



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/725154/2011  
EMA/H/C/000547

## Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

---

# Zevalin

## Ibritumomab Tiuxetan

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Zevalin. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Zevalin zu gelangen.

### Was ist Zevalin?

Zevalin ist ein Kit zur Zubereitung einer „radioaktiv markierten“ Infusion (Tropfinfusion in eine Vene) mit dem Wirkstoff Ibritumomab Tiuxetan.

### Wofür wird Zevalin angewendet?

Zevalin wird nicht direkt angewendet, sondern muss vor der Anwendung radioaktiv markiert werden. Bei der radioaktiven Markierung handelt es sich um ein Verfahren, bei dem eine Substanz mit einer radioaktiven Verbindung gekennzeichnet (markiert) wird. Zevalin wird radioaktiv markiert, indem es mit einer Lösung aus radioaktivem Yttrium(<sup>90</sup>Y)-Chlorid gemischt wird.

- Das radioaktiv markierte Arzneimittel wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen Krebs des Lymphgewebes (Teil des Immunsystems), der einen bestimmten Typ der weißen Blutkörperchen namens B-Zellen oder auch B-Lymphozyten betrifft. Zevalin wird bei den folgenden Gruppen von Patienten angewendet:
- Lymphompatienten, bei denen nach ihrer ersten „Induktionstherapie“ (erste Stufe der chemotherapeutischen Behandlung) eine Remission (Verringerung der Zahl der Krebszellen) eingetreten ist; Zevalin wird als „Konsolidierungstherapie“ zur Verbesserung der Remission verabreicht;



- Patienten, bei denen Rituximab (ein anderer Wirkstoff zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms) nicht mehr wirkt oder die Krankheit nach einer Rituximab-Behandlung wiederaufgetreten ist.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

## **Wie wird Zevalin angewendet?**

Radioaktiv markiertes Zevalin sollte nur von qualifiziertem Personal zubereitet und verabreicht werden, das eine entsprechende Genehmigung für die Anwendung radioaktiver Arzneimittel (Radiopharmaka) hat.

Vor der Behandlung mit radioaktiv markiertem Zevalin müssen die Patienten zuerst eine Rituximab-Infusion erhalten (und zwar in einer niedrigeren als der zur Behandlung eingesetzten Dosis), um zirkulierende B-Zellen zu entfernen, damit nur noch die vom Krebs befallenen B-Zellen im Lymphgewebe übrig bleiben. Dies ermöglicht eine zielgerichtete Bestrahlung der vom Krebs befallenen B-Zellen mit Zevalin. Sieben bis neun Tage später werden eine zweite Rituximab-Infusion sowie eine Injektion des radioaktiv markierten Zevalins vorgenommen. Zevalin muss als langsame Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten verabreicht werden. Die Zevalin-Dosis wird nach der Anzahl der Blutkörperchen berechnet, um die dem Zustand des Patienten entsprechende Menge an Radioaktivität zu verabreichen.

## **Wie wirkt Zevalin?**

Der Wirkstoff in Zevalin, Ibritumomab, ist ein monoklonaler Antikörper. Ein monoklonaler Antikörper ist ein Antikörper (eine Proteinart), der eine bestimmte Struktur (ein sogenanntes Antigen), die in bestimmten Körperzellen vorkommt, erkennt und sich daran bindet. Ibritumomab wurde so konzipiert, dass es an ein bestimmtes Antigen namens CD20 andockt, das sich an der Oberfläche aller B-Lymphozyten befindet.

Durch die radioaktive Markierung von Zevalin heftet sich das radioaktive Element Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) an den Wirkstoff Ibritumomab. Nach Injektion des radioaktiv markierten Arzneimittels befördert der monoklonale Antikörper die Radioaktivität zu seinem Zielantigen CD20 auf den B-Zellen. Nachdem sich der Antikörper an das Antigen angeheftet hat, kann die radioaktive Strahlung dort örtlich ihre Wirkung entfalten und die B-Zellen-Lymphome zerstören.

