

Leitlinien-gestützte Behandlung von rezidiviertem/metastasiertem Gebärmutterhalskrebs



Rechtliche Hinweise und Haftungsausschluss

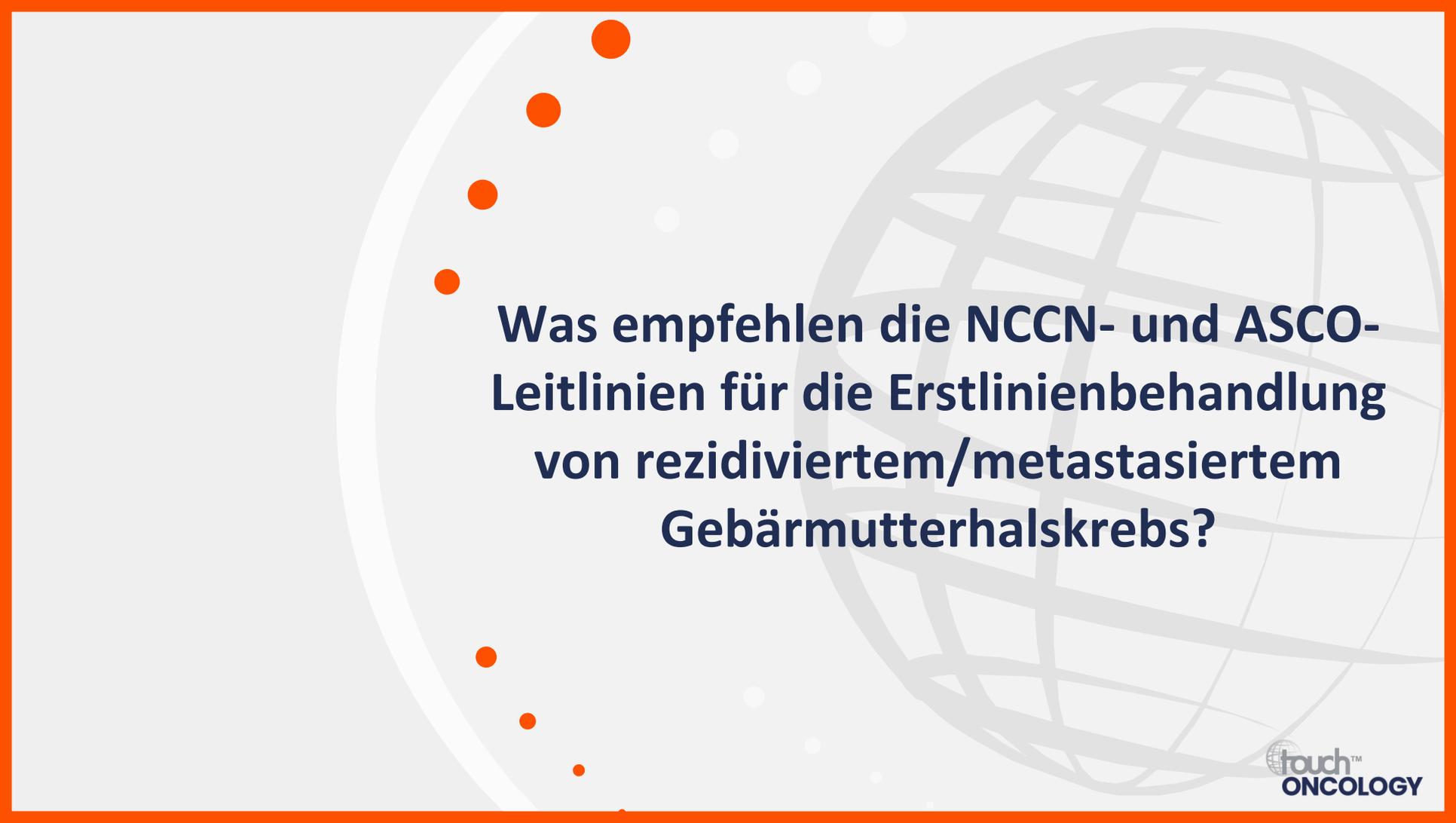
- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnung(en) widerspiegeln*
- *Die präsentierenden Fakultäten wurden von USF Health und touchIME angewiesen, sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegen*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab*

Was empfehlen die US-Leitlinien für die Behandlung von rezidiviertem/metastasiertem Gebärmutterhalskrebs?

Dr. David O'Malley

Abteilungsleiter der Gynäkologischen
Onkologie,
James Comprehensive Cancer Center,
Columbus, Ohio, USA





**Was empfehlen die NCCN- und ASCO-
Leitlinien für die Erstlinienbehandlung
von rezidiviertem/metastasiertem
Gebärmutterhalskrebs?**



NCCN-Leitlinien für R/M Gebärmutterhalskrebs: Systemische Erstlinientherapie

Bevorzugte Therapien

- PD-L1-positive Tumore:
 - Pembrolizumab + Cisplatin/Paclitaxel ± Bevacizumab*
 - Pembrolizumab + Carboplatin/Paclitaxel ± Bevacizumab*
- Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab*
- Carboplatin/Paclitaxel/Bevacizumab*

Andere empfohlene Therapien

- Cisplatin/Paclitaxel
- Carboplatin/Paclitaxel
- Topotecan/Paclitaxel/Bevacizumab
- Topotecan/Paclitaxel
- Cisplatin/Topotecan
- Cisplatin
- Carboplatin

*Ein von der FDA zugelassenes Biosimilar ist ein geeigneter Ersatz für Bevacizumab.

FDA, US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde; NCCN, National Comprehensive Cancer Network;

PD-L1, programmierter Todesligand 1; R/M, rezidivierend/metastasierend.

NCCN. Cervical Cancer. V1.2024 Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (abgerufen am 19. Oktober 2023).

ASCO-Behandlungsrichtlinien für R/M Gebärmutterhalskrebs



Die ASCO-Behandlungsrichtlinien sind nach Ressourcen stratifiziert

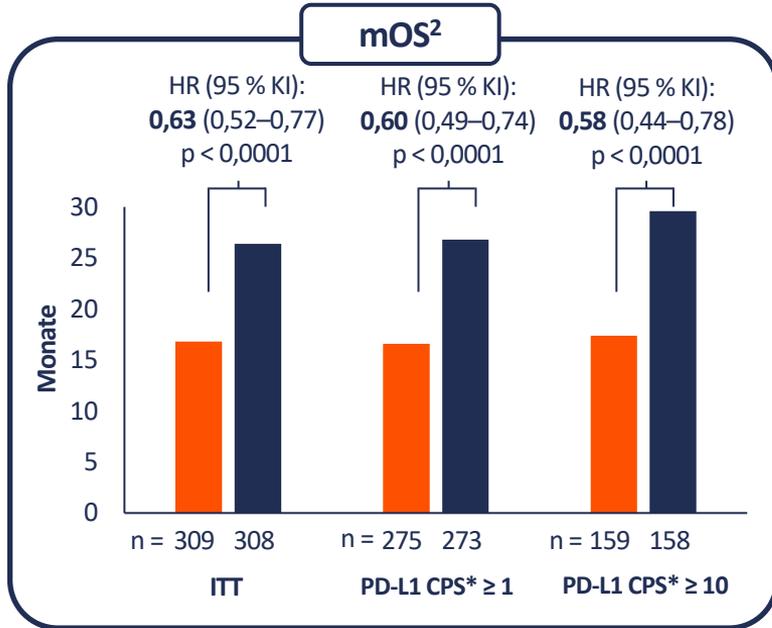
Die empfohlene systemische Therapie umfasst:

- **2022 Update:** Frühzeitige Behandlung mit Pembrolizumab und Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab für in Frage kommende Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs (\pm individualisierte Strahlentherapie und/oder palliative Versorgung) bei erweiterten und maximalen Umgebungsfaktoren¹
- **2016 Leitlinie:** Chemotherapie \pm Bevacizumab \pm individualisierte Strahlentherapie und/oder palliative Versorgung²
 - Einzelwirkstoff-Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin) wird bei Basisumgebungsfaktoren empfohlen
 - Carboplatin wird als Erstlinien-Chemotherapeutikum empfohlen
 - Einbeziehung von Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und Paclitaxel bei maximalen Umgebungsfaktoren

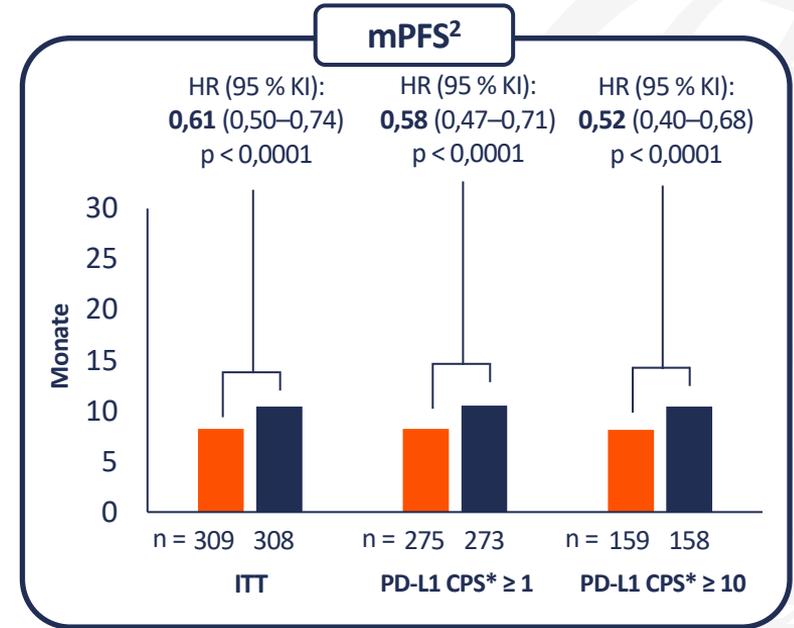
**Was sind die neuesten klinischen
Studiendaten, die die in den
Leitlinien empfohlenen
bevorzugten Erstlinienbehandlungen
für rezidivierenden/metastasierenden
Gebärmutterhalskrebs unterstützen?**

KEYNOTE-826: Pembrolizumab

Pembrolizumab oder Placebo + Chemotherapie + (nach Ermessen des Prüfarztes) Bevacizumab bei persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs: Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie¹



- Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab-Gruppe
- Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab-Gruppe



*PD-L1 CPS wurde definiert als Anzahl der PD-L1-färbenden Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtzahl der lebensfähigen Tumorzellen, multipliziert mit 100.

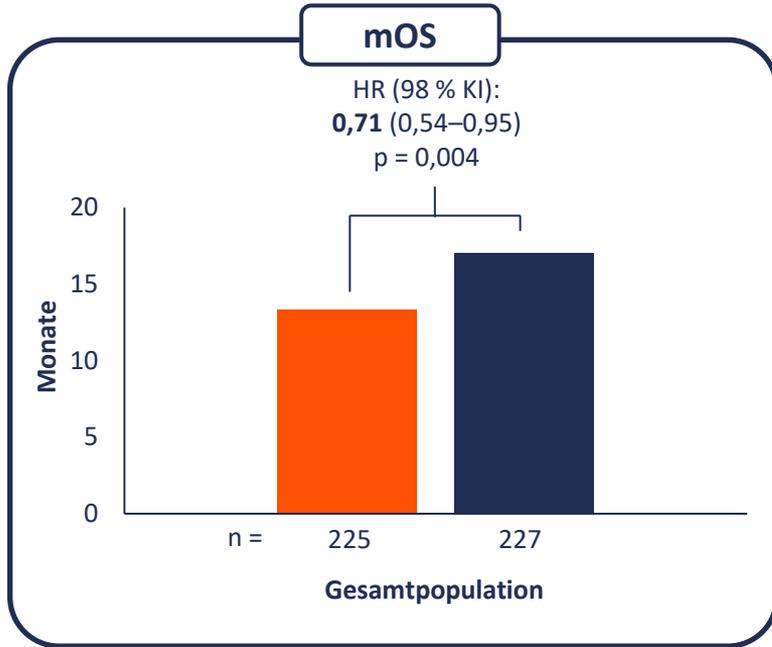
CPS, kombinierter Positivitäts-Score; HR, Hazard Ratio; ITT, Intention-To-Treat; KI, Konfidenzintervall; m, median; OS, Gesamtüberleben;

PD-L1, programmierter Todesligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben.

