindungsdomäne führt zur Elimination des ER durch Degradation. GDC-9545 erreicht *in vitro* und *in vivo* eine vollständige Suppression des ER-Signalweges. GDC-9545 wird derzeit in zahlreichen klinischen Studien (Phase I und II) zur Therapie des ER+/HER2- frühen bzw. fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms untersucht **(Abb. 4)**.^{16, 17, 43-46}

Gezielte strategische Partnerschaften

Durch die enge Verknüpfung von Diagnostik, Pharma und Health-IT unter einem Dach ist Roche heute in der einzigartigen Lage, die Strategie der Personalisierten Medizin in die Realität umzusetzen. Mit diesem Ziel wurden Kooperationen und strategische Partnerschaften, zum Beispiel mit Flatiron Health (innovative Softwarelösungen im Bereich elektronischer Patientenakten im Bereich Onkologie) sowie Foundation Medicine (Charakterisierung individueller Tumorprofile zur Identifizierung geeigneter Therapieoptionen für den jeweiligen Patienten), eingegangen.

Von der Biomarkertesting zur Charakterisierung eines umfassenden molekulargenetischen Profils eines Tumors

Heute entwickelt sich die Behandlung von Tumoren zunehmend von der biomarkerbasierten spezifischen Therapie hin zur personalisierten Therapie auf der Basis von individuellen Tumorprofilen. Mit der Entwicklung des „Next Generation Sequencing“ (NGS), einer automatischen Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethode zur parallelen Sequenzierung von mehreren hundert Proben, wurde die Basis für die Charakterisierung eines umfassenden molekulargenetischen Profils eines Tumors gelegt. Mit einem NGS-basierten umfassenden genomischen Tumorprofil (CGP) ist es also möglich, das individuelle genomische Profil eines Krebspatienten zu kartieren, wobei durch dieses Verfahren nicht nur einzelne Bereiche der kodierenden Region analysiert werden, sondern die komplette kodierende Region der im Panel analysierten Gene.⁴⁷⁻⁴⁹

Der Nachweis beschränkt sich so nicht nur auf Mutationen mit bekanntem, an der Krebsentstehung beteiligtem Potenzial (sog. „Treibermutationen“), sondern umfasst auch Veränderungen, deren klinische Relevanz heute noch nicht zweifelsfrei belegt ist, die aber zukünftig vielleicht als „Treibermutationen“ erkannt werden.⁴⁷⁻⁴⁹

Angesichts der Tatsache, dass in keiner anderen Tumorentität das Wissen um genetische Veränderungen in den letzten 15 Jahren so rasant zugenommen hat und auch die Auswahl an zielgerichteten Therapieoptionen stetig größer wird, kann das NSCLC als der Prototyp für die personalisierte Tumorthherapie bezeichnet werden. Eine Publikation aus dem Memorial Sloan Kettering

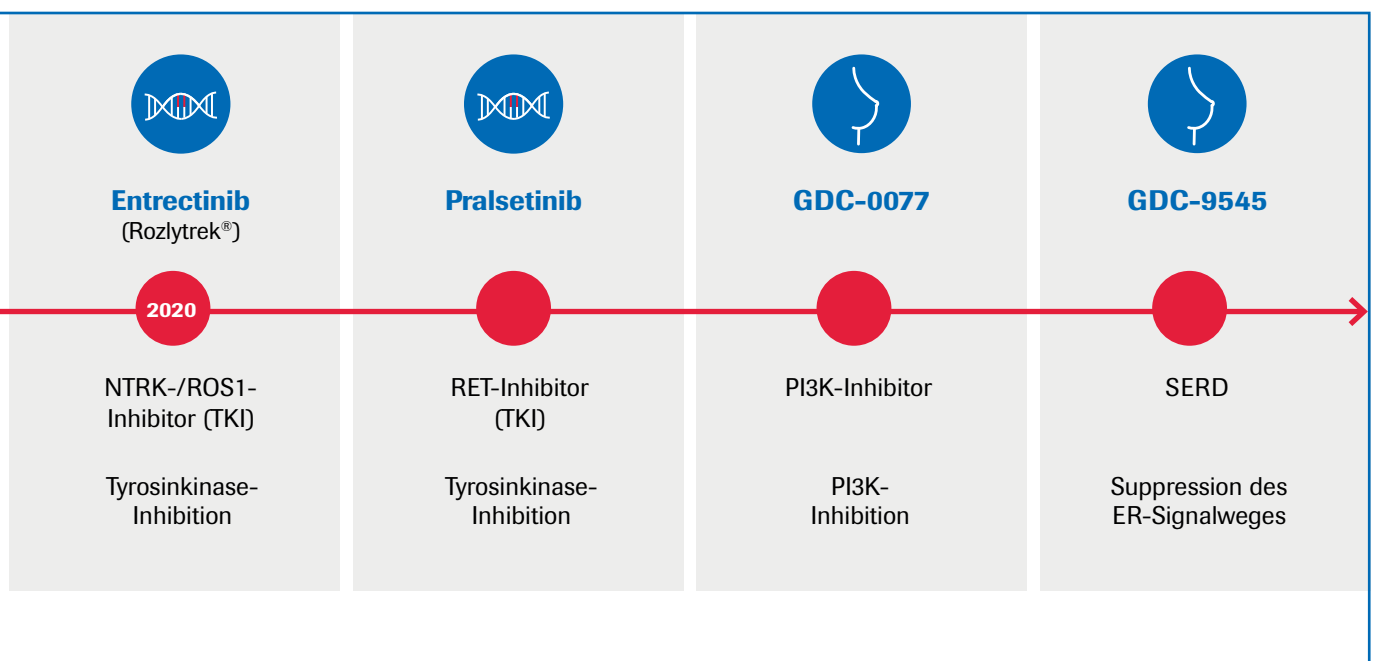
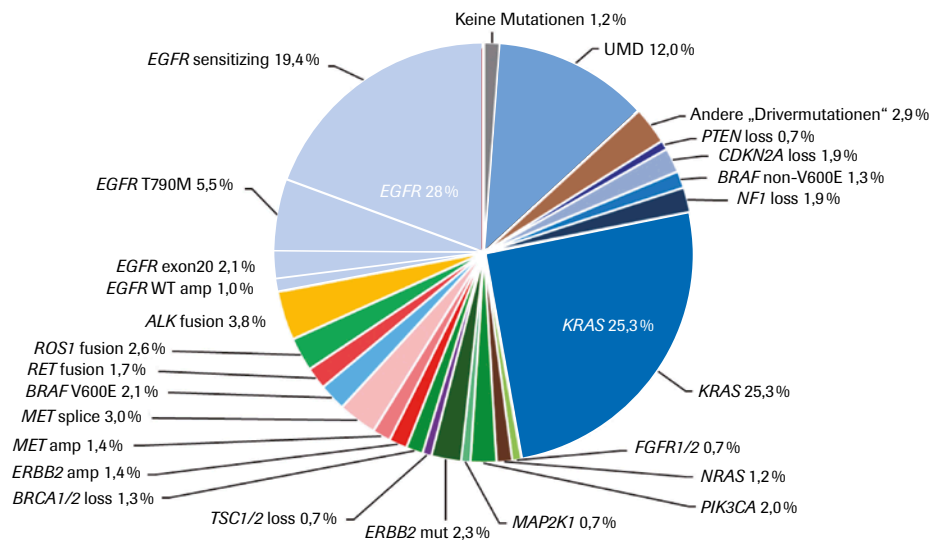


Abb. 5 Verteilung genomischer Alterationen beim NSCLC⁵⁰



Nach: Jordan EJ et al. Cancer Discov 2017; 7: 596–609.

Cancer Center in New York zeigte in beeindruckender Weise, wie viele genetische Alterationen mit potenzieller therapeutischer Relevanz beim NSCLC identifiziert werden können (**Abb. 5**).⁵⁰

Tumorprofiling kann neue therapeutische Optionen aufzeigen und die Prognose und das klinische Outcome verbessern

Um zu untersuchen, ob ein umfassendes genomisches Profiling tatsächlich neue therapeutische Optionen aufzeigen und die Prognose und das klinische Outcome von Patienten verbessern kann, verknüpften Céline Mascaux und Kollegen die auf elektronischen Gesundheitsakten basierenden klinischen Daten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit den CGP-Daten ihrer Tumore. Aufgrund der Auswertung dieser Real-World-Daten, die beim ASCO 2019 präsentiert wurden, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass frühzeitige CGP-basierte Ansätze für die optimale Patientenversorgung immer wichtiger werden. Und zwar nicht nur im Hinblick auf eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse durch die zugelassenen Therapieoptionen, sondern auch im Hinblick auf die verstärkte Teilnahme von Patienten an klinischen Studien sowie die Beschleunigung der Entwicklung zielgerichteter Wirkstoffe für seltene Mutationsereignisse (z. B. BRAF-, RET-, FGFR2- und NTRK-Mutationen).⁵¹

Umfassendes genomisches Profiling (CGP) in den Leitlinien

Die zunehmende klinische Relevanz des umfassenden molekulargenetischen Tumorprofiling unterstreicht auch die Tatsache, dass dieses mittlerweile in verschiedene deutsche Leitlinien Einzug gehalten hat. So zum Beispiel in die aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) zur Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs. Sie nennen u. a. den FoundationOne[®]-

Test als Option für die Genpanel-Testung bei Patientinnen mit primärem und metastasiertem Mammakarzinom im Hinblick auf die Bewertung genetischer Veränderungen für die Outcome-Parameter „Effektivität verschiedener Medikamente“ und „Prognose“. Mit einer (+/-)-Empfehlung spricht sich die AGO aktuell für das molekulargenetische Tumorprofiling im Hinblick auf die Teilnahme an Studien oder strukturierten Programmen aus.⁵²

Die S3-Leitlinien zum metastasierten Lungenkarzinom sowie zum kolorektalen Karzinom sprechen sich explizit für die Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen vor Beginn einer Erstlinientherapie aus. Im Falle des Lungenkarzinoms gilt diese Empfehlung für alle Patienten mit nicht kurativ behandelbarem nicht-plattenepithelalem NSCLC sowie für Nie-Raucher/Leichtraucher mit Plattenepithelkarzinom im Hinblick auf eine Therapie. Als therapeutisch relevant werden für diese Patienten derzeit EGFR-Mutationen sowie ALK- und ROS1-Translokationen sowie BRAF^{V600}-Mutationen genannt. Auch findet die Liquid Biopsy mittlerweile Beachtung in den Leitlinien und sie wird empfohlen, falls eine Gewebe-(Re-)Biopsie nicht zur Verfügung steht, eine Mutationsbestimmung aus Gewebe nicht möglich ist bzw. zur Bestimmung von Resistenzmechanismen.^{53, 54}

Die Therapie der Zukunft: histologieübergreifende Therapien

Richtete sich die Therapie eines Patienten in der Onkologie bisher primär nach der Lokalisation seines Tumors und dessen Histologie, setzt sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass sich ein Tumor nicht dadurch auszeichnet, wo er sich im Körper entwickelt und wie er sich unter dem Mikroskop darstellt. Stattdessen basieren Therapieansätze zunehmend auf dem Nachweis spezifischer molekulargenetischer Veränderungen im Tumor – völlig unabhängig davon, um welche Tumorentität es sich handelt.⁵⁵ Ein Beispiel dafür ist **Entrectinib**, ein oraler, selektiver, ZNS-

aktiver NTRK-/ROS1-Inhibitor, der im August diesen Jahres u.a. zur Therapie von NTRK-Fusions-positiven Tumoren in der EU zugelassen wurde. Ein weiteres Beispiel für diesen Paradigmenwechsel in der onkologischen Therapie ist **Pralsetinib**. Der RET-Inhibitor besitzt eine hohe Spezifität und Selektivität für aktivierende RET-Alterationen (Fusionen und Mutationen) – unabhängig von der Entität des Tumors.³³⁻³⁹

Entrectinib für NTRK-Fusions-positive Tumore

Die neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase(NTRK)-Gene 1/2/3 kodieren für drei Tropomyosin-Rezeptor-Kinase-Proteine, die physiologisch eine Rolle u.a. bei der Entwicklung und Differenzierung des Nervensystems spielen. Durch ein chromosomales Rearrangement kann ein NTRK-Gen mit einem anderen Gen fusionieren. Die entstehenden NTRK-Genfusionen sind starke „Treibermutationen“. Die daraus resultierenden TRK-Fusionsproteine zeichnen sich durch eine konstitutive, ligandenunabhängige Aktivierung ihrer Kinasedomäne aus, was zu einer dauerhaften Aktivierung verschiedener onkogener Signaltransduktionswege führt.

