

WEB seminar kompakt

Zusammenfassung eines Webinars vom 2. Februar 2022

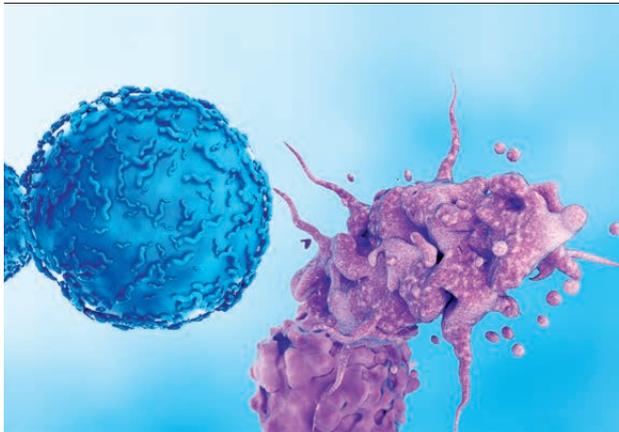
Das Video zum WEBseminar finden Sie unter: <https://www.medmedia.at/pembro-lenva>

Pembrolizumab & Lenvatinib



Nebenwirkungsmanagement in der Praxis

Mit der Kombinationstherapie aus Anti-PD1-Antikörper + Tyrosinkinase-Inhibitor eröffnen sich neue Möglichkeiten in der Behandlung des Endometrium- und Nierenzellkarzinoms. Das Wissen um die Nebenwirkungen und deren Management ist unerlässlich für den Erhalt der Patientencompliance und damit für den Therapieerfolg, erklären Experten im Rahmen einer Fortbildungsveranstaltung.



Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib erlaubt bislang ungesehene Ansprechraten beim Endometriumkarzinom (EC) und Nierenzellkarzinom (RCC). Ein wichtiges Thema dieses neuen Therapiekonzepts sind auch die potentiellen Nebenwirkungen, betonen Priv.-Doz. Dr. Renate Pichler, PhD (RCC) von der Universitätsklinik für Urologie und Univ.-Prof. Dr. Christian Marth (EC) von der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, beide Medizinische Universität Innsbruck. Der folgende Text basiert auf einer Diskussion beider Experten mit Beantwortung von Fragen aus dem Publikum und bietet einen Überblick über Management in der täglichen klinischen Praxis, Dosierung und Patientencompliance*.

1. Mit welcher Startdosis ist zu beginnen?

Priv.-Doz. Dr. Renate Pichler (RCC): In der entsprechenden Zulassungsstudie Keynote 581 erhielten Patienten die volle Dosis, das heißt Lenvatinib in einer Tagesdosis von 20 mg; bei Toxizität war die Dosisreduktion im Rahmen eines engmaschigen Monitorings auf 14, 10 oder 8 mg möglich.

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth (EC): In der Keynote 775 hatten rund 38 % der Patienten im Behandlungsarm eine Grad-3-Hypertonie, daraus wurde von manchen gefolgert, lieber mit einer geringeren Dosierung zu beginnen – dafür ist die Evidenz aber zu gering! Meiner Meinung nach sollten wir den Studienprotokollen folgen, denn damit haben wir schließlich die guten Ergebnisse erzielt. Für einen Beginn mit reduzierter Dosis liegt zwar eine gewisse Evidenz vor, diese Untersuchungen haben aber nicht die Qualität der Phase-III-Studien, die mit der Maximaldosis eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt haben. Daher: Lenvatinib bitte in der Standarddosierung von 20 mg beginnen, nur so wird die Möglichkeit des maximalen Erfolgs gewahrt. Bei Nebenwirkungen mit Grad 3/4 ist eine Reduktion gut möglich, ►



Doz. Dr. Renate Pichler, PhD, FEBU

Lt. OÄ an der Universitätsklinik für Urologie,
Medizinische Universität Innsbruck



Univ.-Prof. Dr. Christian Marth

Direktor der Univ.-Klinik für Gynäkologie
und Geburtshilfe, Medizinische Universität Innsbruck

aber es gibt doch einen hohen Anteil an Patientinnen, die ohne Reduktion durch die Behandlung kommen. Pembrolizumab wird ohnehin nicht reduziert, wenn überhaupt, werden die Abstände verlängert.