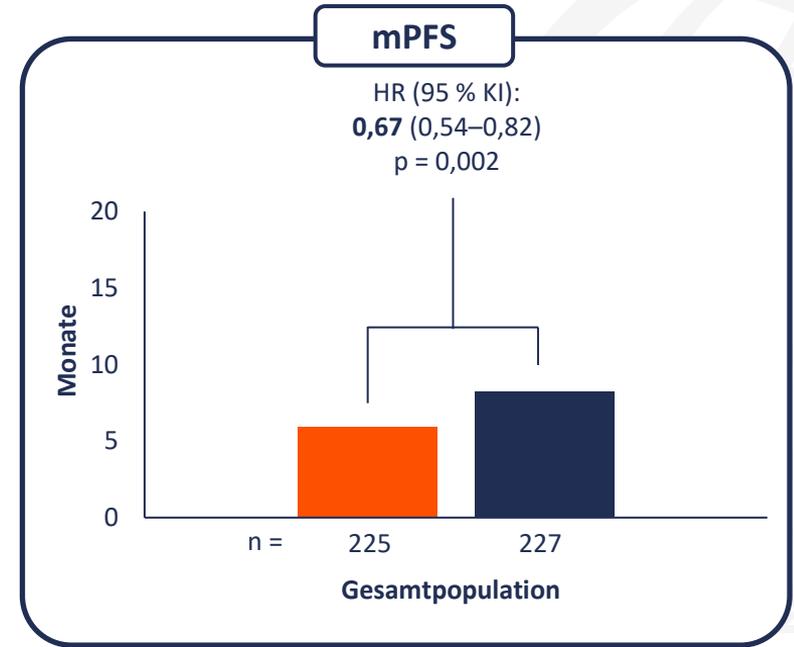
1. Colombo N et al. *N Engl J Med.* 2021;385:1856–67; 2. Monk B et al. Präsentiert auf: 2023 ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA. 2. bis 6. Juni 2023. Abstr. 5500.

GOG-240-Studie: Bevacizumab

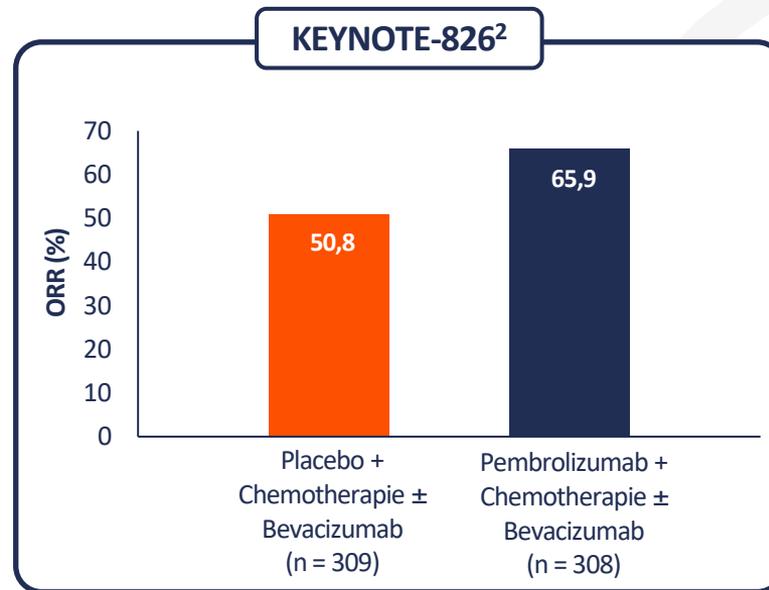
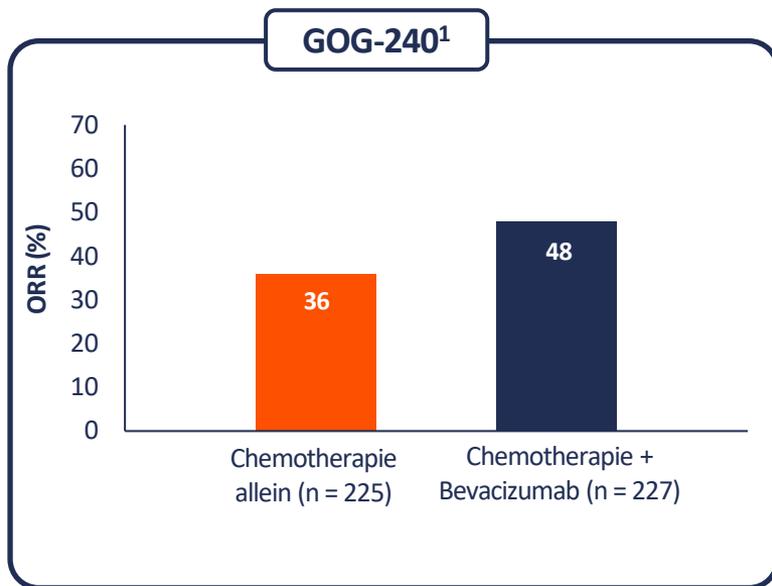
Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs: Eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie



- Chemotherapie-Gruppe
- Chemotherapie + Bevacizumab-Gruppe



Ansprechquoten in GOG-240 und KEYNOTE-826



ORR, objektive Ansprechrate.

1. Tewari KS et al. *N Engl J Med.* 2014;370:734–43; 2. Colombo N et al. *N Engl J Med.* 2021;385:1856–67.

- **Was empfehlen die NCCN-Leitlinien für die bevorzugte Zweitlinienbehandlung von rezidiviertem/metastasiertem Gebärmutterhalskrebs?**

NCCN-Leitlinien für R/M Gebärmutterhalskrebs: Zweitlinie oder nachfolgende systemische Therapie



Bevorzugte Therapien

- Pembrolizumab für TML-H, MSI-H/dMMR oder PD-L1-positive Tumore
- Cemiplimab*
- Tisotumab-Vedotin

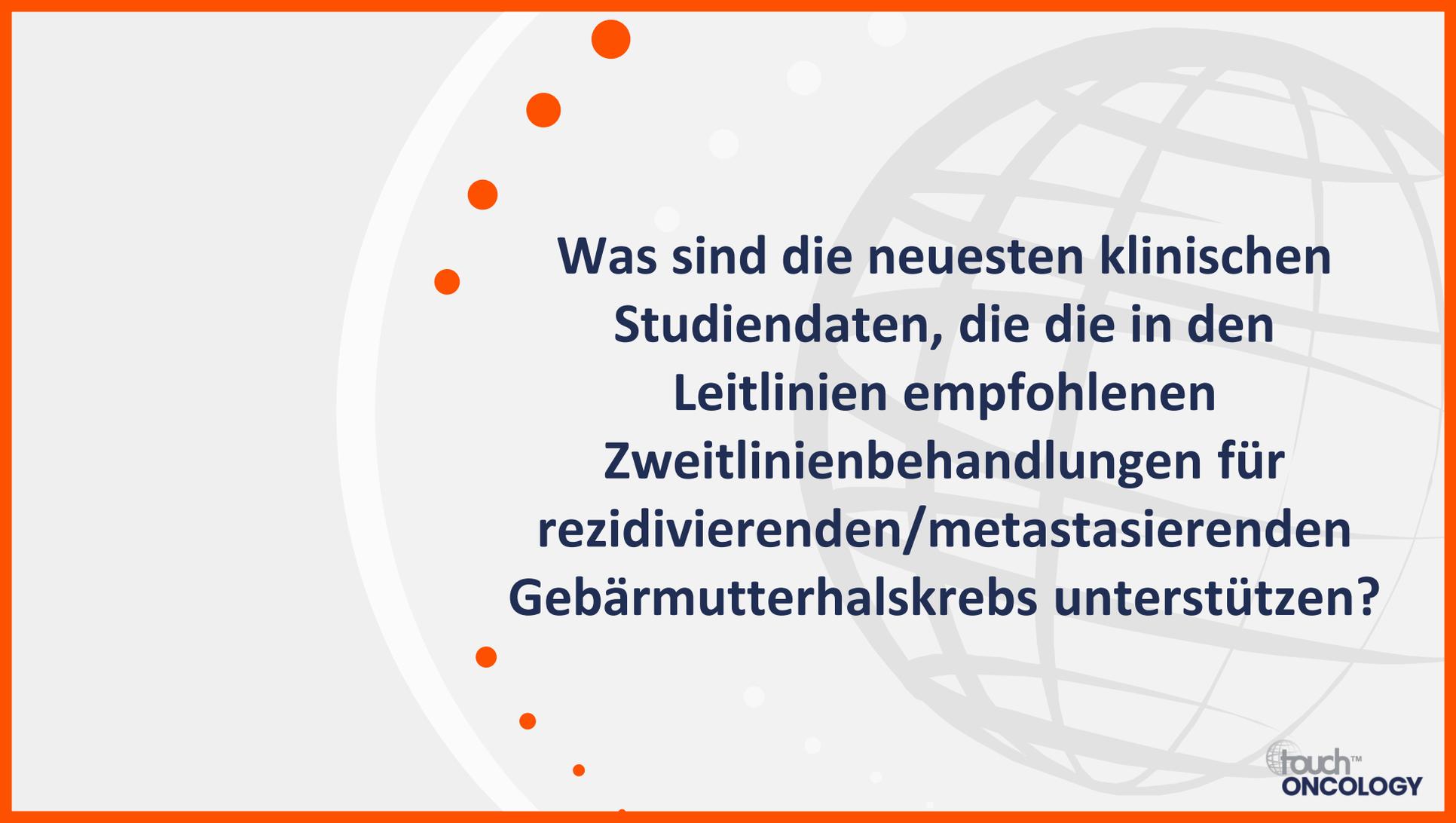
Andere empfohlene Therapien

- Bevacizumab[†]
- Paclitaxel
- Albumin-gebundenes Paclitaxel
- Docetaxel
- Fluorouracil
- Gemcitabine
- Pemetrexed
- Topotecan
- Vinorelbine
- Irinotecan

Anwendbar unter bestimmten Umständen

- PD-L1-positive Tumore: Nivolumab
- HER2-positive Tumore (IHC 3+ oder 2+): Trastuzumab-Deruxtecan
- *RET*-Gen-Fusions-positive Tumore: Selpercatinib
- *NTRK*-Gen-Fusions-positive Tumore: Larotrectinib, Entrectinib