NTRK-Genfusionen wurden bei einer Vielzahl von soliden Tumoren identifiziert und spielen eine zentrale Rolle bei deren Entstehung (Abb. 6).^{56, 57}

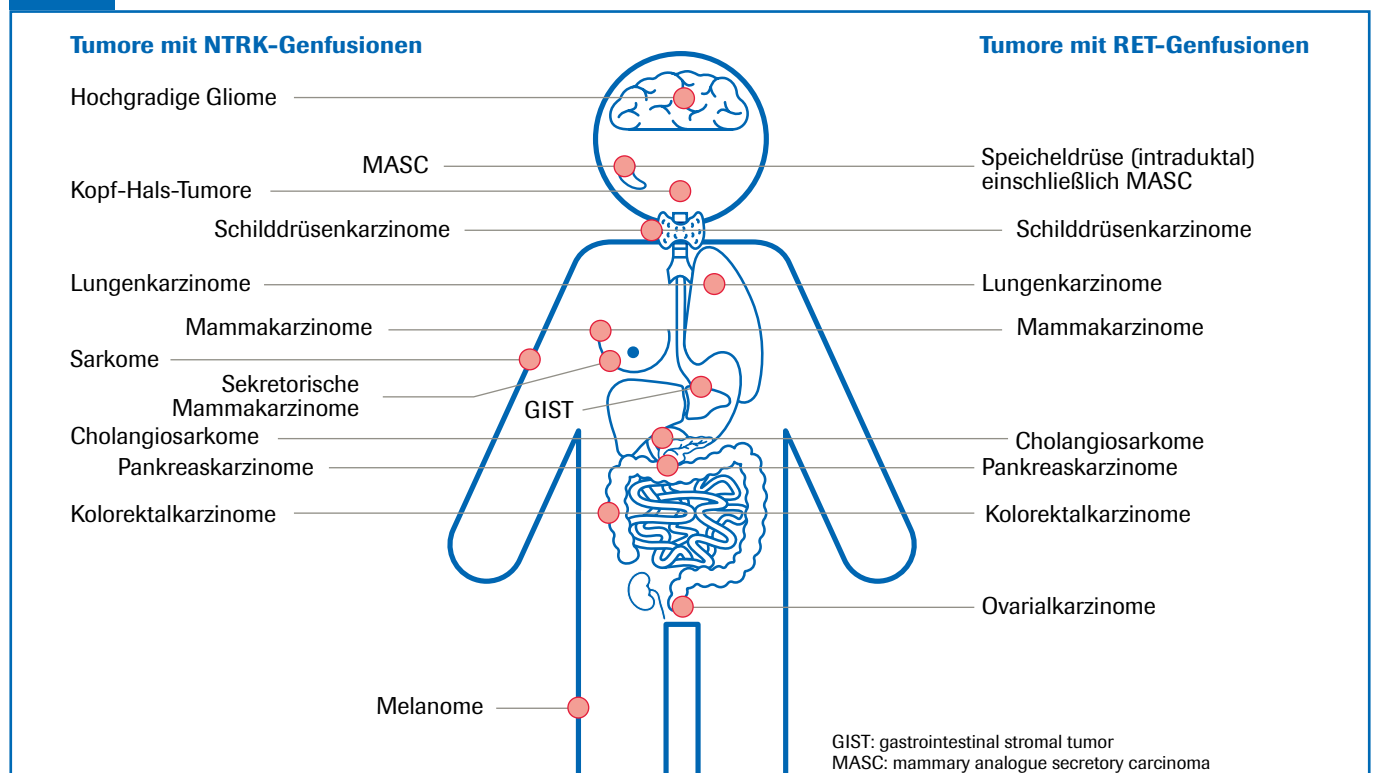
Entrectinib ist ein oral bioverfügbarer, ZNS-aktiver, hochwirksamer und selektiver TKI. Er blockiert die Kinase-Aktivität der NTRK-Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren (TRKA, TRKB und TRKC) und der ROS1-Rezeptoren. Die EMA-Zulassung im

August dieses Jahres basiert auf den Ergebnissen zweier integrierter Analysen der Studien STARTRK-2 (Phase II), STARTRK-1 und ALKA-372-001 (jeweils Phase I) sowie Daten aus der Phase-I/II-Studie STARTRK-NG.³³⁻³⁵

Im Gegensatz zu klassischen Studien, die Patienten ein und derselben Tumorentität einschließen, spielt die Entität bei Studien zur Testung histologieübergreifender, auf onkogenen Veränderungen fußender Therapien, wie im Falle der STARTRK-Studien, eine sekundäre Rolle. Diese Studien schließen Patienten mit ein und derselben onkogenen Veränderung, unabhängig von ihrer Tumorentität, ein – man nennt sie daher „Basket“-Studien.

Die aktuellen, beim diesjährigen ASCO vorgestellten und zuvor im Lancet Oncology publizierten STARTRK-Daten zeigen, dass Patienten mit NTRK-Fusions-positiven, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren (insgesamt 19 unterschiedliche Histologien) gut und langanhaltend von der Therapie mit Entrectinib profitieren können. Knapp zwei Drittel der Patienten sprachen über ein Jahr auf die Therapie an (objektive Ansprechrate [ORR]: 63,5% [95% CI: 51,5–74,4]; mediane Ansprechdauer [DoR]: 12,9 Monate [95% CI: 9,3 Monate–NE]). Das mediane Gesamtüberleben (OS) lag bei annähernd 2 Jahren (23,9 Monate [95% CI: 16,0 Monate–NE]). Auch Patienten mit ZNS-Metastasen zu Studienbeginn sprachen gut und langanhaltend auf Entrectinib an, wobei die Häufigkeit eines intrakraniellen Ansprechens mit 57,9% (95% CI: 33,5–79,8) ähnlich war wie die eines systemischen Ansprechens. Die mediane DoR betrug bei diesen Patienten 6,0 Monate (95% CI: 4,2–NE).³³⁻³⁵

Abb. 6 Tumore mit NTRK- bzw. RET-Genfusionen⁵⁶⁻⁷⁷



Pralsetinib für RET-Fusions-positive Tumore

Neben NTRK-Genfusionen sind auch RET-aktivierende Fusionen und Mutationen wichtige „Treibermutationen“ bei vielen verschiedenen Tumorarten, einschließlich nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome (NSCLC) und medullärer Schilddrüsenkarzinome (MTC). RET („rearrangement during transfection“) ist eine Rezeptortyrosinkinase, die physiologisch eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Neuronen und Nieren spielt. Beim sporadischen MTC findet man in etwa 50 % der Fälle RET-Mutationen, bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2, Synonym: Sipple-Syndrom), einer autosomal dominant vererbten Krebserkrankung, deren Signaltumor das MTC ist, liegen bei annähernd 100 % der Fälle RET-Mutationen vor. Beim papillären Schilddrüsenkarzinom liegt der Anteil der Patienten mit RET-Fusionen bei ca. 10–20 %, beim NSCLC machen RET-Fusionen ca. 1–2 % der Patienten aus. RET-Genfusionen wurden darüber hinaus bei Patienten mit zahlreichen anderen soliden Tumoren nachgewiesen (**Abb. 6**), und sie scheinen der Grund dafür zu sein, dass diese Patienten nur sehr eingeschränkt von Standardtherapien profitieren.^{58–77}

Die Zulassung des RET-Inhibitors Pralsetinib zur Therapie des metastasierten RET-Fusions-positiven NSCLC, die Anfang September dieses Jahres von der FDA erteilt wurde, basiert auf den Ergebnissen der Phase-I/II-Studie ARROW, die im Mai beim ASCO-Kongress publiziert wurden. Es konnte nachgewiesen werden, dass NSCLC-Patienten mit RET-Fusion, mit oder ohne vorherige Therapie und unabhängig vom RET-Fusionspartner sowie von vorherigen Therapien, mit einem schnellen und lang-

anhaltenden Tumoransprechen von der Pralsetinib-Therapie profitierten (**Abb. 7**). Die ORR lag bei 65 % (95 % CI: 55–73), die mediane DoR war noch nicht erreicht. Pralsetinib zeigte auch bei Patienten mit ZNS-Beteiligung ein robustes klinisches Ansprechen: Die intrakranielle ORR bei Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen zur Baseline betrug 56 %, 33 % der Patienten wiesen ein komplettes intrakranielles Ansprechen auf. Die Therapie wurde von den Studienteilnehmern gut toleriert, therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse wiesen überwiegend Grad 1–2 auf.^{36, 38}

Neben der Zulassung beim RET-Fusions-positiven NSCLC erteilte die FDA Pralsetinib außerdem einen Priority-Review-Status für die Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms und des RET-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinoms. Dieser Entscheidung liegen Daten zur klinischen Aktivität von Pralsetinib bei Patienten (n = 27) mit anderen metastasierten RET-Fusions-positiven soliden Tumoren unterschiedlicher Entität (**Abb. 8**) zugrunde, die ebenfalls im Rahmen des ASCO-Kongresses 2020 veröffentlicht wurden. Die ORR bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom lag bei 91 % (95 % CI: 59–100), die Krankheitskontrollrate (DCR) bei 100 % (95 % CI: 72–100) (**Abb. 9**). Über die anderen RET-Fusions-positiven soliden Tumore hinweg betrug die Ansprechrate 50 % (95 % CI: 21–79), die DCR 92 % (95 % CI: 62–100) – einschließlich eines Ansprechens beim RET-Fusions-positiven Cholangiokarzinom und Pankreaskarzinom (**Abb. 9**).^{36, 39}

Abb. 7 ARROW-Studie: Pralsetinib-Ansprechen der Patienten mit RET-Fusions-positivem NSCLC³⁸