2. Unterscheiden sich die Toxizitäten zwischen Endometrium- und Nierenzellkarzinom? Wie sind diese zu managen?

RP (RCC): Die Toxizitäten variieren von den Graden und Häufigkeiten her sicher ein wenig, aber die häufigsten sind bei beiden Karzinomen relativ ähnlich: Hypertonie, Hyperthyreose, gastrointestinale Nebenwirkungen und bei RCC auch die Proteinurie. Mein Tipp ist daher, beim Monitoring der RCC-Patienten auch an Harnanalysen zu denken. Zur Frage, ob bestimmte Nebenwirkungen mit dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) oder mit der Immuntherapie assoziiert sind: Lenvatinib hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 28 Stunden, bei Pausierung ist daher nach relativ kurzer Zeit klar, ob sich die Nebenwirkung verbessert hat oder nicht. Tritt keine Verbesserung oder sogar ein Progress auf, ist die Nebenwirkung auf die Immuntherapie zurückzuführen und dementsprechend zu pausieren.

CM (EC): Die Kinetik der Nebenwirkungen ist sehr unterschiedlich: Eine Hypertonie tritt als erstes auf, im Median bereits nach 3 Wochen (1). Wir empfehlen daher für die ersten Wochen täglich den Blutdruck zu messen, und geben Patienten ein Rezept für eine antihypertensive Medikation mit. Bemerkt der Patient bei zwei oder drei Messungen erhöhte Werte – das kann auch häufig Samstagabend passieren – kann er bereits vor Entwicklung einer Krise mit der Eigetherapie beginnen und muss nicht bis zum nächsten Termin am Dienstag warten.

Sehr wichtig ist auch die Diarrhö, bei Bedarf ist großzügig mit Loperamid einzusteigen. Hier lautet eine häufige Frage, ob es sich um eine TKI-induzierte Diarrhö oder eine Colitis aufgrund der Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor handelt. Differentialdiagnostisch können Entzündungsparameter hilfreich sein: positives Calprotectin und CRP verweisen eher auf eine Colitis, negative Befunde eher auf die TKI-induzierte Diarrhö. Bei Verdacht auf Colitis ist großzügig eine Koloskopie durchzuführen und eine antiinflammatorische Therapie einzuleiten. Die anderen Nebenwirkungen treten deutlich später auf, so ab neun, zehn Monaten. Zu überwachen sind auch die klassischen Schilddrüsenstörungen unter Immuntherapie.

Übelkeit und Erbrechen sind übrigens nicht sehr dominierend, normalerweise kommen wir hier mit geringeren Maßnahmen aus. Im Vergleich zur Chemotherapie spielt das emetogene Potential der Kombinationstherapie generell in einer anderen Liga.

3. Wie gehen wir mit Patientenaufklärung um?

RP (RCC): Toxizitäten können und sollen wir nicht unter den Tisch kehren, sie sind eben mit hocheffizienten Therapien verbunden. Ein ausführliches Gespräch ist extrem wichtig, auch zur Aufklärung über mögliche prophylaktische Maßnahmen. Dazu zählen etwa bezüglich der Hypertonie ein internistischer Check-up zu Baseline und in sechsmonatigen Intervallen, zudem sind die Patienten über die Blutdruckkontrolle zu Hause zu instruieren. Ein beruhigender Hinweis für Patienten kann übrigens sein, dass laut Studien zur TKI-Monotherapie ein Auftreten von Hypertonie mit

einem deutlich besseren Ansprechen verbunden sein kann (2). Selten aber sehr gefürchtet sind Stomatitis und Hand-Mund-Fuß-Syndrom, und auch hier ist die Prophylaxe wichtig: Bei Stomatitis Gurgellösungen, Salbeitees, Mundspülungen, bei Hand-Mund-Fuß wird zu Baseline eine Mani- und Pediküre durchgeführt und die Patienten werden über die Notwendigkeit einer regelmäßigen topischen Therapie mit fettreicher Lokalcreme aufgeklärt – so banal es auch klingt.

Von Bedeutung sind zudem die Wundheilungsstörungen, die unbedingt im Rahmen der Aufklärung erwähnt werden müssen. Dies betrifft vor allem Patienten, die vor einer Zahnextraktion oder vor Operationen stehen, da der TKI rechtzeitig prophylaktisch abgesetzt werden sollte – sonst kann es wirklich Monate dauern, bis eigentlich simple Eingriffe abheilen. Eine genaue Regel gibt es nicht, aber je nach Eingriff setzen wir den TKI zwei Wochen vorher ab.