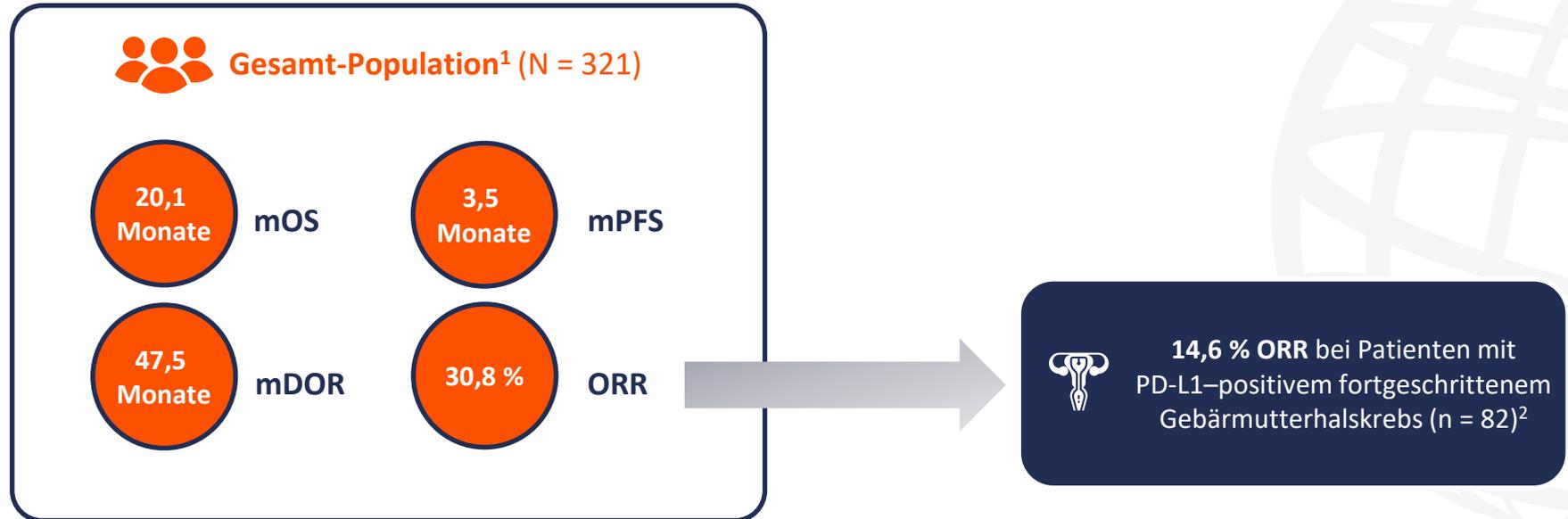
*Cemiplimab ist derzeit nicht von der FDA für Gebärmutterhalskrebs zugelassen. [†]Ein von der FDA zugelassenes Biosimilar ist ein geeigneter Ersatz für Bevacizumab
dMMR, Mismatch-Reparatur-Defizienz; FDA, US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;
IHC, Immunhistochemie; MSI-H, hohe Mikrosatelliteninstabilität; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NTRK, neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase;
PD-L1, programmierter Todesligand 1; R/M, rezidivierend/metastasierend; TML-H, hohe Tumormutationslast.
NCCN. Cervical cancer. V1.2024. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (abgerufen am 19. Oktober 2023).



**Was sind die neuesten klinischen
Studiendaten, die die in den
Leitlinien empfohlenen
Zweitlinienbehandlungen für
rezidivierenden/metastasierenden
Gebärmutterhalskrebs unterstützen?**

Pembrolizumab: KEYNOTE-158 -Studie

Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem MSI-H/dMMR nicht-kolorektalem Krebs: Eine Multicohort-Phase-II-Studie



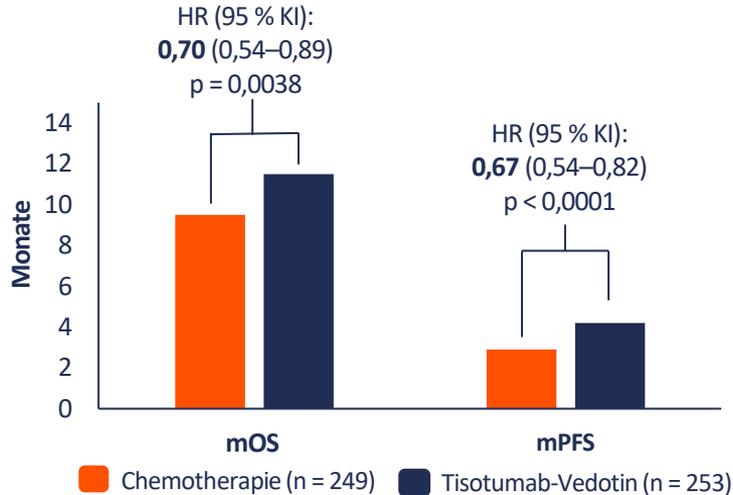
dMMR, Mismatch-Reparatur-Defizienz; m, median; MSI-H, hohe Mikrosatelliteninstabilität; ORR, objektive Ansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PD-L1, programmierter Todesligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben.

1. Maio M et al. *Ann Oncol.* 2022;33:929–38; 2. Chung HC et al. *J Clin Oncol.* 2019;37:1470–8.

Tisotumab-Vedotin

Tisotumab-Vedotin vs. Chemotherapie* in der 2L/3L-Umgebung bei rezidiertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie¹

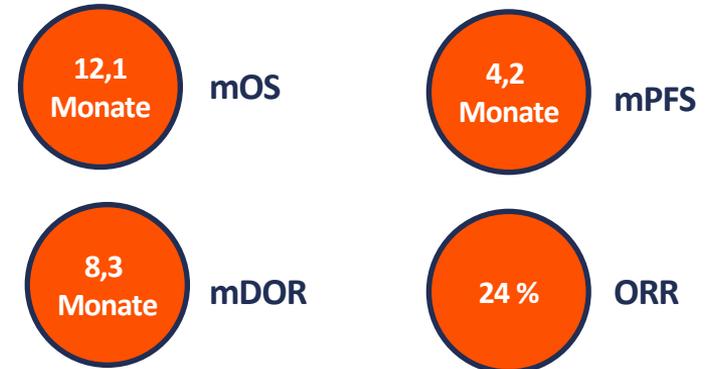
innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 Daten präsentiert auf der ESMO 2023:²



Tisotumab-Vedotin bei zuvor behandeltem rezidiertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs: Eine multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie²

innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6

Studien-Population (N = 101)



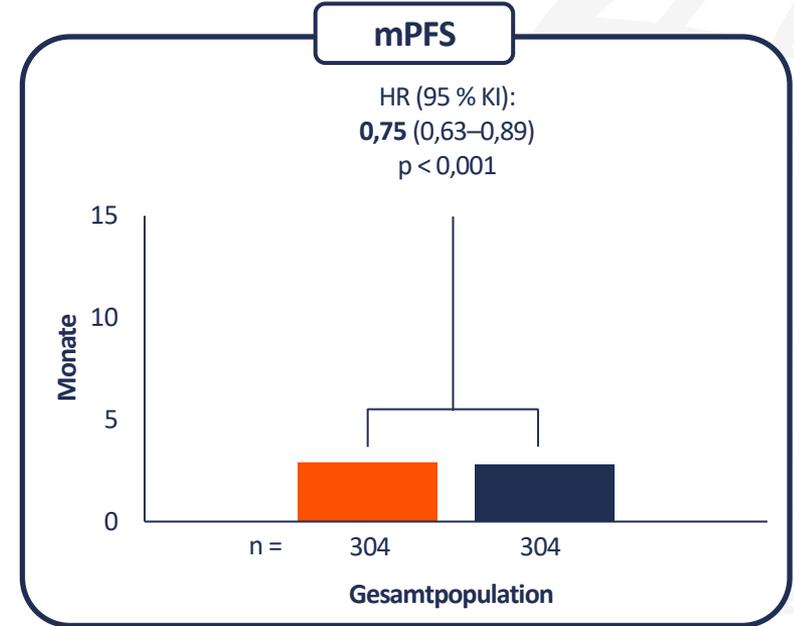
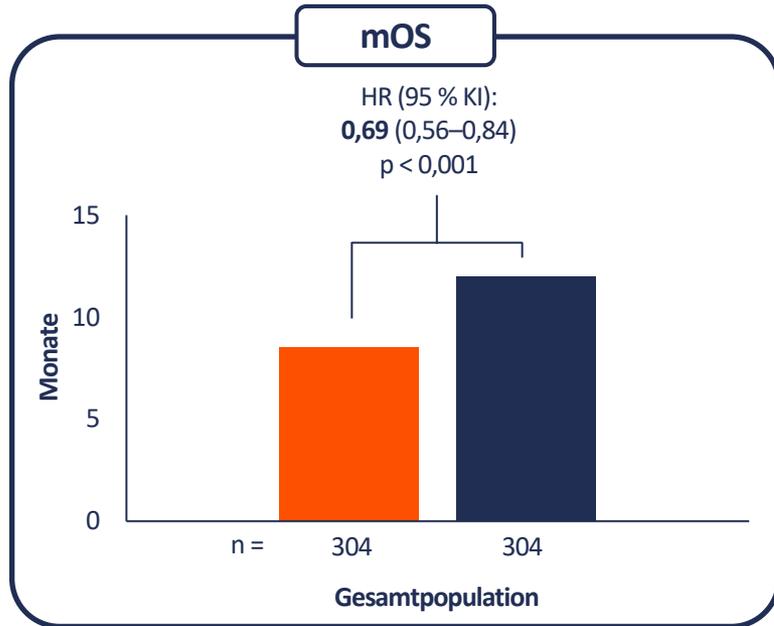
*Topotecan, Vinorelbin, Gemcitabin, Irinotecan oder Pemetrexed nach Wahl des Prüfarztes.

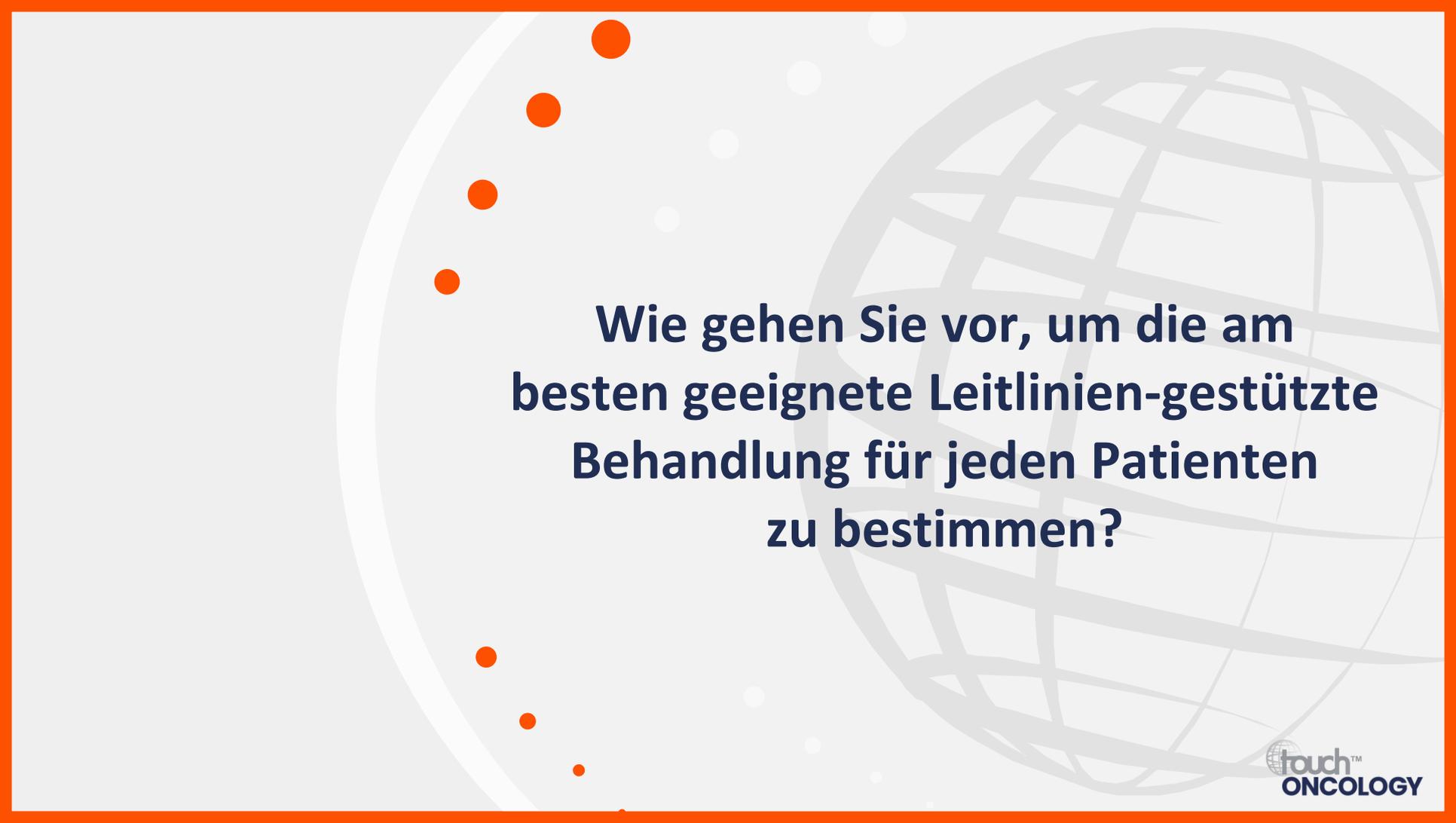
2L/3L, Zweit- oder Drittlinie; DOR, Dauer des Ansprechens; ESMO, Europäische Gesellschaft für medizinische Onkologie; HR, Hazard Ratio; m, median; ORR, objektive Ansprechrare; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben.