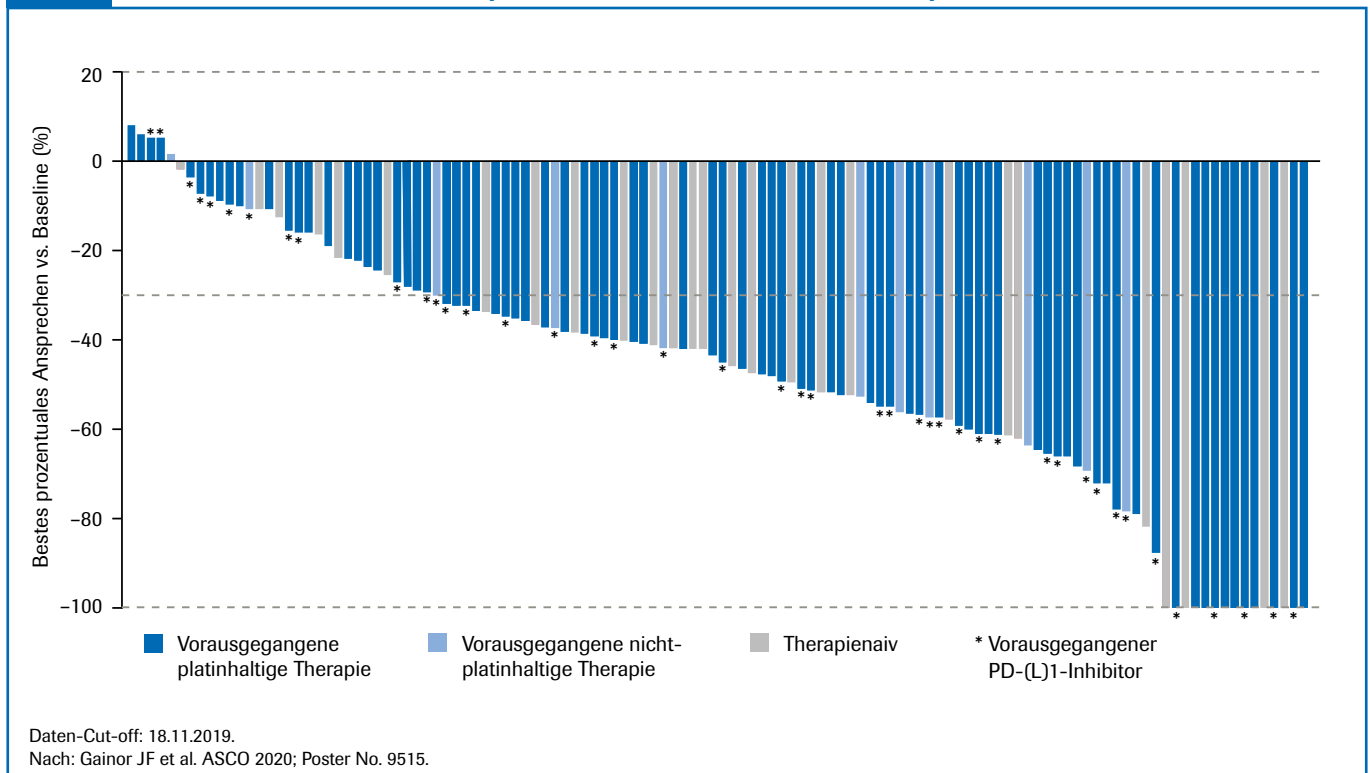
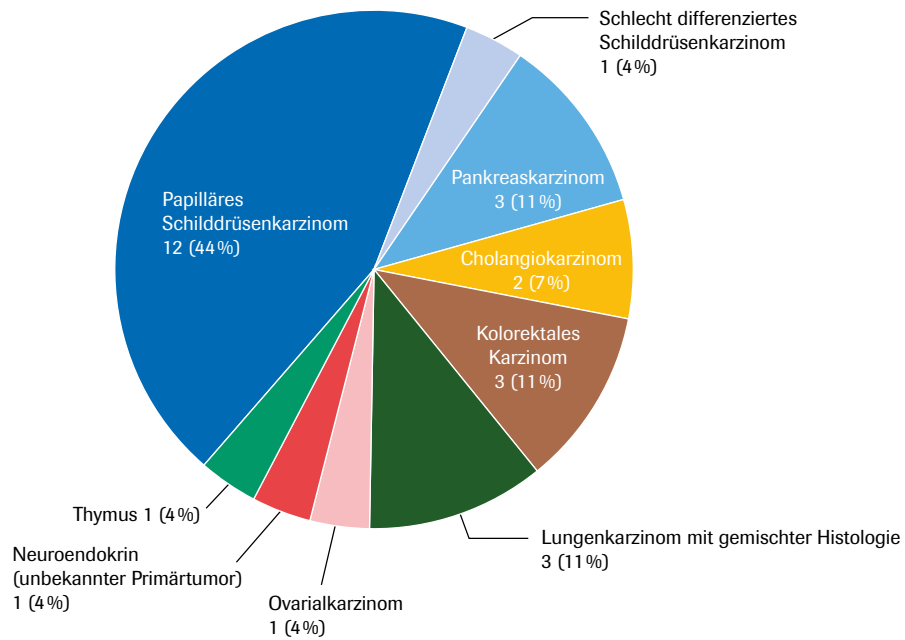


Abb. 8 ARROW-Studie: Anteil der unterschiedlichen RET-Fusions-positiven Tumorentitäten³⁹



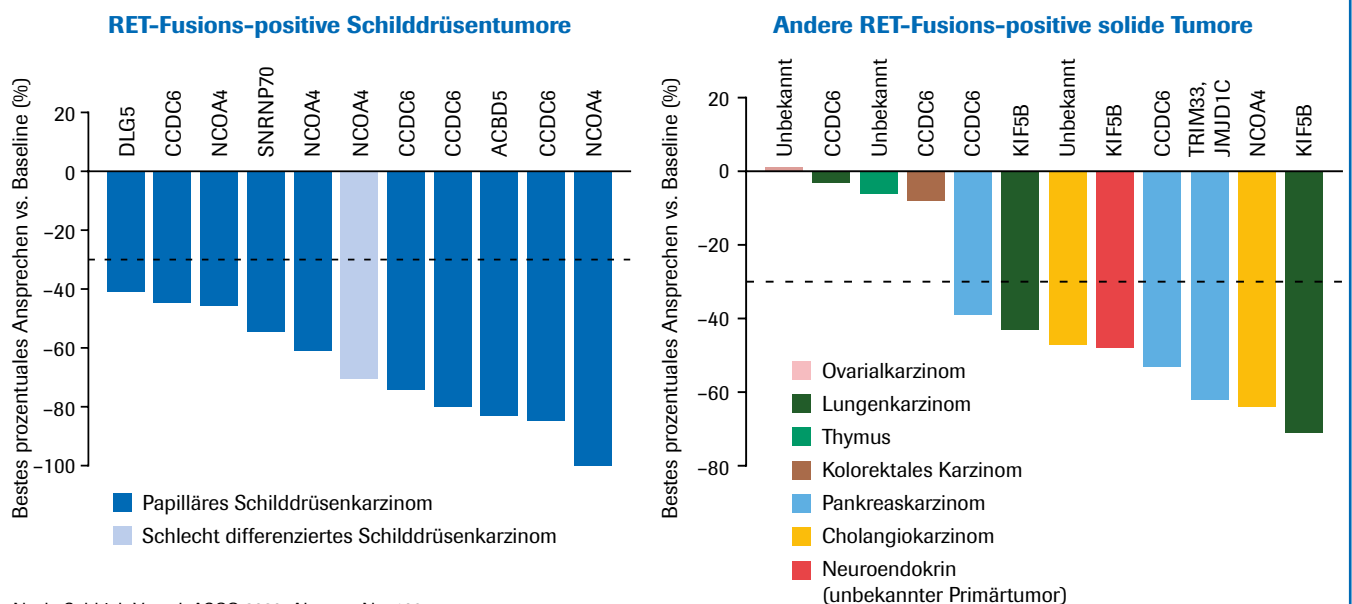
Nach: Subbiah V et al. ASCO 2020; Abstract No. 109.

Molekulare Tumorboards (MTBs)

Doch wie kann man angesichts des rasanten Informationszuwachses molekulargenetische Befunde, die durch das umfassende genomische Tumorprofiling gewonnen werden, optimal in die passende individuelle Therapieoption umsetzen? Dabei sind molekulare Tumorboards (MTB), also interdisziplinär zusammengesetzte Gruppen aus Spezialisten mit Erfahrung in der Interpretation von molekulargenetischen Befunden, unerlässlich. Wie gut schwerkranke Tumorpatienten von einem solchen Gremium profitieren können, wurde in einer retrospektiven Auswertung der Daten von 198 Patienten mit überwiegend weit fortgeschrit-

tenen soliden Tumoren eindrucksvoll demonstriert und 2018 von Hoefflin und Kollegen publiziert. Für mehr als die Hälfte der Patienten konnte das Tumorboard auf Grundlage der Molekulardiagnostik eine Therapieempfehlung abgeben – entweder für eine zielgerichtete Monotherapie (42,3%), einen Checkpoint-Inhibitor (37,5%) oder eine Kombinationstherapie (18,3%). Die Empfehlungen wurden bei mehr als einem Drittel der Patienten umgesetzt, von denen mehr als die Hälfte eine Stabilisierung der Erkrankung oder ein partielles Ansprechen erreichte.⁷⁸

Abb. 9 ARROW-Studie: Pralsetinib-Ansprechen bei Patienten mit RET-Fusions-positiven Schilddrüsentumoren bzw. anderen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren³⁹



Nach: Subbiah V et al. ASCO 2020; Abstract No. 109.

Für jeden Patienten die richtige Krebs-immuntherapie

Immun-Checkpoint-Blockade

Das körpereigene Immunsystem gegen den Krebs aktivieren – das ist das Ziel der Krebsimmuntherapie. Das Prinzip der Immun-Checkpoint-Blockade hat sich in den letzten Jahren bei einer Reihe von Tumorentitäten als eine neue Säule der Therapie etabliert – z. B. beim Urothelkarzinom, bei dem sich vor der Zulassung der Checkpoint-Inhibitor-Therapie über Jahrzehnte nahezu kein Fortschritt in der medikamentösen Therapie erreichen ließ.

Der Checkpoint-Inhibitor **Atezolizumab** (Tecentriq®) ist in der EU seit 2017 als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms (PD-L1-Expression $\geq 5\%$) nach platinhaltiger Therapie zugelassen. Beim Lungenkarzinom ist Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin oder in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur First-Line-Therapie des metastasierten Nicht-Plattenepithel-NSCLC zugelassen. Weiterhin ist die Atezolizumab-Monotherapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie angezeigt. Beim kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium („Extensive Stage Small Cell Lung Cancer“, ES-SCLC) wird Atezolizumab zur First-Line-Therapie in Kombination mit Carboplatin und Etoposid angewendet. Und last, but not least ist Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel auch zur First-Line-Therapie bei Patientinnen mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in der EU zugelassen. Aktuell wird die Atezolizumab-Therapie in einem groß angelegten Studienprogramm bei einem breiten Spektrum von Tumoren (Lungen-, Blasen-, Nierenzell-, Prostata-, Mamma- und Ovarialkarzinom, kolorektales Karzinom, Melanom und Sarkom) weiterentwickelt. Das Ziel ist – neben dem Nachweis der Wirksamkeit in neuen Tumorentitäten – die Prüfung der Wirksamkeit in früheren Therapielinien bei bereits zugelassenen, aber auch neuen Indikationen. In diesem Zusammenhang sind z. B. die Neoadjuvanz-/Adjuvanz-Studien IMpower030 (NSCLC), IMpassion030 (TNBC) sowie IMpassion050 (HER2-positives Mammakarzinom) zu nennen, die noch in Deutschland rekrutieren bzw. in Deutschland rekrutiert haben.^{14, 16}

Zum anderen wird die Weiterentwicklung von Atezolizumab von der Erkenntnis getrieben, dass jeder Tumorpatient einzigartig ist und von einer individuellen Kombination von Atezolizumab mit z. B. einer Chemo- oder Radiotherapie, einer zielgerichteten Therapie oder einem weiteren Immuntherapeutikum optimal profitieren könnte. Deshalb untersucht Roche aktuell allein in der Krebsimmuntherapie mehr als 50 unterschiedliche Kombinationen, u. a. die Kombination von Atezolizumab mit Tiragolumab.¹⁶