4. Für welche Patienten kommt die Therapie nicht in Frage?

CM (EC): Bei Patientinnen mit schlecht einzustellendem Blutdruck sind wir zurückhaltend mit dieser Kombinationstherapie; zudem sind Indikationen zu beachten, bei denen wir mit Immuncheckpoint-Inhibitoren restriktiv sind, also entzündliche Darmerkrankungen oder Autoimmunprozesse. Bei ausgedehnter Darmchirurgie gibt es für Angiogenese-Inhibitoren gewisse Befürchtungen hinsichtlich möglicher Probleme mit der Heilung, was eine Fistelbildung zur Folge haben kann. Aber insgesamt ist der Anteil der Patientinnen, die exkludiert werden müssen, nicht sehr hoch: Rund 90 % der Patientinnen mit Endometriumkarzinom kommen sehr wohl für die Kombinationstherapie in Frage.

5. Ist die Therapie auch Mismatch-Repair(MMR)-Patientinnen zu verabreichen, obwohl es Alternativen gibt?

CM (EC): In der Studie Keynote 775 waren die Tumore von 15 % der Patientinnen MMR-defizient, 85 % MMR-profizient. In der Realität ist etwa ein Viertel der Endometriumkarzinome mit Rezidiv MMR-defizient, das sind heiße Tumore mit vielen Antigenen, die erfahrungsgemäß auch sehr gut auf die Checkpointinhibitor-Therapie allein ansprechen. Die MMR-Profizienten sprechen sehr viel schlechter auf die Monotherapie an, mit einer Response von nur zehn bis 15 %, für diese Patientinnen brauchen wir die Kombinationstherapie.

Bei den MMR-Defizienten stellt sich die Frage, ob die Checkpointinhibitor-Therapie allein oder in Kombination verabreicht werden sollte. Hinsichtlich der Ansprechraten ist der Unterschied marginal, aber es gibt nur eine gut randomisierte Phase-III-Studie, eben die Keynote 775, die eine Level-I-Evidenz für die Wirksamkeit der Kombination bei allen Tumoren erbracht hat. Für MMR-defiziente Tumore haben wir Phase-I und -II-Studien, keine randomisierten Daten, aber recht vielversprechende Ergebnisse aus der Monotherapie.

Die therapeutische Option ist daher mit der Patientin individuell zu besprechen: ‚Möchten Sie die Kombination mit höherer Toxizität und gleichzeitig dem höchsten Evidenzlevel, oder möchten Sie die deutlich geringeren Nebenwirkungen der Monotherapie und vertrauen auf Studien, dass die Gesamtansprechraten in etwa gleich ist?‘

6. Welche Tests sind vor Therapiestart bei RCC/EC durchzuführen?

RP (RCC): Nachzuweisen ist eine Metastasierung des RCC mit hellzelliger Komponente, das ist die Grundvoraussetzung; und der Patient muss therapienaiv sein, dann kommt er für die Kombinationstherapie in Frage. Bezüglich der Tests hat jede Institution ihre eigenen Standardverfahren. Bei uns wird wie erwähnt ein internistischer Check-up durchgeführt inklusive Blutdruckkontrolle sowie Laboruntersuchungen, die natürlich auch unter der Therapie fortgeführt werden. TKI können hämatotoxisch sein, aber cave: Pausieren Sie die TKI-Therapie nicht zu früh, wenn „nur“ eine leichte Leuko- oder Thrombopenie auftritt. Und auch hier gilt aus RCC-Daten, dass diese Nebenwirkung mit einem besseren onkologischen Ansprechen verbunden ist.

CM (EC): Ähnliches gilt aus internistischer Seite beim EC.

7. Wie treffen Sie die Wahl der Erstlinientherapie beim metastasierten RCC?

RP (RCC): Beim RCC ist es schwierig, da mehrere Kombinationen in der Erstlinie des metastasierten RCC zugelassen sind, und wir haben noch keine prognostischen oder prädiktiven Biomarker, die uns wirklich in eine Richtung lenken könnten. Dementsprechend ist es bis dato eine relativ klinische Entscheidung: Die Kombination ist dann prinzipiell zu wählen, wenn der Patient

fit ist für eine solche Therapie und die hohe viszerale Tumormast und starke Symptomatik eine Therapie mit rascher Response erfordern. Derzeit laufen Studien auf Hochtouren, um Biomarker zu finden, die bei der Patientenstratifizierung helfen könnten.