1. Vergote IB et al. *Ann Oncol* 2023;34, S1276–S1277; 2. Coleman RL et al. *Lancet Oncol*. 2021;22:609–19.

Cemiplimab: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9

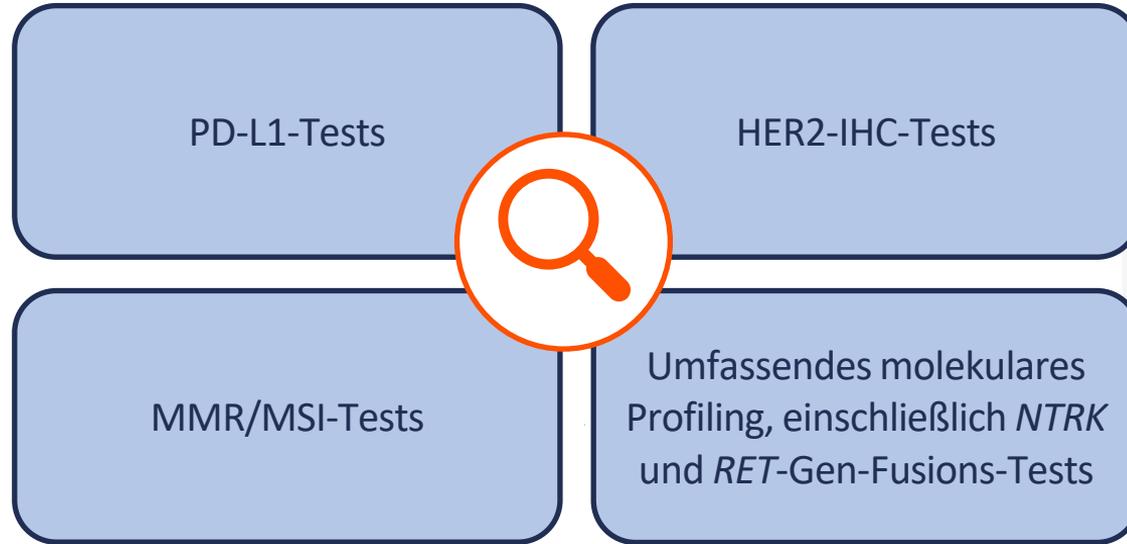
Cemiplimab oder eine Einzelwirkstoff-Chemotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs:
Eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie





Wie gehen Sie vor, um die am besten geeignete Leitlinien-gestützte Behandlung für jeden Patienten zu bestimmen?

NCCN-Leitlinien für Biomarker-Tests



HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC, Immunhistochemie; MMR, Mismatch-Reparatur; MSI, Mikrosatelliteninstabilität; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NTRK, neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase; PD-L1, programmierter Todesligand 1

NCCN. Cervical cancer. V1.2024 Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (abgerufen am 19. Oktober 2023).

Was empfehlen die europäischen Leitlinien für die Behandlung von rezidiviertem/metastasiertem Gebärmutterhalskrebs?

Dr. Domenica Lorusso

Gynäkologische Onkologin,
La Fondazione Policlinico
Universitario Agostino Gemelli,
Rom, Italien





Was empfehlen die aktuellen europäischen Leitlinien für die Behandlung von rezidiviertem/metastasiertem Gebärmutterhalskrebs?

ESGO-/ESTRO-/ESP-Leitlinien für R/M Gebärmutterhalskrebs: Systemische Therapie



Erstlinientherapie

- Eine platinbasierte Chemotherapie ± Bevacizumab wird für Chemotherapie-naive, medizinisch fitte Patienten mit R/M-Erkrankung empfohlen
 - Carboplatin/Paclitaxel und Cisplatin/Paclitaxel sind die bevorzugten Behandlungsregime
 - Die Zugabe von Bevacizumab zu einer platinbasierten Chemotherapie wird empfohlen, wenn das Risiko signifikanter GI-/GU-Toxizitäten sorgfältig abgewägt und mit dem Patienten besprochen wurde
- PD-L1–positive Tumore (CPS \geq 1): Die Zugabe von Pembrolizumab zur platinbasierten Chemotherapie ± Bevacizumab wird empfohlen

Zweitlinientherapie

- Wenn Patienten zuvor noch keine Immuntherapie erhalten haben und unabhängig vom PD-L1-Tumorstatus, sollte den Patienten Cemiplimab, ein Anti-PD-1-Wirkstoff, angeboten werden
- Wenn Patienten zuvor eine Immuntherapie erhalten haben, wird eine Chemotherapie empfohlen, wenn ECOG-PS \leq 2 ist, und eine beste unterstützende Behandlung, wenn ECOG-PS $>$ 2 ist

Einschluss von Patienten mit R/M-Erkrankung in klinische Studien wird dringend empfohlen

ESMO-Leitlinien für R/M Gebärmutterhalskrebs: Systemische Therapie



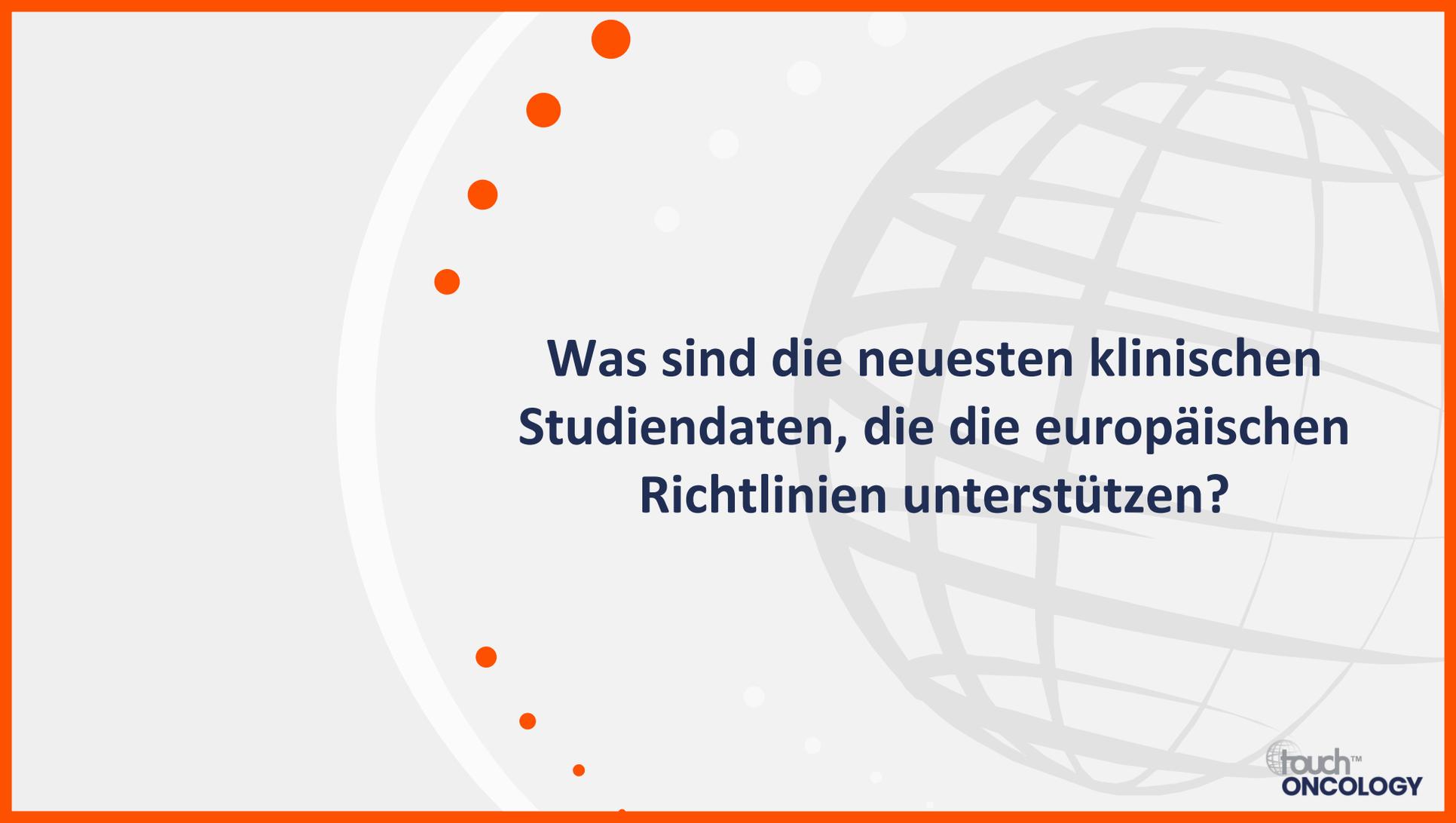
Leitlinien veröffentlicht in 2017

Erstlinientherapie

- Paclitaxel + Cisplatin kombiniert mit Bevacizumab
- Paclitaxel + Carboplatin ist eine Alternative, wenn Cisplatin nicht geeignet ist

Zweitlinientherapie

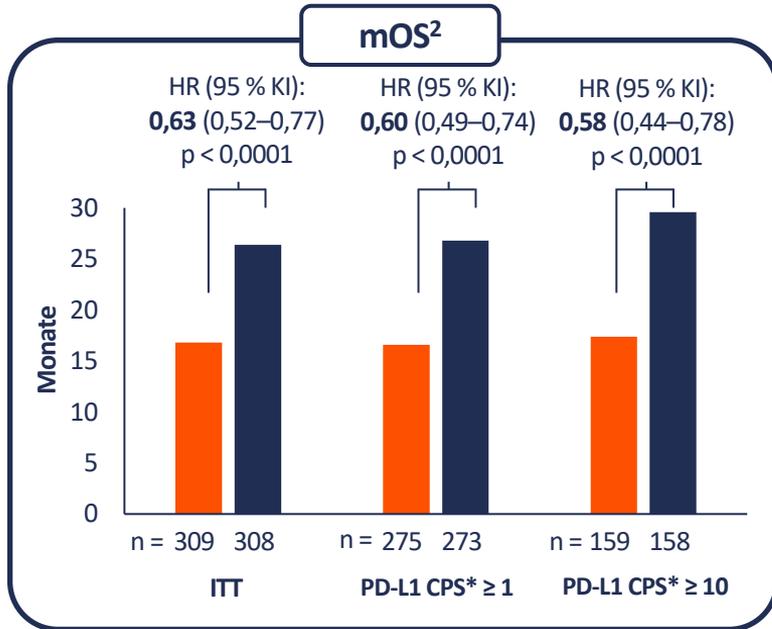
- Es liegt keine Empfehlung für die wirksamste Zweitlinienbehandlung vor