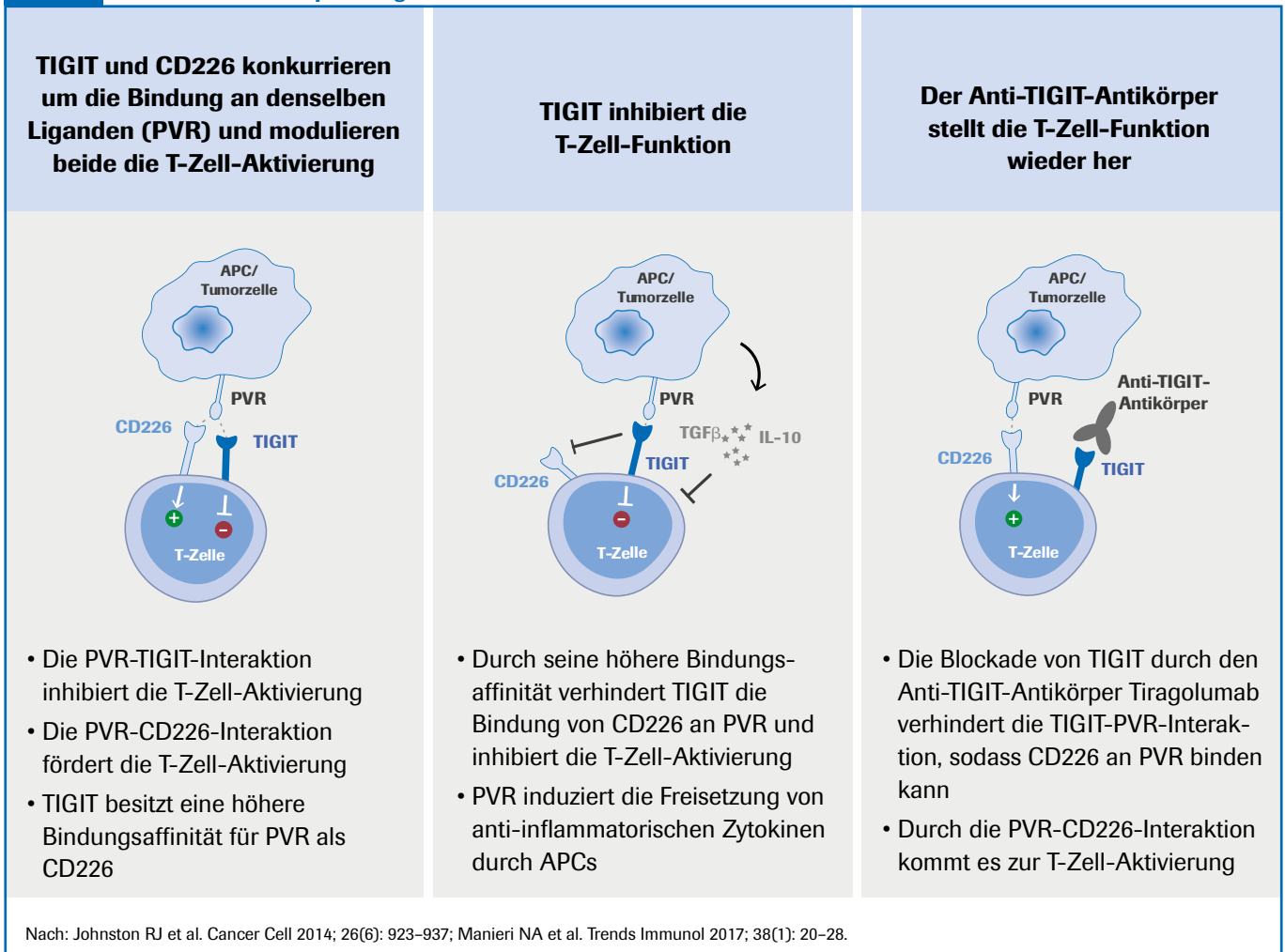
Tiragolumab ist ein weiterer Immun-Checkpoint-Inhibitor, der sich in der klinischen Entwicklung der Phase III beim lokal fortgeschrittenen/metastasierten (Stadium III/IV) NSCLC sowie beim ES-SCLC (kleinzelliges Lungenkarzinom, extensive stage) und in der Phase-II-Entwicklung bei gynäkologischen Tumoren befindet. Der Antikörper bindet spezifisch an den das Immunsystem hemmenden Rezeptor TIGIT („T-cell immunoglobulin and immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif“), wodurch es zur T-Zell-Aktivierung kommt. TIGIT wird auf aktivierten T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert. Sein Ligand ist der Poliovirus-Rezeptor (PVR), der eine hohe Expression auf dendritischen Zellen, Fibroblasten, Endothelzellen und auf manchen Tumorzellen zeigt. Ebenfalls an PVR bindet der Korezeptor CD226, wobei die CD226-PVR-Bindung aktivierende Eigenschaften hat, während die TIGIT-PVR-Bindung inhibitorische Eigenschaften besitzt. TIGIT und sein Korezeptor CD226 regulieren durch diese gegenläufigen Effekte T-Zell-Immunantworten. Wenn sowohl TIGIT als auch CD226 gemeinsam exprimiert werden, blockiert TIGIT effektiv die Wechselwirkung von CD226 mit PVR oder stört die CD226-Homodimerisierung. Durch die Interaktion von TIGIT mit PVR kommt es auch zur Hemmung der Immunantwort gegenüber Tumorzellen. Daher stellt TIGIT ein neues Ziel der Krebsimmuntherapie dar. Der Anti-TIGIT-mAk Tiragolumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung von TIGIT mit dem PVR verhindert. Dadurch wird der durch die TIGIT-PVR-Bindung ausgelösten Hemmung der Immunantwort gegenüber Tumorzellen entgegengewirkt (**Abb. 10**).^{17–19}

Das Targeting von TIGIT zusammen mit PD-L1 könnte einen synergistischen Effekt auf die Wiederherstellung der Tumormunität haben. Aus diesem Grund werden beide Immun-Checkpoint-Inhibitoren in klinischen Studien gemeinsam eingesetzt, z. B. in den auch in Deutschland rekrutierenden Studien SKYSCRAPER-01 und -03 beim lokal fortgeschrittenen/metastasierten (Stadium III/IV) NSCLC sowie in der Studie SKYSCRAPER-02 beim ES-SCLC (kleinzelliges Lungenkarzinom, extensive stage).^{16, 17}

Bispezifische Antikörper

Ein in der Krebsimmuntherapie aktuell geprüftes Konzept sind die sogenannten bispezifischen T-Zell-Antikörper. Durch ihre Bindung an zwei verschiedene Rezeptoren – einer auf T-Zellen, der zweite auf Tumorzellen – können sie Tumorzellen physisch an die Immunzellen binden. Auf diese Weise wird das körpereigene Immunsystem des Patienten zur Bekämpfung des Tumors aktiviert.

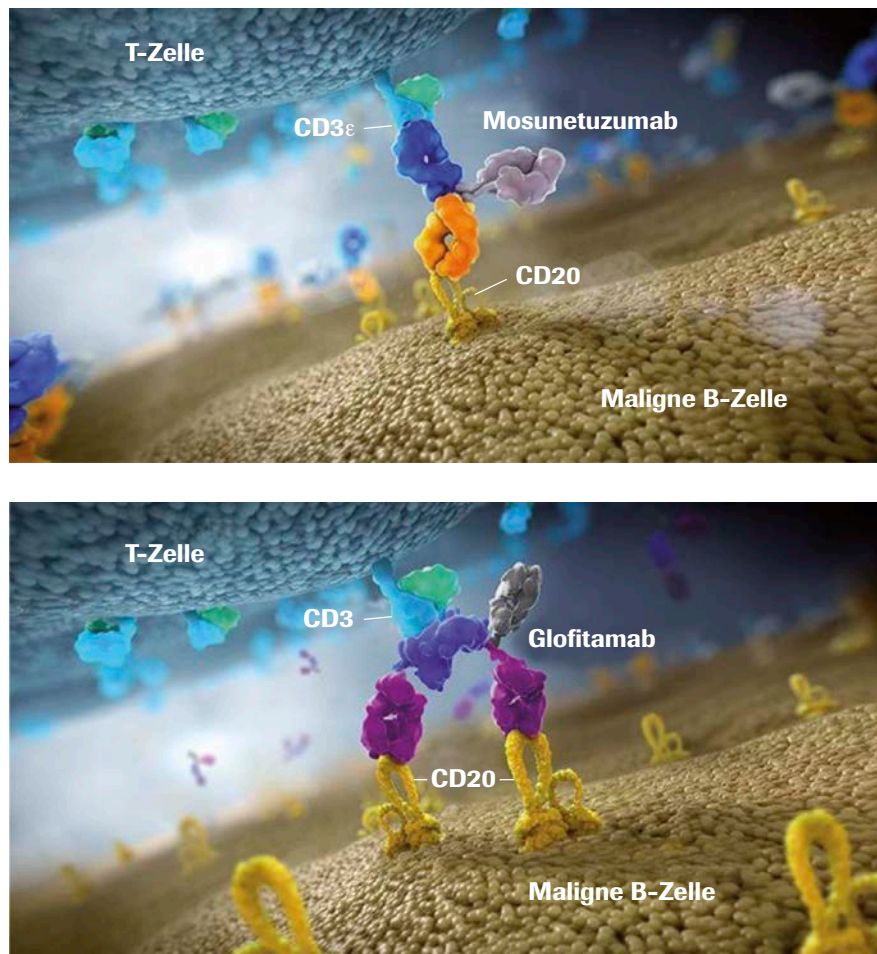
Roche entwickelt momentan mehrere bispezifische Antikörper gegen hämatologische Neoplasien, u. a. einen **Anti-FcRH5/CD3 bispezifischen Antikörper** beim multiplen Myelom (MM). FcRH5 (Fc-Rezeptor-Homolog 5) ist ein Zelloberflächenprotein, das an der Proliferation von B-Zellen beteiligt ist.