Fact-box

- ▶ **Die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab und Lenvatinib erlaubt bislang ungesehene Ansprechraten (EC: ORR 31,9 % in der Gesamtpopulation; RCC: ORR 71,0 %) beim Endometriumkarzinom (EC) und Nierenzellkarzinom (RCC).**
- ▶ **Die häufigste Nebenwirkung ist die Hypertonie, die im median innerhalb von drei Wochen für RCC bzw. nach 2 Monaten für EC für alle Grade auftreten kann, sowie Hyperthyreose, gastrointestinale Nebenwirkungen und auch die Proteinurie.**
- ▶ **Prophylaktisch kommen engmaschige Blutdruckkontrollen (auch Selbstkontrollen) sowie Laboruntersuchungen/Harnkontrollen zum Einsatz.**
- ▶ **Patienten sind über die möglichen Nebenwirkungen und die prophylaktischen Maßnahmen umfassend aufzuklären.**

Keynote 581/Clear (3): Randomisierte multizentrische, offene Phase-III-Studie bei Patienten mit fortgeschrittenem RCC. 1069 Patienten wurden randomisiert (1:1:1) einem der folgenden Studienarme zur Behandlung zugeteilt: a) Pembrolizumab 200 mg intravenös alle 3 Wochen für maximal 24 Monate, in Kombination mit Lenvatinib 20 mg zum Einnehmen, einmal/Tag. Lenvatinib konnte länger als 24 Monate verabreicht werden. b) Sunitinib 50 mg zum Einnehmen, einmal/Tag für 4 Wochen mit anschließender 2-wöchiger Behandlungspause. c) Lenvatinib 18mg zum Einnehmen, einmal/Tag in Kombination mit Everolimus 5mg zum Einnehmen, einmal/Tag. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren das OS und das ORR.

Keynote-775/Studie 309 (4): KEYNOTE-775 ist eine multizentrische, offene, aktiv-kontrollierte Studie bei 827 Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die mit mindestens einer Platin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt waren. Zwei Behandlungsarme (randomisiert 1 : 1), stratifiziert nach MMR-Status: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen Lenvatinib 20 mg 1x/Tag ODER nach Maßgabe des Prüfarztes entweder Doxorubicin 60 mg/m² alle 3 Wochen oder Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich über 3 Wochen mit anschließender einwöchiger Pause. Primäre Wirksamkeitseindpunkte: OS und PFS. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte: ORR. KEYNOTE-775 ist eine multizentrische, offene, aktiv-kontrollierte Studie bei 827 Patientinnen mit fortgeschrittenem EC, die mit mindestens einer Platin-haltigen Chemotherapie vorbehandelt waren. Zwei Behandlungsarme (randomisiert 1 : 1), stratifiziert nach MMR-Status: Pembrolizumab 200 mg alle drei Wochen Lenvatinib 20 mg 1x/Tag ODER nach Maßgabe des Prüfarztes entweder Doxorubicin 60 mg/m² alle 3 Wochen oder Paclitaxel 80 mg/m² wöchentlich über 3 Wochen mit anschließender einwöchiger Pause. Primäre Wirksamkeitseindpunkte: OS und PFS. Sekundäre Wirksamkeitseindpunkte: ORR.

REFERENZ: (1) Motzer R et al., Poster presented at: International Kidney Cancer Symposium. November 5–6, 2021 (eingesehen am 01. 06. 2022) **(2)** Gadd M, Pranavan G, Malik L, Association between tyrosine-kinase inhibitor induced hypertension and treatment outcomes in metastatic renal cancer. *Cancer reports* (Hoboken, N.J.) 2020; 3(5):e1275 **(3)** Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y et al., Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(14):1289–300 **(4)** Makker V et al., Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med*; DOI:10.1056/NEJMoa2108330. Veröffentlicht online: 19. Jänner 2022

* Der Text gibt die Meinung der beiden Experten wieder, nicht notwendigerweise jene von MSD und/oder Eisai. MSD bzw. Eisai kann die Anwendung der erwähnten Arzneimittel und Therapien ausschließlich laut aktueller Fachinformation empfehlen. Für eine vollständige Auflistung aller Nebenwirkungen lesen Sie bitte die Fachinformation.