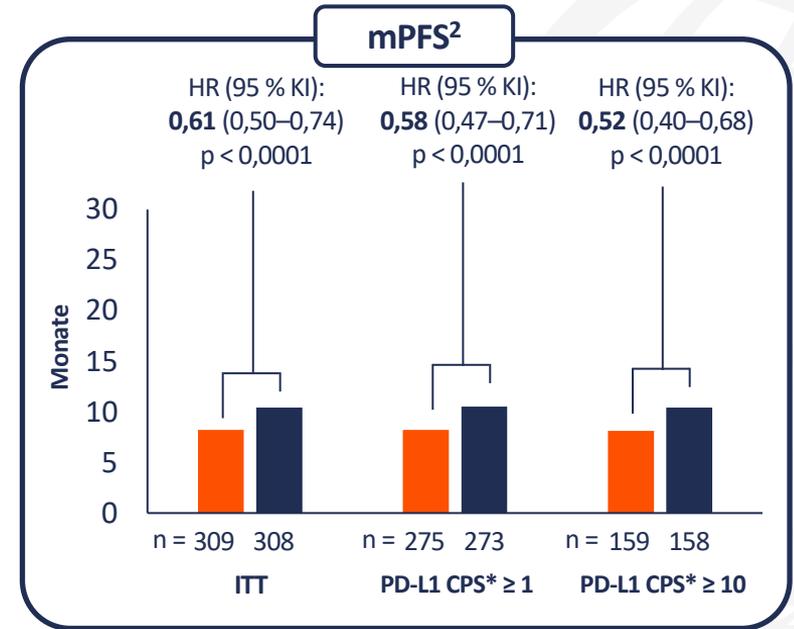
**Was sind die neuesten klinischen
Studiendaten, die die europäischen
Richtlinien unterstützen?**

Pembrolizumab: KEYNOTE-826

Pembrolizumab oder Placebo + Chemotherapie + (nach Ermessen des Prüfarztes) Bevacizumab bei persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs: Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie¹



- Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab-Gruppe
- Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab-Gruppe



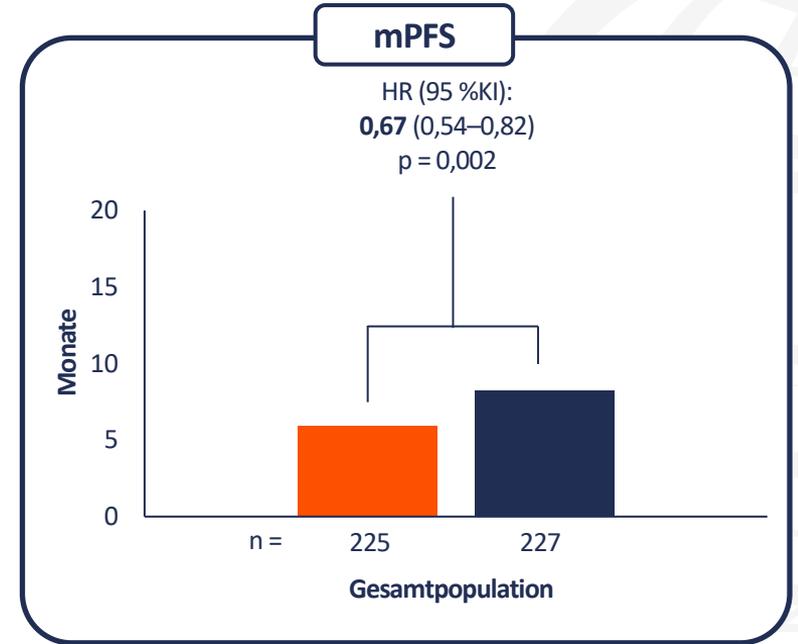
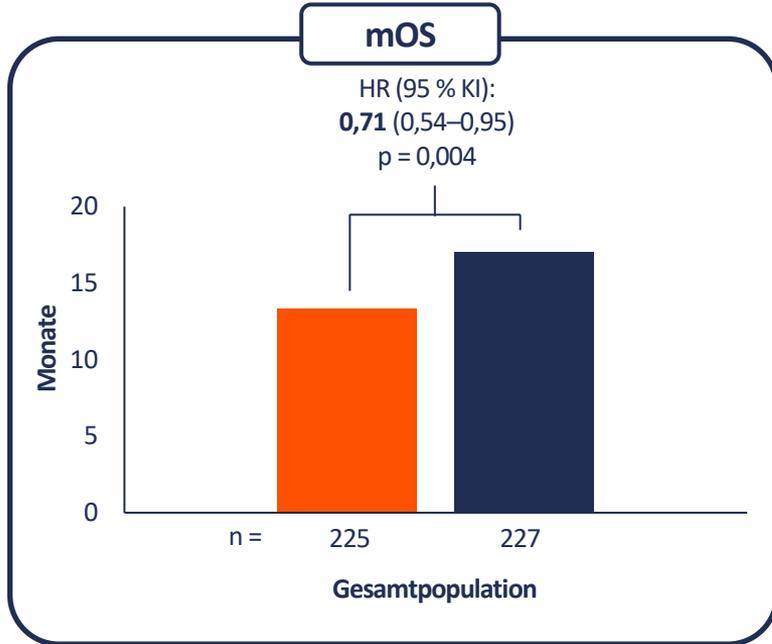
*PD-L1 CPS wurde definiert als Anzahl der PD-L1-färbenden Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtzahl der lebensfähigen Tumorzellen, multipliziert mit 100.

CPS, kombinierter Positivitäts-Score; HR, Hazard-Ratio; ITT, Intention-To-Treat; KI, Konfidenzintervall; m, median; OS, Gesamtüberleben; PD-L1, programmierter Todesligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben.

1. Colombo N et al. *N Engl J Med.* 2021;385:1856–67; 2. Monk B et al. Präsentiert auf: 2023 ASCO Annual Meeting, Chicago, Illinois, USA. 2. bis 6. Juni 2023. Abstr. 5500.

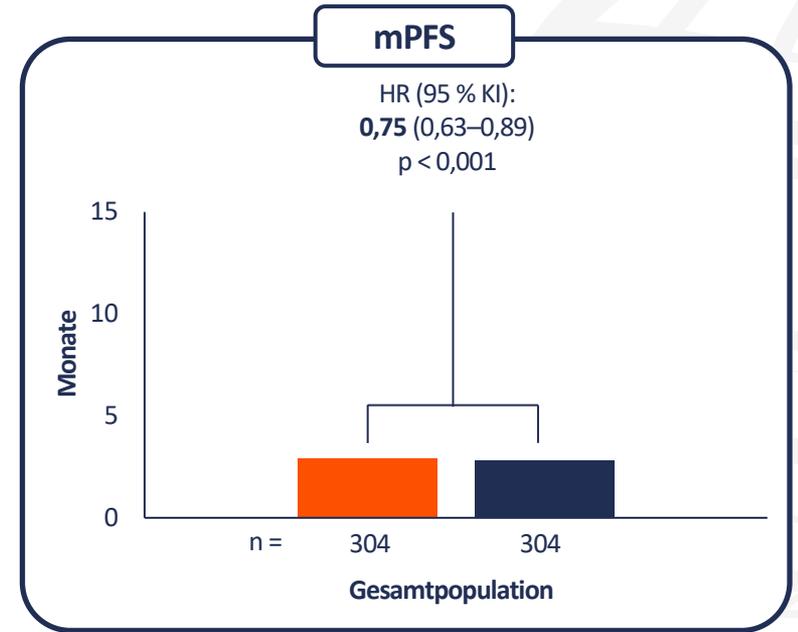
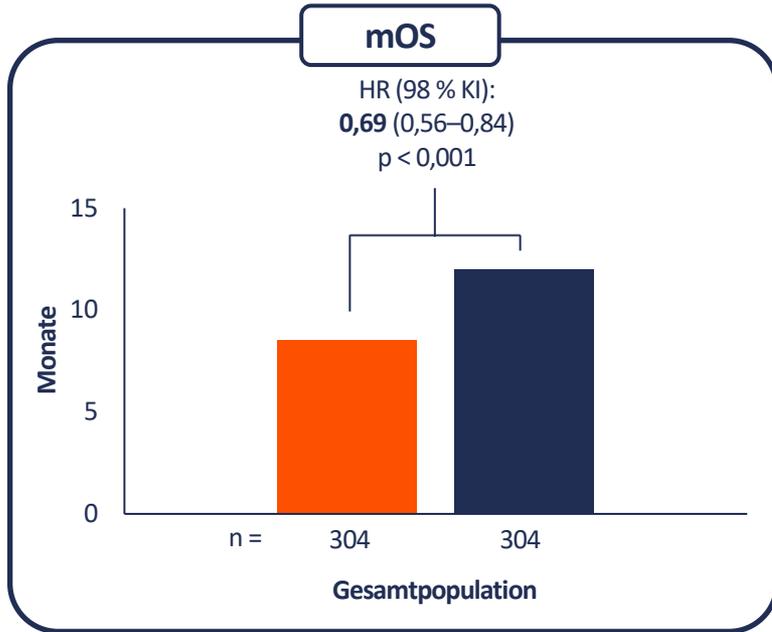
Bevacizumab: GOG-240-Studie

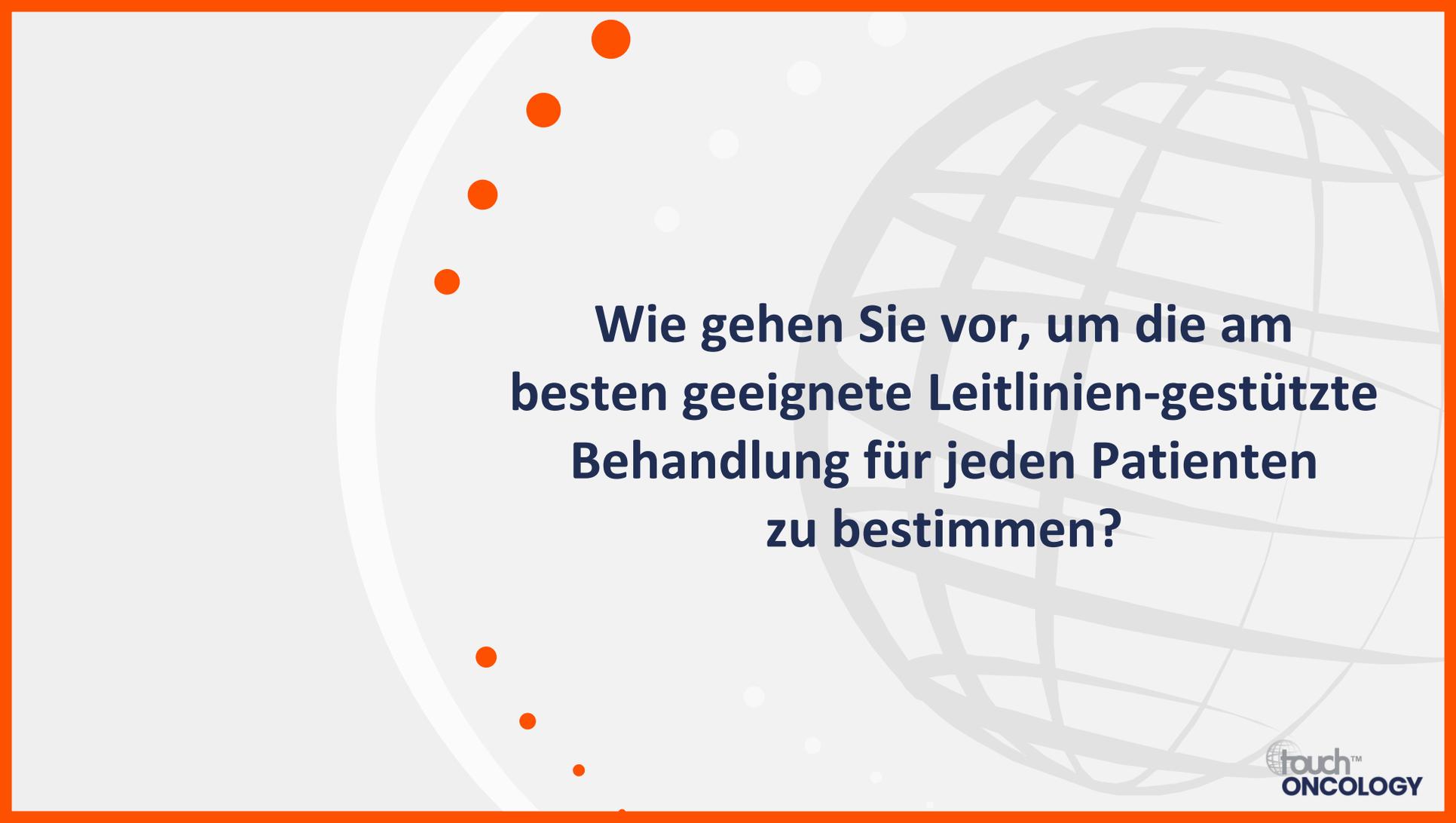
Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs: Eine multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie



Cemiplimab: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9

Cemiplimab oder eine Einzelwirkstoff-Chemotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs:
Eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie

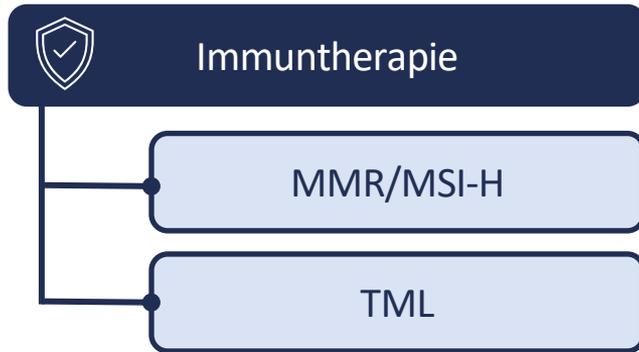




Wie gehen Sie vor, um die am besten geeignete Leitlinien-gestützte Behandlung für jeden Patienten zu bestimmen?

Künftige Überlegungen zu Biomarker-Tests für die Therapieauswahl

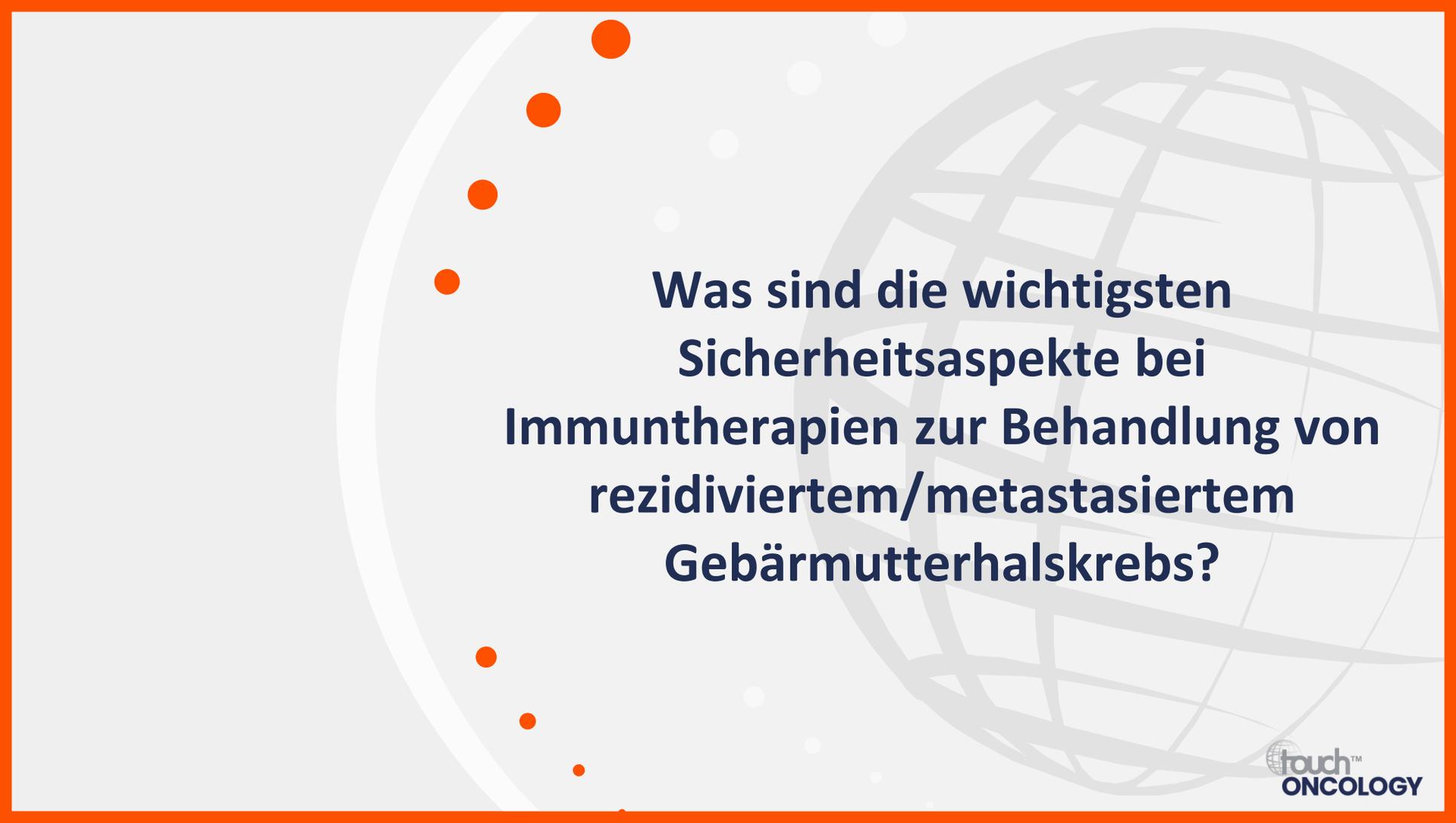
Aufgrund des zunehmenden klinischen Einsatzes molekularer Techniken wie NGS und IHC kann das molukulare Profiling behilflich sein bei der weiteren Personalisierung der Therapie für Gebärmutterhalskrebs^{1,2}



Wie können wir Immuntherapien und zielgerichtete Wirkstoffe bei Patienten mit rezidiviertem/metastasiertem Gebärmutterhalskrebs sicher einsetzen?

Frau Courtney Arn,
Pflegefachkraft,
Ohio State University
Columbus, Ohio, USA



The background features a large, faint globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of orange dots of varying sizes, and several white dots are scattered across the light gray background.

**Was sind die wichtigsten
Sicherheitsaspekte bei
Immuntherapien zur Behandlung von
rezidiviertem/metastasiertem
Gebärmutterhalskrebs?**

ICI: Überblick über häufig auftretende UE

Die Verwendung von ICI ist mit einem Spektrum von Nebenwirkungen verbunden, die mit dem Wirkmechanismus zusammenhängen und sich von anderen systemischen Therapien wie zytotoxischen Chemotherapien unterscheiden¹

UE können jedes Organ oder System des Körpers betreffen, wobei die folgenden Ereignisse überwiegen:¹

Gastrointestinal

Dermatologisch

Hepatisch

Endokrin

Pulmonal

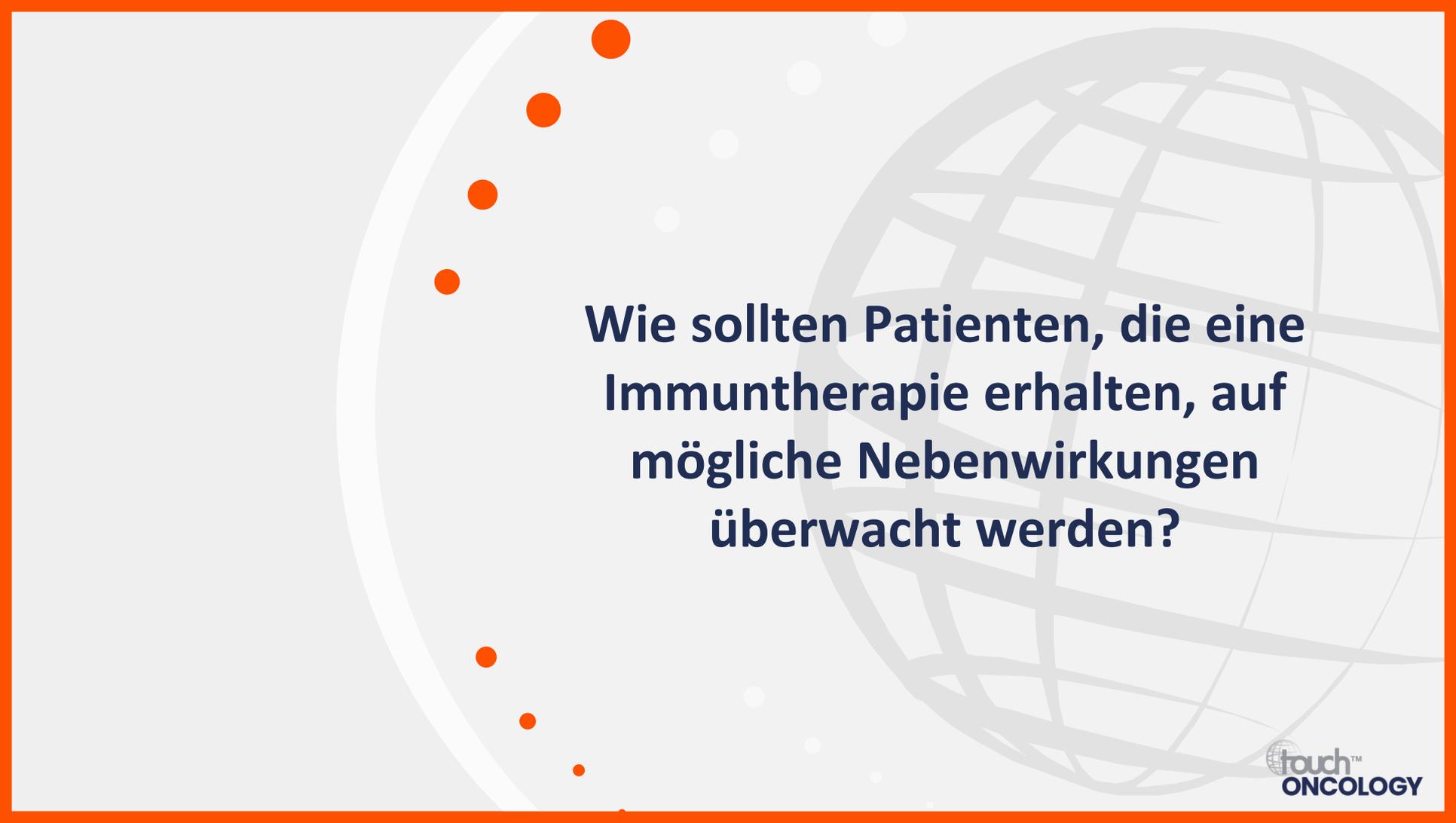
Produktinformationen zu **Cemiplimab*** und **Pembrolizumab[†]** enthalten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung bei verschiedenen immunologischen Erkrankungen, darunter:²⁻⁴

- Pneumonie
- Endokrinopathien
- Hepatitis
- Kolitis
- Nephritis
- Kutane Reaktionen

*Nicht von der FDA für die Behandlung von Gebärmutterhalskrebs zugelassen. Weitere tödliche und lebensbedrohliche immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, beobachtet, darunter paraneoplastische Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Myokarditis und transplantationsbedingte unerwünschte Ereignisse. [†]Die folgenden zusätzlichen klinisch bedeutsamen, immunvermittelten unerwünschten Ereignisse wurden ebenfalls in klinischen Studien oder in Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, myasthenisches Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis, Hypoparathyreoidismus und transplantationsbedingte unerwünschte Ereignisse.

ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; FDA, US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Schneider BJ et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:4073–126; 2. EMA. Cemiplimab SmpC. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf (Abgerufen im November 2023); 3. EMA. Pembrolizumab SmPC. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf (Abgerufen im November 2023); 4. FDA. Pembrolizumab PI. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf (Abgerufen im November 2023).



Wie sollten Patienten, die eine Immuntherapie erhalten, auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden?

ICI: Identifizierung von UE



Ein großes Blutbild mit Differentialdiagnose, CMP, TSH und ft4 sollten vor Beginn der Therapie mit ICI und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden



Pneumonie

- Zu den Symptomen gehören Dyspnoe, anhaltender Husten, Brustschmerzen, Fieber und Hypoxie.
- Bei Verdacht auf Pneumonie sollte ein hochauflösendes Thorax-CT durchgeführt werden; bei negativem CT-Scan PFT in Betracht ziehen

Kolitis

- Durchfall ist ein häufiges Symptom; Alarmsymptome sind Schmerzen und Hämatochezie
- Bei Durchfall-/Kolitis-Symptomen von Grad 1, ein großes Blutbild machen lassen, CMP und fäkales Lactoferrin
- Bei Symptomen von Grad ≥ 2 , fäkales Calprotectin und eine infektiöse Analyse des Stuhls durchführen

Nephritis

- Manifestiert sich als eingeschränkte Nierenfunktion, einschließlich steigendem Serumkreatinin, geringgradiger Proteinurie und steriler Pyurie
- Eine Urinanalyse sollte in Erwägung gezogen werden, um eine Baseline-Nierenerkrankung auszuschließen

ICI: Identifizierung von UE

Hepatitis

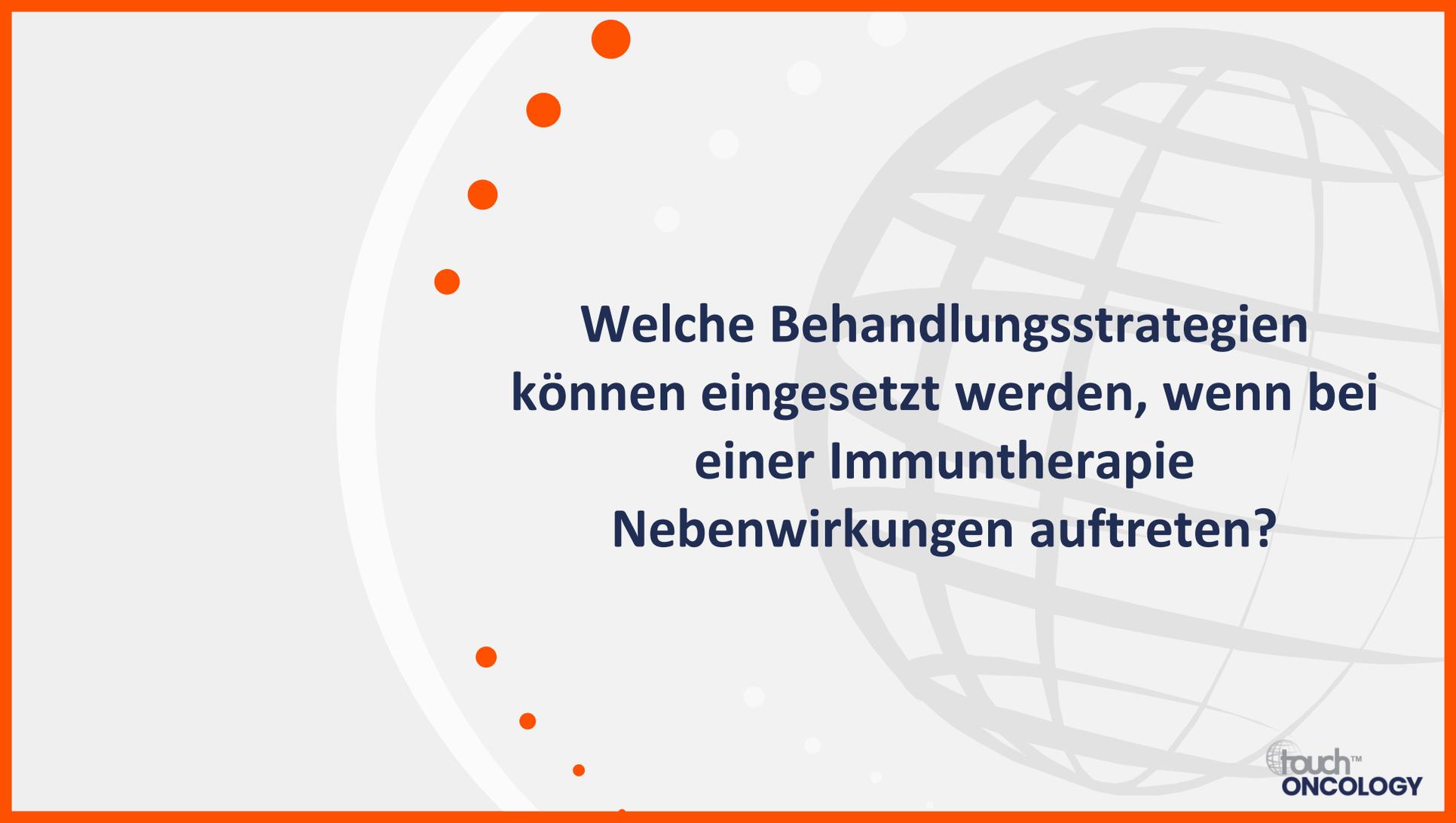
- Häufig asymptomatisch; typischerweise manifestiert sie sich mit einer Erhöhung der Alanin-Transaminase und/oder Aspartat-Transaminase im Serum
- LFT sollte vor jeder ICI-Infusion überprüft werden und bei Patienten mit Lebertoxizitäten vom Grad 1 oder 2 wöchentlich und bei Patienten mit Lebertoxizitäten vom Grad ≥ 3 alle 1–2 Tage erneut überprüft werden

Kutane Reaktionen

- Zu den Symptomen gehören Hautausschlag, oft begleitet von Juckreiz
- Achten Sie auf Rötungen, Entwicklung eines Ausschlags; achten Sie auf einen Ausschlag mit Blasen, Schleimhautbeteiligung oder Blasenbildung

Endokrinopathien

- Die Symptome sind oft unspezifisch und ohne zusätzliche Tests schwer zu diagnostizieren
- Das schilddrüsenstimulierende Hormon und das freie Thyroxin sollten vor Beginn der ICI-Therapie und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung überwacht werden



**Welche Behandlungsstrategien
können eingesetzt werden, wenn bei
einer Immuntherapie
Nebenwirkungen auftreten?**

ICI: Behandlung von UE

Es sollte der begründete Verdacht bestehen, dass neue Symptome mit der Behandlung zusammenhängen

Grad 1

- Die ICI-Therapie sollte unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt werden, außer bei einigen neurologischen, hämatologischen und kardialen Toxizitäten

Grad 2

- Absetzen von ICI in Erwägung ziehen, und wieder aufnehmen, wenn die Symptome und/oder Laborwerte auf Grad ≤ 1 zurückgehen
- Kortikosteroide (Anfangsdosis von 0,5–1 mg/kg/d Prednison oder gleichwertig) können verabreicht werden

Grad 3

- ICI absetzen und hochdosierte Kortikosteroide einleiten (Prednison 1–2 mg/kg/d oder gleichwertig)
 - Kortikosteroide sollten ausgeschlichen werden, und Infliximab kann eine Option für einige Toxizitäten sein, wenn Steroide die Symptome nicht verbessern
 - Wenn die UE auf Grad ≤ 1 zurückgehen, kann eine erneute Behandlung mit ICI angeboten werden. Allerdings ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Patienten mit früh einsetzenden irUE. Dosisanpassungen werden nicht empfohlen

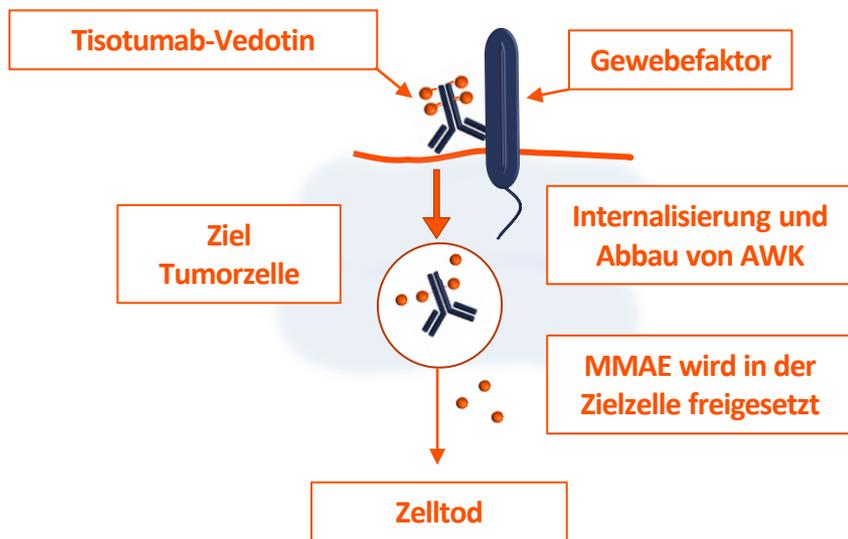
Grad 4

- Rechtfertigt das endgültige Absetzen von ICI

**Was sind die wichtigsten
Sicherheitsaspekte in Verbindung mit
dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat
Tisotumab-Vedotin für die Behandlung
von rezidiviertem/metastasiertem
Gebärmutterhalskrebs?**

Tisotumab-Vedotin: Wirkmechanismus

Antikörper-Wirkstoff-Konjugat



Ein vollständig humaner mAb, der spezifisch für den Gewebefaktor ist und über einen durch Proteasen abspaltbaren Linker mit dem Mikrotubuli-Disruptor MMAE konjugiert ist, was eine präferenzielle Freisetzung von MMAE in den Zielzellen und den damit einhergehenden Zelltod ermöglicht

Tisotumab-Vedotin: Überblick über UE

Häufig ($\geq 25\%$) SAR

- Laboranomalien*
- Müdigkeit
- Übelkeit
- Periphere Neuropathie
- Alopezie
- Epistaxis
- Unerwünschte Reaktionen der Bindehaut
- Hämorrhagie
- Trockenes Auge
- Durchfall
- Hautausschlag