Es wird auf allen Reifungsstadien der B-Zell-Reihe, einschließlich Plasmazellen, exprimiert. Präklinische Untersuchungen haben die Expression auch auf Zellen des MM bestätigt. FcRH5 stellt daher ein mögliches neues Ziel einer antikörperbasierten Therapie des MM dar. Der Anti-FcRH5/CD3 bispezifische Antikörper (BFCA4350A) ist ein humanisierter kompletter IgG1-Antikörper mit einer Bindungsstelle für den T-Zell-Rezeptor-CD3-Komplex und einer FcRH5-Bindungsstelle. Durch die Bindung an FcRH5 auf den Zellen des MM sowie an CD3 auf T-Zellen kommt es zu einer T-Zell-vermittelten Zerstörung der Myelomzellen.^{16, 17, 20, 21}

Mit **Mosunetuzumab** und **Glofitamab** befinden sich zwei bispezifische Antikörper zur Therapie von B-Zell-Lymphomen in der klinischen Entwicklung. Bei beiden handelt es sich um Anti-CD20/CD3 bispezifische Antikörper. Das B-Lymphozyten-Antigen CD20 ist ein glykosyliertes Phosphoprotein, das auf der Oberfläche von B-Zellen exprimiert wird. CD20 wird in allen Stadien der B-Zell-Entwicklung – mit Ausnahme des ersten und letzten Entwicklungsstadiums – exprimiert und ist wichtig für die humorale Immunantwort. Das Antigen spielt bei zahlreichen hämatologischen Neoplasien, z.B. bei B-Zell-Lymphomen und der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), eine Rolle und fungiert bereits als Target für Rituximab (MabThera®) und Obinutuzumab (Gazyvaro®). Mosunetuzumab und Glofitamab

binden beide simultan an Antigene auf T-Zellen (T-Zell-Rezeptor[TCR]-CD3-Komplex) und B-Zellen (CD20). Sie erkennen jedoch unterschiedliche Epitope: Mosunetuzumab bindet an CD3-Epsilon (CD3ε), eine Komponente des TCR-Komplexes, und an das B-Zell-Oberflächenprotein CD20, das in den meisten malignen Erkrankungen der B-Zellen exprimiert wird. Glofitamab hat ein anderes Design: Der Antikörper besitzt einem Fab-Arm für die Bindung an CD3 auf T-Zellen und zwei Fab-Arme zur Bindung von CD20 auf B-Zellen. Sein 2:1-Format ermöglicht eine monovalente Bindung an CD3ε und eine bivalente Bindung an CD20. Der CD3-Bindungsarm ist über einen kurzen Linker direkt an einen der CD20-Bindungsarme fusioniert (**Abb. 11**). Durch die Bildung einer sogenannten „immunological synapsis“ zwischen den T-Zellen und B-Zellen kommt es zur T-Zell-vermittelten Zerstörung der Lymphomzellen. Mosunetuzumab, ein vollständig humanisierter Volle-Länge-IgG1-bispezifischer Antikörper, wurde von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) im Juli dieses Jahres die Breakthrough Therapy Designation (BTD) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) folliculärem Lymphom erteilt, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, erteilt. Grundlage der Entscheidung waren die beim ASH 2019 publizierten Resultate der Studie GO29781 (NCT02500407), eine multizentrische, offene Phase-I/Ib-Dosis-Eskalationsstudie zur



Nach: Ferl GZ et al. Clin Transl Sci 2018; 11: 296-304; Sun LL et al. Sci Transl Med 2015; 7: 287ra703; Bacac M et al. Clin Cancer Res 2018; 24: 4785-97.

Bewertung der Sicherheit und Pharmakokinetik von Mosunetuzumab bei Patienten mit R/R B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom. Die Mosunetuzumab-Monotherapie zeigt ein vielversprechendes Nutzen-Risiko-Profil bei Patienten mit R/R B-Zell-Lymphomen. So wurde ein komplettes Ansprechen bei Hochrisiko-Patienten (einschließlich Patienten mit vorausgegangener CAR-T-Therapie, Patienten mit aggressivem NHL mit vorausgegangener autologer Stammzelltransplantation und/oder CD20-refraktärer Erkrankung sowie Patienten mit indolentem NHL, deren Erkrankung gegenüber Anti-CD20-Therapie, alkylierenden Substanzen bzw. PI3K-Inhibitoren refraktär war oder deren Erkrankung in der Vergangenheit innerhalb von 24 Monaten progredient war) erzielt. Ein umfangreiches klinisches Entwicklungsprogramm, das Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien umfasst, dauert an und umfasst auch Studien bei unbehandelten Patienten.^{16, 17, 22-27}

Tumormutationslast (TMB) und Mikrosatelliteninstabilität (MSI) gewinnen zunehmend an Bedeutung

Als Tumormutationslast („Tumor Mutational Burden“, TMB) bezeichnet man die Gesamtzahl der somatischen und kodierenden Mutationen pro Megabase (Mb) des untersuchten

Genoms. Dieser Biomarker gewinnt vor dem Hintergrund der Krebsimmuntherapie bzw. Checkpoint-Inhibition zunehmend an Bedeutung. Denn eine Immunantwort gegenüber Tumorzellen – und damit auch die Wirksamkeit einer Immun-Checkpoint-Therapie – setzt das Erkennen immunogener tumorspezifischer Strukturen (sog. Neoantigene) voraus. Da ein Teil der somatischen Mutationen zu Neoantigenen führt, wird die TMB als Surrogat für die Anzahl der Neoantigene verwendet. Stark mutierte Tumore erzeugen also mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Neoantigene, die von Immunzellen als fremd erkannt werden können. Tumore mit einer hohen TMB können daher eine hohe Immunogenität aufweisen – somit kann die TMB ein Gradmesser für die Wahrscheinlichkeit des klinischen Ansprechens auf Immuntherapien sein.⁷⁹⁻⁸⁶ Beim Tumorprofiling lässt sich über die hohe Zahl von Genen auf die TMB eines Tumors schließen.⁸⁰

Ebenfalls eine Rolle als Biomarker bei der Immunantwort auf Tumorzellen spielen sog. Mikrosatelliten – also kurze (i. d. R. 2-6 Nukleotide) repetitive Sequenzen innerhalb der DNA-Basensequenz. In solchen repetitiven DNA-Elementen weist die Replikationsmaschinerie eine erhöhte Fehlerrate auf. Erkennen normalerweise Reparaturproteine (z. B. DNA-Polymerasen) des humanen Mismatch-Repair(MMR)-Systems solche Fehler und

korrigieren sie, sind die für diese Reparaturproteine kodierenden Gene bei einem defizienten Mismatch-Repair (dMMR) fehlerhaft. Die Folge: Insertionen und Deletionen in den Mikrosatelliten können nicht mehr effizient repariert werden und die Mikrosatelliten weichen von ihrer normalen Länge ab – man spricht dann von Mikrosatelliteninstabilität („Microsatellite Instability“, MSI).^{87, 88} Eine MSI wird typischerweise bei Tumoren aus dem Formenkreis des hereditären non-polypösen Kolonkarzinoms (HNPCC) gefunden. Da die MSI ein Marker für Hypermutabilität ist, stellt sie, wie die TMB, ein Surrogat für Neoantigene im Tumor – und damit für das Ansprechen auf Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapien – dar.^{89, 90}

Individualisierte Immuntherapie (iNeST)

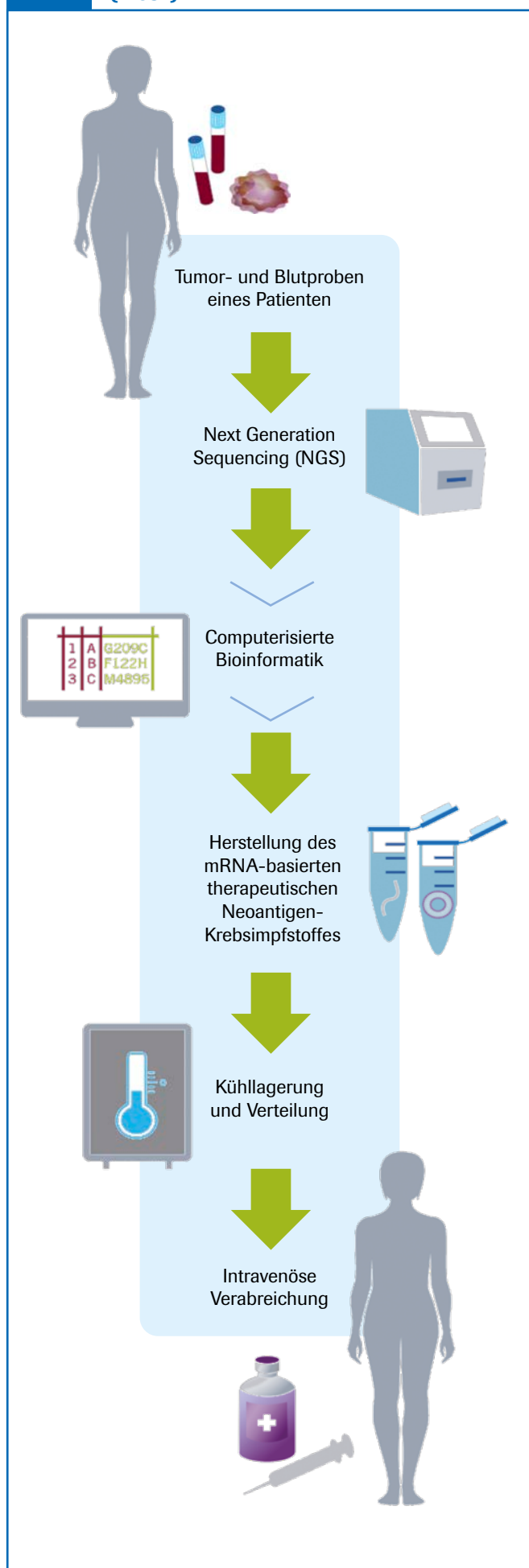
Einen weiteren personalisierten krebsimmuntherapeutischen Ansatz, den Roche/Genentech als Partner des Biotech-Unternehmens BioNTech verfolgt, ist die individualisierte Immuntherapie (iNeST) – also die Entwicklung von mRNA-basierten therapeutischen Neoantigen-Krebsimpfstoffen, die auf das individuelle Mutationsprofil eines Krebspatienten zugeschnitten sind. Auch dieser Ansatz zielt darauf ab, tumorspezifische Immunantworten bei Krebspatienten zu aktivieren und/oder zu verstärken.^{91, 92}

Dafür werden die spezifischen Mutationen in Tumorproben eines Patienten mittels NGS charakterisiert. Durch computerisierte Bioinformatik werden dann diejenigen Mutationen identifiziert, die durch das Immunsystem erkannt werden können (sog. Neoantigene), um anschließend Impfstoffe gegen diese immunogenen tumorspezifischen Strukturen zu entwickeln **(Abb. 12)**.⁹³⁻⁹⁷

Die Kombination von therapeutischen Impfstoffen mit vorhandenen Immuntherapien könnte durch das Priming und Verstärken der T-Zell-Antworten möglicherweise dazu führen, dass ein Verlust des Tumoransprechens überwunden wird oder die „Tiefe“ des Ansprechens oder die T-Zell-Infiltration von Tumoren verbessert wird.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Im Juli 2017 wurde eine First-in-Man-Studie in Nature veröffentlicht.⁵¹ Aktuell rekrutiert an mehreren Zentren in Deutschland eine globale, multizentrische, offene Phase-Ia/Ib-Studie mit 770 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren. Getestet wird die Sicherheit, Tolerabilität, Pharmakokinetik und Immunantwort unter iNeST (RO7198457/RG6180) als Monotherapie (Phase Ia) bzw. in Kombination mit Atezolizumab (NCT03289962). Eine randomisierte Phase-II-Studie zum progressionsfreien Überleben (PFS) und objektiven Ansprechen (ORR) unter iNeST in Kombination mit Pembrolizumab vs. Pembrolizumab allein bei 132 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Erstlinientherapie) rekrutiert ebenfalls in Deutschland (IMcode001, NCT03815058).¹⁶

Abb. 12 Prinzip der individualisierten Immuntherapie (iNeST)