FACHKURZINFORMATIONEN:

Bezeichnung des Arzneimittels: KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat enthält 100 mg Pembrolizumab. Jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“ (PD-1)-Antikörper (IgG4/Kappa-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Fc-Region), welcher mittels rekombinanter DNA-Technologie in Chinesischen-Hamster-Ovarialzellen („CHO-Zellen“) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **Melanom:** KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt. **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC):** KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. **Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL):** KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. **Urothelkarzinom:** KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt. **Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC):** KEYTRUDA ist als Monothe- ▶

rapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1) angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt. **Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC):** KEYTRUDA ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt. **Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC):** KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt. **Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR):** KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt. - nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. **Ösophaguskarzinom:** KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt. **Triple-negative Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC):** KEYTRUDA ist in Kombination mit Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben. **Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC):** KEYTRUDA ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt. **Zervixkarzinom:** Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Ausgewählte besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Bitte beachten Sie die vollständigen Angaben in der aktuellen Fachinformation zu: Rückverfolgbarkeit, Bestimmung des PD-L1-Status, immunvermittelte Nebenwirkungen, immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen, Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation, infusionsbedingte Reaktionen, Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, erkrankungsspezifische Vorsichtsmaßnahmen, von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten und Patientenpass. **Ausgewählte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:** Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten. Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte vermieden werden. Bitte beachten Sie die vollständigen Angaben in der aktuellen Fachinformation. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** **Frauen im gebärfähigen Alter:** Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. **Schwangerschaft:** Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die fetomaternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburatsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab. **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen. **Fertilität:** Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet. **Ausgewählte Nebenwirkungen:** Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) unter Pembrolizumab als Monotherapie: Anämie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Asthenie, Ödeme und Fieber. Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie: Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Geschmacksstörung, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, Alopezie, Pruritus, muskuloskeletale Schmerzen, Myositis, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Asthenie, Fieber, Ödeme, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht. Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Lenvatinib: Harnwegsinfektionen, Anämie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, muskuloskeletale Schmerzen, Myositis, Schmerzen in den Extremitäten, Ermüdung/Fatigue, Asthenie, Ödeme, Fieber, Lipase erhöht, ALT/AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Mittel, PD 1/PDL 1 („Programmed cell death protein 1/death ligand 1“) Inhibitoren. ATC-Code: L01FF02. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Mai 2022. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: LENVIMA 4 mg/10 mg Hartkapseln. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Hartkapsel enthält 4mg/10mg Lenvatinib (als Mesilat). **Sonstige Bestandteile:** *Kapselinhalt:* Calciumcarbonat, Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolöse, Hyprolöse (niedrig substituiert), Talkum; *Kapselhülse:* Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172); *Druckfarbe:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid, Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat. LENVIMA als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). LENVIMA ist in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Deutschland, E-Mail: medinfo_de@eisai.net. **Vertrieb in Österreich:** Eisai GesmbH, 1220 Wien, E-Mail: kontakt_wien@eisai.net. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren. **ATC-Code:** L01EX08. **Stand der Information:** April 2022.

Bezeichnung des Arzneimittels: Kisplyx 4 mg/10 mg Hartkapseln. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Hartkapsel enthält 4mg/10mg Lenvatinib (als Mesilat). **Sonstige Bestandteile:** *Kapselinhalt:* Calciumcarbonat, Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hyprolöse, Hyprolöse (niedrig substituiert), Talkum; *Kapselhülse:* Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172); *Druckfarbe:* Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid, Propylenglycol. **Anwendungsgebiete:** Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC): in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie; in Kombination mit Everolimus nach einer, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten vorangegangenen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Deutschland, E-Mail: medinfo_de@eisai.net. **Vertrieb in Österreich:** Eisai GesmbH, 1220 Wien, E-Mail: kontakt_wien@eisai.net. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren. **ATC-Code:** L01EX08. **Stand der Information:** April 2022.

MSD kann die Verwendung seiner Produkte ausschließlich im Rahmen der Zulassung empfehlen. Vor Verschreibung lesen Sie daher bitte die vollständige FI.
Entgeltliche Einschaltung von Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H & Eisai GesmbH.