UE von besonderem Interesse

Okuläre Toxizität

Bindehaut- und Hornhaut-UE, trockenes Auge
und Blepharitis



Blutungs- ereignisse



Pneumonie



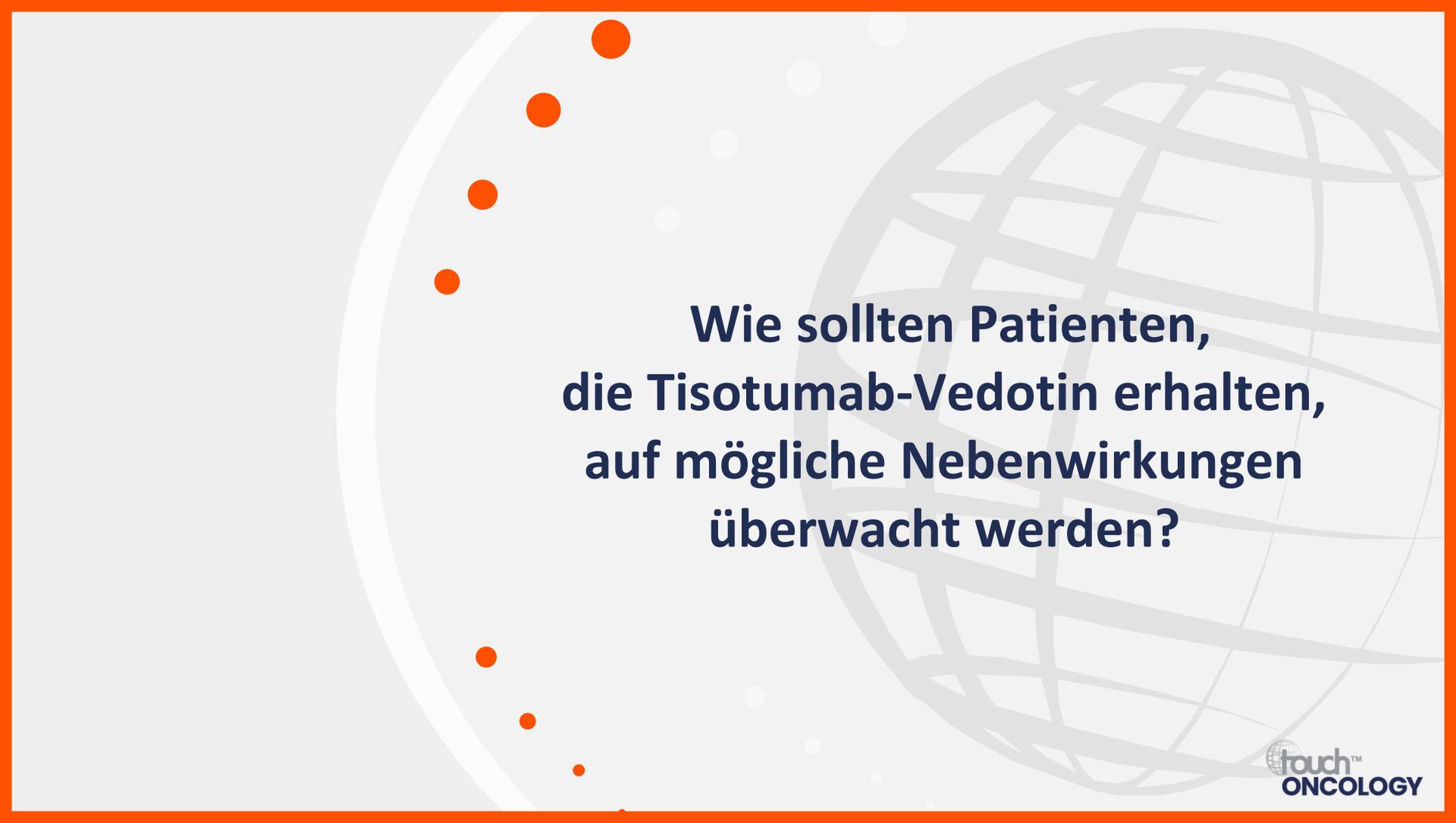
Periphere Neuropathie



*Verringerter Hämoglobin-, Lymphozyten- und Leukozytenwert; erhöhtes Kreatinin und PT; verlängerte aPTT.

aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; PT, Prothrombinzeit; UE, unerwünschtes Ereignis.

FDA. Tisotumab-Vedotin PI. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761208Orig1s000lbledt.pdf (Abgerufen im November 2023).



**Wie sollten Patienten,
die Tisotumab-Vedotin erhalten,
auf mögliche Nebenwirkungen
überwacht werden?**

Tisotumab-Vedotin: Überwachung von UE von besonderem Interesse

Okular

- Überweisen der Patienten zum Augenarzt für eine augenärztliche Untersuchung, einschließlich einer Untersuchung der Sehschärfe und einer Spaltlampenuntersuchung zu Beginn der Behandlung, vor jeder Dosis und bei klinischer Indikation

Periphere Neuropathie

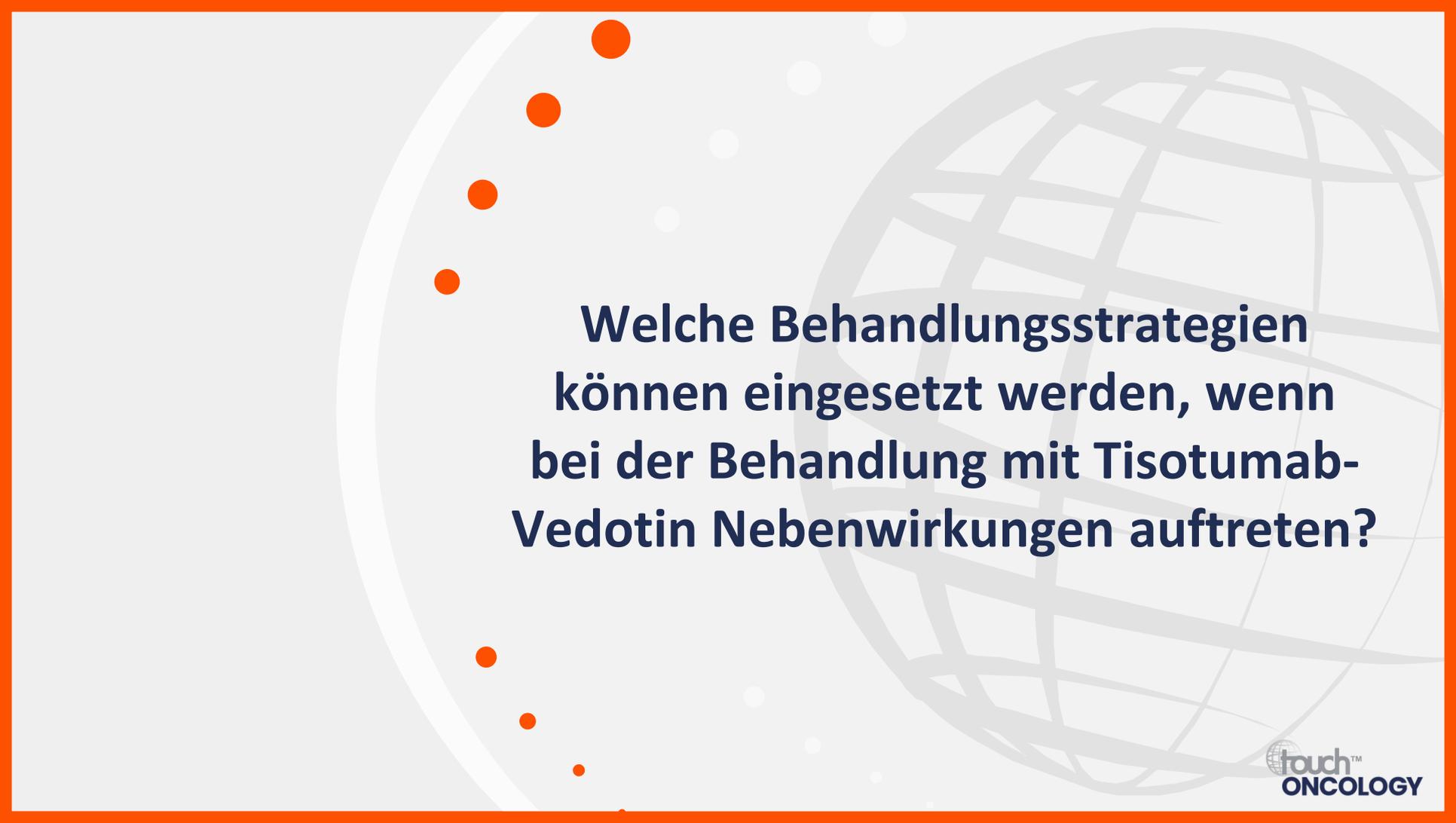
- Überwachen der Patienten auf Anzeichen und Symptome von Neuropathie, wie Parästhesie, Kribbeln oder Brennen, neuropathische Schmerzen, Muskelschwäche oder Dysästhesie

Hämorrhagie

- Überwachen der Patienten auf Anzeichen und Symptome von Hämorrhagie

Pneumonie

- Überwachen der Patienten auf pulmonale Symptome, die auf eine Pneumonie hinweisen
- Zu den Symptomen können Hypoxie, Husten, Atemnot oder interstitielle Infiltrate bei der radiologischen Untersuchung gehören. Infektiöse, neoplastische und andere Ursachen für solche Symptome sollten durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden



**Welche Behandlungsstrategien
können eingesetzt werden, wenn
bei der Behandlung mit Tisotumab-
Vedotin Nebenwirkungen auftreten?**

Tisotumab-Vedotin: Behandlung von okulären UE

Verringerung des Risikos von okulären unerwünschten Ereignissen

Sich an die folgenden Empfehlungen halten, um das Risiko von unerwünschten Ereignissen am Auge zu verringern:



Augenuntersuchung bei Studienbeginn, vor jeder Dosis und je nach klinischer Indikation



Verwenden Sie während der Infusion kühlende Augenpads



Raten Sie Ihren Patienten, während der gesamten Dauer der Therapie keine Kontaktlinsen zu tragen



- Topische Kortikosteroid-Augentropfen vor jeder Infusion und für 72 Stunden nach der Infusion
- Topische befeuchtende Augentropfen für die Dauer der Therapie und für 30 Tage nach der letzten Dosis
- Topische vasokonstriktorische Augentropfen vor jeder Infusion

Behandlung von okulären unerwünschten Ereignissen

- In der Produktinformation werden Dosisanpassungen empfohlen, die sich auf die auftretenden unerwünschten Augenreaktionen beziehen
- Dosis abbrechen, reduzieren oder permanent absetzen, je nach Schweregrad der unerwünschten Reaktion
- Überweisen Sie Patienten bei neuen oder sich verschlimmernden okulären Anzeichen und Symptomen umgehend an einen Augenarzt

Tisotumab-Vedotin: Behandlung von anderen UE von besonderem Interesse

Behandlung von peripherer Neuropathie

- Bei Patienten, bei denen eine neue oder sich verschlimmernde periphere Neuropathie auftritt, je nach Schweregrad entweder die Dosis zurückhalten und dann mit einer niedrigeren Dosis wieder aufnehmen oder dauerhaft absetzen

Behandlung von Hämorrhagie

- Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn Patienten eine Lungen- oder ZNS-Blutung jeglichen Grades, ein zweites Auftreten einer Blutung vom Grad 3 an jeglicher anderer Stelle oder eine Blutung vom Grad 4 an jeglicher anderer Stelle erleben
- Bei einer Blutung vom Grad 2 oder dem ersten Auftreten einer Blutung vom Grad 3 an einer anderen Stelle, Behandlung abbrechen, bis diese abgeklungen sind, und die Behandlung danach mit derselben Dosis fortführen

Behandlung von Pneumonie

- Unterbrechen Sie die Therapie bei Patienten, die eine anhaltende oder wiederkehrende Pneumonie vom Grad 2 entwickeln und ziehen Sie eine Dosisreduktion in Betracht
- Setzen Sie es bei allen Patienten mit Pneumonie vom Grad 3 oder 4 dauerhaft ab