Referenzen

1. Bode AM, Dong Z. NPJ Precis Oncol 2018; 2: 11.
2. de Matos LL et al. Biomark Insights 2010; 5: 9–20.
3. Dong L et al. Curr Genomics 2015; 16: 253–263.
4. Meldrum C et al. Clin Biochem Rev 2011; 32: 177–195.
5. Collins DC et al. Trends Pharmacol Sci 2017; 38: 25–40.
6. Global Oncology Trend Report 2018: <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018> (Zugriff: 17.09.2020).
7. Global Oncology Trend Report 2019: <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2019> (Zugriff: 17.09.2020).
8. Fachinformation MabThera[®], Stand: März 2020 (i.v. und s.c.).
9. Fachinformation Herceptin[®], Stand: Juli 2020 (i.v. und s.c.).
10. Fachinformation Avastin[®], Stand: Februar 2020.
11. Fachinformation Perjeta[®], Stand: April 2020.
12. Fachinformation Kadcyla[®], Stand: Dezember 2019.
13. Fachinformation Gazyvaro[®], Stand: Februar 2020.
14. Fachinformation Tecentriq[®], Stand: August 2020 (840 mg und 1.200 mg).
15. Fachinformation Polivy[®], Stand: Januar 2020.
16. <https://clinicaltrials.gov>
17. https://www.roche.com/de/research_and_development/who_we_are_how_we_work/pipeline.htm (Zugriff: 17.09.2020).
18. Johnston RJ et al. Cancer Cell 2014; 8; 26(6): 923–937.
19. Manieri NA et al. Trends Immunol 2017; 38(1): 20–28.
20. Elkins et al. Mol Cancer Ther 2012; 11: 2222–2232.
21. Li et al. Cancer Cell 2017; 31: 383–395.
22. Sun et al. Sci Transl Med 2015.
23. Schuster SJ et al. ASH 2019; Abstract No. 6 / Blood 2019; 134 (Supplement_1): 6.
24. https://www.roche.com/de/research_and_development/what_we_are_working_on/research_technologies/protein-related_technologies/crossmab_technology.htm (Zugriff: 17.09.2020).
25. Ferl GZ et al. Clin Transl Sci 2018; 11: 296–304.
26. Sun LL et al. Sci Transl Med 2015; 7: 287ra703.
27. Bacac M et al. Clin Cancer Res 2018; 24: 4785–97.
28. Fachinformation Tarceva[®], Stand: November 2018.
29. Fachinformation Zelboraf[®], Stand: Oktober 2019.
30. Fachinformation Erivedge[®], Stand: November 2019.
31. Fachinformation Cotellic[®], Stand: Juni 2020.
32. Fachinformation Alecensa[®], Stand: April 2020.
33. Fachinformation Rozlytrek[®], Juli 2020.
34. Rolfo CD et al. ASCO 2020; Abstract No. 3605.
35. Drilon A et al. Lancet Oncol 2020; 21: 261–270.
36. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-07.htm> (Zugriff: 17.09.2020).
37. Subbiah V et al. Cancer Discov 2018; 8(7): 836–849.
38. Gainor JF et al. ASCO 2020; Poster No. 9515.
39. Subbiah V et al. ASCO 2020; Abstract No. 109.
40. Thibodeau RH et al. SABCS 2017, Abstract No. PD-4-14.
41. Dey A et al. SABCS-2019 2019, Abstract No. P3-11-23.
42. Jhaveri K et al. SABCS2019; Abstract PD7-05.
43. Howlader N et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018; 27: 619–626.
44. Metcalfe C et al. Annu Rev Cancer Biol 2018; 2: 291–312.
45. Metcalfe C et al. SABCS 2018; Abstract No. P5-04-07.
46. Jeselsohn R et al. Nat Rev Clin Oncol 2015; 1: 573–583.
47. Men AE et al. Next-Generation Genome Sequencing: Towards Personalized Medicine. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2008.
48. Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023–1031.
49. Goodwin S et al. Nat Rev Genet 2016; 17: 333–351.
50. Jordan EJ et al. Cancer Discov 2017; 7: 596–609.
51. Mascaux C et al. ASCO 2019, Abstract No. 9076.
52. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2020.pdf
53. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 1.0 – Februar 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL.
54. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Langversion 2.1 – Januar 2019, AWMF-Registernummer: 021/007OL.
55. Yan L, Zhang W. Cancer Commun 2018; 38: 6.

56. Vaishnavi A et al. *Cancer Discov* 2015; 5 (1): 25–34.
57. Amatu A et al. *ESMO Open* 2016; 1 (2): e000023.
58. Drilon A et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 151–167.
59. Kato S et al. *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 1988–1997.
60. Paratala et al. *Nat Commun* 2018; 9: 4821.
61. Skalova et al. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 234–246.
62. Skalova et al. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 1445–1455.
63. Krampitz GW et al. *Cancer* 2014; 120: 1920–1931.
64. Subbiah V et al. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 1209–1221.
65. Gainor JF et al. *J Clin Oncol* 2019; 37: 15(suppl): 9008.
66. Le Rolle AF et al. *Oncotarget* 2015; 6: 28929–28937.
67. Cremolini C et al. *Annals Oncol* 2017; 28: 3009–3014.
68. Pietrantonio F et al. *Annals Oncol* 2018; 29: 1394–1401.
69. Gandhi L et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078.
70. Hellman MD et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 2093–2104.
71. Mok TSK et al. *Lancet* 2019; 393: 1819–1830.
72. Sandler A et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
73. Scagliotti GV et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
74. Sabari JK et al. *J Clin Oncol* 2018; 36: 9034.
75. Offin M et al. *JCO Precis Oncol* 2019 May 16 [epub ahead of print].
76. Tufman A et al, *J Clin Oncol* 2018; 36(suppl 15): e21071.
77. Mazieres J et al. *Ann Oncol* 2019; 30: 1321–1328.
78. Hoefflin R et al. *JCO Precision Oncology* 2018; 2: 1–16.
79. https://www.roche.de/pharma/forschung/krebsimmuntherapie/neuer_navigationspunkt_interview-krebsimmuntherapie-2018.html (Zugriff: 17.09.2020).
80. Lindeman N. *USCAP 2017. Session Special Course Clinical Application of Next Generation Sequencing.*
81. Schumacher TN, Schreiber RD. *Science* 2015; 348 (6230): 69–74.
82. Kim JM, Chen DS. *Ann Oncol* 2016; 27 (8): 1492–1504.
83. Liontos M et al. *Ann Transl Med* 2016; 4 (14): 264.
84. Sharma P, Allison JP. *Science* 2015; 348 (6230): 56–61.
85. Giannakis M et al. *Cell Rep* 2016; 15: 857–865.
86. Chalmers ZR et al. *Genome Medicine* 2017; 9: 34.
87. Martin et al. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (21):5 107–113.
88. Zhang L. *J Mol Diagn* 2008; 10 (4): 301–307.
89. Middleton G et al. *ESMO 2017, Educational Session – Molecular targeted therapy of advanced colorectal cancer.*
90. Dudley JC et al. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 813–820.
91. Guo C et al. *Adv Cancer Res* 2013; 119: 421–475.
92. Guo Y et al. *Front Immunol* 2018; 9: 1499.
93. Grabbe S et al. *Nanomedicine (Lond)* 2016; 11: 2723–2734.
94. Kreiter S et al. *Nature* 2015; 520: 692–696.
95. Sahin U et al. *Nature* 2017; 547: 222–226.
96. Aurisicchio L et al. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 86.
97. Roche/BioNTech. Data on file.
98. Fu J et al. *Cancer Res* 2014; 74: 4042–4052.
99. Grenier JM et al. *Front Immunol* 2018; 9: 619.
100. Karaki S et al. *Vaccines* 2016; 4: 37.

Alecensa® 150 mg Hartkapseln

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Nebenwirkungen an die Roche Pharma AG (grenzach.drug_safety@roche.com oder Fax +49 7624/14-3183) oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de oder Fax: +49 228/207-5207).

Wirkstoff: Alectinib. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält Alectinibhydrochlorid entsprechend 150 mg Alectinib. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Carmellose-Calcium. Kapselhülle: Hypromellose, Carrageen, Kaliumchlorid, Titandioxid (E171), Maisstärke, Carnaubawachs. Drucktinte: Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Carnaubawachs, weißer Schellack, Glycerolmonooleat. **Anwendungsgebiete:** Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer, NSCLC*) bei erwachsenen Patienten. Alecensa wird als Monotherapie angewendet zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC bei erwachsenen Patienten, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Alectinib oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Anämie (einschl. erniedrigtem Hämoglobin), Obstipation, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, erhöhtes Bilirubin (einschl. erhöhtes Bilirubin im Blut, Hyperbilirubinämie, erhöhtes konjugiertes Bilirubin), erhöhte AST, erhöhte ALT, Ausschlag (einschl. makulopapulöser Ausschlag, akneiforme Dermatitis, Erythem, generalisierter Ausschlag, papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, makulärer Ausschlag, exfoliativer Ausschlag), Myalgie (einschl. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems), erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut, Ödeme (einschl. peripheres Ödem, generalisiertes Ödem, Ödem des Augenlids, periorbitales Ödem, Gesichtsoedem, lokales Ödem), Gewichtszunahme, Dysgeusie (einschl. Hypogeusie), Sehstörungen (einschl. Verschwommensehen, Sehverschlechterung, Mouches volantes, verringerte Sehschärfe, Asthenopie, Diplopie), Bradykardie (einschl. Sinusbradykardie), Stomatitis (einschl. Mundulzerationen), erhöhte alkalische Phosphatase, Lichtempfindlichkeit, erhöhtes Kreatinin im Blut, akute Nierenschädigung, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, arzneimittelbedingte Leberschädigung. **Warnhinweis:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. 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

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

Wirkstoff: Bevacizumab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Bevacizumab 25 mg/ml enthält 100 mg/400 mg Bevacizumab in 4 ml/16 ml. Sonstige Bestandteile: 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 epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien IIIB, IIC 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 Erythrodyästhesie-Syndrom, Fisteln, Muskelschwäche, Rückenschmerzen, Schmerzen im Becken, Lethargie, nekrotisierende Faszitis, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, hypertensive Enzephalopathie, renale thrombotische Mikroangiopathie, Aneurysmen und Arterien dissectionen, pulmonale Hypertonie, Perforation der Nasenscheidewand, Magen-Darm-Ulzera, Gallenblasenperforation, Kiefernekrose, nicht-mandibuläre Osteonekrose, fetale Anomalien. Veränderungen der Laborwerte: Hyperglykämie, erniedrigter Hämoglobinwert, Hypokaliämie, Hyponatriämie, reduzierte Leukozytenzahl, erhöhte International Normalised Ratio (INR), erhöhter Serumkreatininspiegel sowohl mit als auch ohne Proteinurie. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: September 2019.

Cotellic® 20 mg Filmtabletten.

Wirkstoff: Cobimetinib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält Cobimetinibhemifumarat, entsprechend 20 mg Cobimetinib. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Poly(vinylalkohol), Titandioxid, Macrogol und Talkum. **Anwendungsgebiet:** Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Anämie, seröse Retinopathie (einschl. Chorioretinopathie u. Netzhautablösung), verschwommenes Sehen, Bluthochdruck, Blutungen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Lichtempfindlichkeit (Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Sonnenbrand, Solar dermatitis, aktinische Elastose), Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Akne-ähnlicher Ausschlag, Hyperkeratose, Pyrexie, Schüttelfrost, Anstieg der CPK, Anstieg der ALT/AST, Anstieg der γ -GT, Anstieg der ALP, Basalzellkarzinom, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Dehydration, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, Hyperglykämie, Sehschwäche, Pneumonitis, verminderte Auswurfaktion, erhöhter Bilirubinwert im Blut, Rhabdomyolyse. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juni 2020

Erivedge® 150 mg Hartkapseln.

Wirkstoff: Vismodegib. **Zusammensetzung:** 1 Hartkapsel enthält 150 mg Vismodegib. Sonstige Bestandteile: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Povidon (K29/32), Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz (Typ A), Talkum, Magnesiumstearat, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), Gelatine, Schellack. **Anwendungsgebiete:** Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom und bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation od. Strahlentherapie nicht geeignet ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Vismodegib od. einen der sonstigen Bestandteile, schwangere od. stillende Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm halten, gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut. **Nebenwirkungen:** Risiko für durch Vismodegib verursachten embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler. Verminderter Appetit, Dysgeusie, Ageusie, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Dyspepsie, Alopezie, Pruritus, Ausschlag, Muskelspasmen, Arthralgie, Schmerzen in den Gliedmaßen, Amenorrhö, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schmerzen, Dehydratation, Hypogeusie, Oberbauchschmerzen, Bauchschmerzen, Anstieg der Leberenzyme, Madarosis, anormales Haarwachstum, Rückenschmerzen, Brustmuskelschmerzen, Myalgie, Leistenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut, Asthenie, arzneimittelbedingter Leberschaden, Stevens-Johnson-Syndrom(SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), vorzeitiger Epiphysenschluss, frühzeitige Pubertät. **Warnhinweise:** Risiko für schwere Geburtsfehler. Nicht während der Schwangerschaft od. Stillzeit einnehmen. Halten Sie sich an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm. 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: November 2019.

Gazyvaro® 1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Obinutuzumab. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechfl. mit 40 ml enthält 1.000 mg Obinutuzumab, entspr. 25 mg/ml vor Verdünnung. Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Chronische lymphatische Leukämie (CLL):* Gazyvaro in Kombination mit Chlorambucil wird bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet, die aufgrund von Begleiterkrankungen für eine Therapie mit einer vollständigen Dosis von Fludarabin nicht geeignet sind. *Follikuläres Lymphom (FL):* Gazyvaro in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie bei Patienten mit einem Therapieansprechen, wird angewendet bei Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem follikulärem Lymphom (FL). Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab od. einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben od. während bzw. bis zu 6 Mon. nach der Behandlung progredient wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestand. des Arzneimittels. **Nebenwirkungen:** Infektionen d. oberen Atemwege, Sinusitis, Harnwegsinfektionen, Pneumonie, Herpes Zoster, Nasopharyngitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Husten, Diarrhoe, Obstipation, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Fieber, Asthenie, Fatigue, infusionsbedingte Reaktionen (IRR), oraler Herpes simplex, Rhinitis, Pharyngitis, Infektion d. Lunge, Influenza, Plattenepithelkarzinom der Haut, Basalzellkarzinom, febrile Neutropenie, Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Depression, Angstgefühl, Vorhofflimmern, Hypertonie, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, oropharyngeale Schmerzen, Dyspepsie, Hämorrhoiden, Ekzeme, muskuloskeletale Thoraxschmerzen, Knochenschmerzen, Dysurie, Harninkontinenz, Thoraxschmerzen, reduzierte Leukozytenzahl, reduzierte Neutrophilenzahl, Gewichtszunahme. *Erhaltungstherapie beim Rituximab-refraktären FL:* Husten, Neutropenie, Infektionen d. oberen Atemwege, Sinusitis, Diarrhoe, Bronchitis, Übelkeit, Fatigue, infusionsbedingte Reaktionen (IRR), Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Fieber, Arthralgie, Erbrechen, Rash, Pneumonie, Dyspnoe, Schmerzen in den Extremitäten, febrile Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Sepsis. *Zusätzl. aus klinischen Studienerfahrungen:* Progressive multifokale Leukoencephalopathie, Hepatitis-B-Reaktivierung, gastrointestinale Perforation, Verschlimmerung vorbestehender Herzerkrankungen, auffällige Laborwerte. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Februar 2020.

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

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

- Die Gabe von **Herceptin** während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus. Zur Anwendung von **Herceptin** bei Schwangeren liegen nur limitierte Daten vor und es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass die Anwendung von **Herceptin** während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher ist.
- Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.
- Nach der Markteinführung sind bei schwangeren Frauen, die mit **Herceptin** behandelt wurden, in Zusammenhang mit Oligohydramnien Fälle von Wachstumsstörungen der Niere und/oder Nierenfunktionsstörungen beim Fötus berichtet worden, von denen manche mit tödlich verlaufender pulmonaler Hypoplasie des Fötus einhergingen.
- Führen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit **Herceptin** einen Schwangerschaftstest durch. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit **Herceptin** und für mindestens 7 Monate nach dem Ende der Behandlung, eine effiziente Kontrazeption durchzuführen.
- Wenn eine Frau während der Behandlung mit **Herceptin** oder in den 7 Monaten danach schwanger wird, sollte eine engmaschige Überwachung – möglichst durch ein multidisziplinäres Team und insbesondere auf das mögliche Auftreten einer Oligohydramnie – erfolgen.
- Es ist nicht bekannt, ob **Herceptin** beim Menschen in die Milch übertritt. Da menschliches IgG1 jedoch in die Milch abgegeben wird und das Gefährdungspotenzial für den Säugling nicht bekannt ist, sollten Frauen während einer Therapie mit **Herceptin** und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.
- **Perjeta** sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Zur Anwendung von **Perjeta** bei Schwangeren liegen limitierte Daten vor und es konnte noch nicht nachgewiesen werden, dass die Anwendung von **Perjeta** während der Schwangerschaft und Stillzeit sicher ist.
- Führen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit **Perjeta** einen Schwangerschaftstest durch. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während sie **Perjeta** erhalten und in den 6 Monaten nach der letzten Anwendung von **Perjeta** eine effiziente Kontrazeption 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 -Trehalosedihydrat, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete:** **Metastasierter Brustkrebs:** Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs indiziert: 1) als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet; 2) in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist; 3) in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben; 4) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden. **Brustkrebs im Frühstadium:** Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium indiziert: 1) nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend); 2) nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel; 3) in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin; 4) in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde. **Metastasiertes Magenkarzinom:** Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab, Mausproteine oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Ruhedyspnoe, die durch Komplikationen der fortgeschrittenen Krebserkrankung verursacht wird oder die eine unterstützende Sauerstofftherapie benötigt. **Nebenwirkungen:** Infektion, Nasopharyngitis, febrile Neutropenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytenzahl erniedrigt/Leukopenie, Thrombozytopenie, Gewicht erniedrigt/Gewichtsverlust, Anorexie, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörung, Konjunktivitis, verstärkte Tränensekretion, Blutdruck erniedrigt oder erhöht, Herzschläge unregelmäßig, Palpitationen, Herzflattern, Auswurfaktion vermindert, Hitzegefühl, Giemen (pfeifendes Atemgeräusch), 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, Herpes zoster, Influenza, Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Erysipel, Cellulitis, Pharyngitis, Überempfindlichkeit, Angst, Depression, Denkstörungen, periphere Neuropathie, erhöhter Muskeltonus, Somnolenz, Ataxie, trockenes Auge, Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Hypotonie, Vasodilatation, Pneumonie, Asthma, Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschmerz der Leber, Akne, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Nackenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Nierenerkrankung, Brustentzündung/Mastitis, Unwohlsein, Ödeme, Prellung, Sepsis, Taubheit, Perikarderguss, Urtikaria, Parese, Pneumonitis, Ikterus, Progression der malignen Tumorerkrankung bzw. Tumorerkrankung, Hypoprothrombinämie, Immunthrombozytopenie, 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 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.

Herceptin® 600 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche

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

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

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 Chemotherapieprogramme 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, Palpitationen, Herzflattern, Auswurf fraktioniert, 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 Erythrodysesthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Arthralgie, Muskelspannung, Myalgie, Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Grippe-ähnliche Symptome, infusionsbedingte Reaktion, Schmerzen, Fieber, Schleimhautentzündung, peripheres Ödem, neutropenische Sepsis, Zystitis, Herpes zoster, Influenza, Sinusitis, Hautinfektion, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Erysipel, Cellulitis, Pharyngitis, Überempfindlichkeit, Angst, Depression, Denkstörungen, periphere Neuropathie, erhöhter Muskeltonus, Somnolenz, Ataxie, trockenes Auge, Herzinsuffizienz (kongestiv), supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Kardiomyopathie, Hypotonie, Vasodilatation, Pneumonie, Asthma, Lungenerkrankung, Pleuraerguss, Hämorrhoiden, Mundtrockenheit, hepatozelluläre Verletzung, Hepatitis, Druckschmerz der Leber, Akne, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrose, makulopapulöse Ausschlag, Pruritus, Onychoklasie, Dermatitis, Arthritis, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, 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, Lebersversagen, 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.

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

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

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

Wirkstoff: Trastuzumab Emtansin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 100 mg bzw. 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, Sucrose, Polysorbat 20. **Anwendungsgebiete:** **Brustkrebs im Frühstadium:** Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine invasive Resttumorkrankung 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 Erythrodyssäthesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Urtikaria, peripheres Ödem, Schüttelfrost, infusionsbedingte Reaktionen, Pneumonitis (ILD), Hepatotoxizität, Lebersversagen, 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.

Bezeichnung des Arzneimittels: MabThera® 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Rituximab. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. enthält: 100 mg/10 ml bzw. 500 mg/50 ml Rituximab. Sonst. Bestandteile: Natriumcitrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injekt.-zwecke. Dieses Arzneimittel enthält Natrium. Packungsbeilage beachten. **Anwendungsgebiete:** *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, diffusem großzelligen 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 diffusem 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, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, infusionsbedingte Infusionen, Agioödem, 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, Erkältungsserscheinungen, 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, interstitielle Lungenerkrankung, PML, vorübergehender Anstieg der IgM-Serumspiegel, Tumorlysesyndrom, Zytokin-Freisetzungssyndrom, 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, Hörverlust, 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.

Bez. des Arzneimittels: MabThera® 1.400 mg Lösung zur subkutanen Injektion

Wirkstoff: Rituximab, ein gentechn. hergest. monoklon. chimärer Antikörper der Klasse IgG. **Zusammensetzung:** Jede Durchstechfl. MabThera enthält: 1.400 mg Rituximab. Sonst. Bestandteile: Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, α , α -Trehalose-Dihydrat, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** MabThera ist in Komb. mit einer Chemother. für die Erstbehandl. erwachsener Pat. mit follikulärem Lymphom (FL) im Stadium III-IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungsther. ist bei Pat. mit FL angezeigt, die auf eine Induktionsther. angesprochen haben. MabThera ist für die Behandl. von erwachsenen Pat. mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Komb. mit einer CHOP-Chemother. angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichk. gg. den Wirkstoff, gg. Mausproteine, Hyaluronidase od. einen der sonst. Bestand. des Arzneimittels. Aktive, schwere Infekt., stark geschwächte Immunabwehr. **Nebenwirkungen:** Lokale NW einschl. Schmerzen an der Infus.-stelle; sofort den Arzt informieren bei Anzeichen einer Infektion, wie Fieber, Husten, Halsschmerzen, brennende Schmerzen beim Wasserlassen, allgemeines Unwohlsein od. Gedächtnisverlust, Denkschwierigkeiten oder Schwierigkeiten beim Gehen, Sehverlust (möglicherweise sehr seltene schwerwiegende progressive multifokale Leukoenzephalopathie [PML]). *Sehr häufig:* bakterielle oder virale Infektionen, Entzündung der Bronchien (Bronchitis), geringe Anzahl an weißen Blutkörperchen (mit od. ohne Fieber) od. Blutplättchen, Übelkeit, Alopezie, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, verminderte Immunabwehr. *Häufig:* Sepsis, Lungenentzündung, Herpes, Erkältungen, Infektion der Bronchien, Pilzinfektionen, Infektionen unbekannter Ursprungs, Sinusitis, Hepatitis B, Anämie, Panzytopenie, Überempfindlichkeit, hohe Blutzuckerwerte, Gewichtsverlust, Schwellungen im Gesicht u. am Körper, erhöhte LDH Werte, erniedrigte Serumkalziumwerte, Parästhesie, Unruhe, Einschlafschwierigkeiten, Vasodilatation, Schwindel, Angstgefühle, erhöhte Tränenbildung, Störung der Tränensekretion und -bildung, Konjunktivitis, Ohrgeräusche u. -schmerzen, Herzinfarkt, unregelmäßige od. erhöhte Herzfrequenz, Hypertonie, Hypotonie einschl. orthostatische, Bronchospasmus, Entzündung/Reizung der Lungen/Nasennebenhöhlen od. im Rachen, Atemnot, laufende Nase, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Reizung u./od. Geschwürbildung in Rachen u. Mund, Schluckbeschwerden, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Essstörungen, Nesselsucht, verstärktes Schwitzen, Nachtschweiß, Myalgie, Gelenk-, Muskel-, Rücken- und Nackenschmerzen, Tumorschmerzen, allgemeines Unwohlsein od. Unbehagen od. Müdigkeit, Zittern, Anzeichen einer Grippe, Multiorganversagen. *Gelegentlich:* Gerinnungsstörungen, aplastische hämolytische Anämie, geschwollene/vergrößerte Lymphknoten, düstere Gemütslage, Depression, Nervosität, Störung der Geschmacksempfindung, Angina pectoris, Asthma, Sauerstoffmangel, Vergrößerung des Bauchraums. *Sehr selten:* erhöhte IgM-Antikörperspiegel, Störungen der Blutchemie, verursacht durch den Abbau absterbender Krebszellen, periphere Neuropathie, Gesichtslähmung, Herzinsuffizienz, Gefäßentzündungen auch mit Hautveränderungen, Atemversagen, Darmwandperforation, schwere, potenziell lebensbedrohliche Hauterkrankungen mit Blasenbildung, Nierenversagen, schwerer Sehverlust. *Nicht bekannt:* verzögerte Verminderung der weißen Blutzellen, infusionsbedingte sofortige Abnahme der Blutplättchen (auch mit tödlichem Verlauf), Hörverlust, Verlust anderer Sinne. Veränderungen von Laborwerten. **Dosierung:** Vor Behandlungsbeginn mit MabThera SC muss eine vollständige MabThera i.v. Dosis verabreicht worden sein. MabThera SC nicht intravenös anwenden! Subkutane Fixdosis von 1.400 mg, unabhängig von der Körperoberfl. (KOF). *Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom:* Kombinationsther.: 1. Zyklus i.v. MabThera (375 mg/m² KOF), darauffolgende Zyklen MabThera SC (1.400 mg/Zyklus); über bis zu 8 Zyklen, Erhaltungsther.: *Nicht vorbehandeltes FL:* 1.400 mg einmal alle 2 Monate, bis zum Fortschreiten der Krankheit, maximal 2 Jahre. *Rezidivierendes/refraktäres FL:* 1.400 mg einmal alle 3 Monate bis zum Fortschreiten der Krankheit, maximal 2 Jahre. *Diffuses großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom:* in Komb. mit CHOP, 1. Zyklus mit i.v. MabThera (375 mg/m² KOF), dann MabThera SC (1.400 mg/Zyklus) insgesamt über acht Zyklen. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, 79630 Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: März 2018.

Polivy® 140 mg Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

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

Wirkstoff: Polatuzumab Vedotin. **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche zur Einmalanwendung enthält 140 mg Polatuzumab Vedotin. Nach der Rekonstitution enthält jeder ml 20 mg Polatuzumab Vedotin. Sonstige Bestandteile: Bernsteinsäure, Natriumhydroxid, Sacrose, Polysorbat 20 (E 432). **Anwendungsgebiet(e):** Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus groß-zelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Polatuzumab Vedotin oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Aktive schwere Infektionen. **Nebenwirkungen:** Pneumonie, Herpesvirus-Infektion, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypalbuminämie, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Juckreiz, Fatigue, Fieber, Asthenie, Schüttelfrost, Gewichtsverlust, infusionsbedingte Reaktionen, Sepsis, Cytomegalovirus-Infektion, Panzytopenie, Gangstörungen, Parästhesie, Hypoästhesie, verschwommen Sehen, Pneumonitis, Arthralgie, erhöhte Transaminasewerte, erhöhte Lipasewerte, Hypophosphatämie. **Warnhinweise:** Zytotoxisch, nicht schütteln. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Dezember 2019.

Rozlytrek® 100mg/200 mg Hartkapseln

▼ 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: Entrectinib. **Zusammensetzung:** 100 mg Hartkapsel: 1 Hartkapsel enthält 100 mg Entrectinib. 200 mg Hartkapsel: 1 Hartkapsel enthält 200 mg Entrectinib. Sonstige Bestandteile: *Kapselinhalt:* Lactose (65 mg/100 mg Hartkapsel resp. 130 mg/200 mg Hartkapsel), Weinsäure (Ph.Eur.), Hypromellose, Crospovidon (Typ B), mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. *Kapselhülle:* Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172-100 mg Hartkapsel), Gelborange S (E 110-0,6 mg/200 mg Hartkapsel). *Drucktinte:* Schellack, Propylenglycol, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132). **Anwendungsgebiet(e):** Rozlytrek als Monotherapie wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit soliden Tumoren mit neurotroper Tyrosinrezeptorkinase (*NTRK*)-Genfusion angewendet, • bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt, und • die bisher keinen *NTRK*-Inhibitor erhalten haben • für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Rozlytrek als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit *ROS1*-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit *ROS1*-Inhibitoren erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Entrectinib oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten:** Lungeninfektion, Harnwegsinfektion, Anämie, Neutropenie, Gewichtszunahme, verminderter Appetit, Dysgeusie, Schwindel, Dysästhesie, kognitive Störungen, Kopfschmerzen, periphere sensorische Neuropathie, Ataxie, Schlafstörungen, verschwommenes Sehen, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Obstipation, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Dysphagie, erhöhte AST/ALT, Ausschlag, Myalgie, Arthralgie, Muskelschwäche, erhöhtes Kreatinin im Blut, Harnretention, Fatigue, Ödem, Schmerzen, Fieber, Hyperurikämie, Dehydratation, affektive Störungen, Synkope, kongestive Herzinsuffizienz, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Pleuraerguss, Photosensitivitätsreaktion, Frakturen, Tumorlysesyndrom. **Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten (*gem. Fachinformation gesondert für Jugendliche ausgewiesen):** Harnwegsinfektion, Lungeninfektion, Anämie, Neutropenie, Gewichtszunahme, verminderter Appetit, Dehydratation, Kopfschmerzen, Dysgeusie, affektive Störungen, Ataxie, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, periphere sensorische Neuropathie, Dysästhesie*, kognitive Störungen*, Synkope*, verschwommenes Sehen*, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Pleuraerguss, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Diarrhö, erhöhte AST/ALT, Ausschlag, Frakturen, Arthralgie*, Myalgie*, Muskelschwäche, erhöhtes Kreatinin im Blut, Harnretention, Fatigue, Schmerzen, Fieber, Ödem. Verschreibungspflichtig. **Warnhinweise:** Enthält Lactose-Monohydrat. 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.

Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten.

Wirkstoff: Erlotinib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält: Wirkstoff: 25 mg/100 mg/150 mg Erlotinib (als Erlotinibhydrochlorid). Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose (E 460), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), Hypromellose (E 463), Titandioxid (E 171), Macrogol (400), Hypromellose (E 464). **Anwendungsgebiete:** *Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):* Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat (ohne aktivierende EGFR-Mutationen: wenn andere Therapieoptionen als ungeeignet erachtet werden). Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden. *Pankreaskarzinom:* Tarceva in Kombination mit Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angezeigt. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnte ein Überlebensvorteil nicht gezeigt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Erlotinib oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Schwere Infektionen (mit od. ohne Neutropenie, einschl. Pneumonie, Sepsis, Zellulitis), Anorexie, Keratokonjunktivitis sicca, Konjunktivitis, Dyspnoe, Husten, Diarrhö (kann zu Dehydrierung, Hypokaliämie und Nierenversagen führen, einschließlich Todesfälle), Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis, Abdominalschmerz, Ausschlag/Rash (beinhaltet akneiforme Dermatitis), Pruritus, trockene Haut, Ermüdung, Gewichtsabnahme, Depression, Neuropathie, Kopfschmerzen, Dyspepsie, Flatulenz, Alopezie, Fieber, Rigor, veränderte Leberfunktionswerte (einschl. erhöhte Alaninaminotransferase [ALT]- und Aspartataminotransferase [AST]-Spiegel, sowie erhöhtes Bilirubin), Keratitis, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen (einschl. Todesfälle), Paronychie, Follikulitis, Akne, Hautrisse, Niereninsuffizienz, Veränderungen der Wimpern (einschließlich einwachsender Wimpern, übermäßiges Wachstum und Verdickung der Wimpern), interstitielle Lungenerkrankungen/ILD (einschl. Todesfälle), Magen-Darm-Perforationen (einschl. Todesfälle), Hirsutismus, Veränderungen der Augenbrauen, brüchige und sich ablösende Fingernägel, milde Hautreaktionen wie Hyperpigmentierung, Nephritis, Proteinurie, Leberversagen (einschl. Todesfälle), palmarplantares Erythrodyästhesie-Syndrom (Hand-Fuß-Syndrom), Hornhautgeschwüre/-perforationen des Auges, Uveitis, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse (einschl. Todesfälle), Appetitverlust, Reizung der Mundschleimhaut, Magenschmerzen, Juckreiz, Müdigkeit, erhöhter Muskeltonus, Entzündliche Reaktionen um den Fingernagel, Infektionen des Haarfollikels, Übermäßige Körper- und Gesichtsbehaarung. **Warnhinweise:** Enthält Lactose-Monohydrat. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: April 2018.

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. **Zus.: 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. Bestandt.: L-Histidin, Essigsäure 99 %, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injekt.-zwecke. **Anwendungsgebiete:** **Urothelkarzinom (UC):** Tecentriq als Monother. 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-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. metastasierten Erkrank. erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempf.-keit gg. Atezolizumab od. e. d. o. g. sonst. Bestandt. **Nebenw.: 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, Hyperthyreose, 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, Hyperthyreose, 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

Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Vemurafenib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 240 mg Vemurafenib (als Kopräzipitat von Vemurafenib und Hypromelloseacetatsuccinat). Sonstige Bestandteile: Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Hyprollose, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff od. einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Plattenepithelkarzinom der Haut, Keratoakanthom, seborrhoische Keratose, Hautpapillom, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindelgefühl, Husten, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, aktinische Keratose, Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Pruritus, Hyperkeratose, Erythem, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Alopezie, trockene Haut, Sonnenbrand, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen des Bewegungsapparates, Rückenschmerzen, Abgeschlagenheit, Pyrexie, periphere Ödeme, Asthenie, Follikulitis, Basalzellkarzinom, neue primäre Melanome, Neutropenie, Lähmung des Nervus facialis, periphere Neuropathie, Uveitis, Vaskulitis, papulöser Ausschlag, Pannikulitis (einschließl. Erythema nodosum), Keratosis pilaris, Arthritis, Anstieg der ALT, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg der AST, Anstieg des Bilirubins, γ -GT-Anstieg, Gewichtsabnahme, QT-Verlängerung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Potenzierung von Strahlenschäden, nicht-cuSCC, retinaler Venenverschluss, Iridozyklitis, Pankreatitis, Leberschaden, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Fibromatose der Plantarfaszie (Morbus Ledderhose), Dupuytren-Kontraktur, chronische myelomonozytäre Leukämie, Adenokarzinom des Pankreas, Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, akute interstitielle Nephritis, akute tubuläre Nekrose, Sarkoidose. Verschreibungspflichtig. **Hinweise der Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, DE. Weitere Informationen auf Anfrage erhältlich. Vertreter in Deutschland: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen. Stand der Information: Juni 2018.

Roche Pharma AG
Hämatologie/Onkologie
79630 Grenzach-Wyhlen

© 2020. Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt.

www.roche.de