## **Wie wurde Zevalin untersucht?**

Für die Konsolidierungstherapie wurde Zevalin in einer Hauptstudie mit 414 Patienten untersucht, bei denen während der Induktionstherapie des Non-Hodgkin-Lymphoms eine teilweise oder vollständige Remission erreicht worden war. In der Studie wurden Patienten, die Zevalin erhielten, mit Patienten, die keine zusätzliche Behandlung erhielten, verglichen. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Überlebensdauer der Patienten ohne Verschlimmerung ihrer Krankheit.

Zevalin wurde ferner an insgesamt 306 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom untersucht, die entweder auf andere Behandlungen nicht angesprochen hatten oder deren Krankheit nach einer früheren Behandlung wiederaufgetreten war. In der Hauptstudie wurde bei 143 Patienten die Wirksamkeit von Zevalin mit der von Rituximab verglichen. In einer zusätzlichen Studie erhielten 57 Patienten mit follikulärem Lymphom, die zuvor behandelt worden waren und bei denen Rituximab nicht wirkte, Zevalin. Hauptindikator für die Wirksamkeit war in beiden Studien die Anzahl der Patienten, deren Krankheit vollständig oder teilweise auf die Behandlung ansprach.

## **Welchen Nutzen hat Zevalin in diesen Studien gezeigt?**

Bei der Anwendung von Zevalin als Konsolidierungstherapie überlebten die Patienten länger, ohne dass sich ihre Krankheit verschlimmerte, als wenn sie keine weitere Behandlung erhielten. Patienten, die radioaktiv markiertes Zevalin erhielten, überlebten durchschnittlich 37 Monate, bis sich ihre Krankheit verschlimmerte, im Vergleich zu 14 Monaten bei Patienten, die keine weitere Behandlung erhielten. Die Zahl der Patienten, die Rituximab als Teil ihrer Induktionstherapie erhalten hatten, war jedoch zu gering, um bestimmen zu können, ob die Anwendung von Zevalin als Konsolidierungsbehandlung bei diesen Patienten von Vorteil wäre.

Bei Patienten, die entweder auf andere Behandlungen nicht angesprochen hatten oder deren Krankheit nach einer früheren Behandlung wiederaufgetreten war, war Zevalin wirksamer als Rituximab. So betrug das Ansprechen bei Patienten, die radioaktiv markiertes Zevalin erhalten hatten, 80 % im Vergleich zu 56 % bei Patienten unter Rituximab. Allerdings dauerte es bei beiden Gruppen gleich lange, bis sich die Krankheit nach der Behandlung verschlimmerte (etwa zehn Monate). In der zusätzlichen Studie sprach etwa die Hälfte der Patienten auf das radioaktiv markierte Zevalin an.

## **Welches Risiko ist mit Zevalin verbunden?**

Radioaktiv markiertes Zevalin ist radioaktiv, und seine Anwendung kann ein gewisses Risiko der Entstehung von Krebs sowie vererbbarer Defekte beinhalten. Der verschreibende Arzt hat sicherzustellen, dass die Risiken der radioaktiven Strahlenbelastung geringer sind als das von der Erkrankung selbst ausgehende Risiko. Die häufigsten Nebenwirkungen von Zevalin (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Anämie (verminderte Zahl der roten Blutkörperchen), Leukozytopenie und Neutropenie (verminderte Zahl weißer Blutkörperchen), Thrombozytopenie (verminderte Zahl der Blutplättchen), Asthenie (Kraftlosigkeit und Schwäche), Pyrexie (Fieber), Rigor (Steifheit) und Nausea (Übelkeit). Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Zevalin berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Zevalin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die möglicherweise überempfindlich (allergisch) gegen Ibritumomab, Yttriumchlorid, Mausproteine oder einen der sonstigen Bestandteile sind. Zevalin darf nicht bei Schwangeren oder stillenden Müttern angewendet werden.

## **Warum wurde Zevalin zugelassen?**

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Zevalin als Konsolidierungstherapie nach einer Remissionsinduktion bei zuvor unbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom und bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden (wiederkehrenden) oder refraktären (unempfänglichen) CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zevalin zu erteilen.

Zevalin wurde ursprünglich unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen, da es nicht möglich gewesen war, umfassende Informationen über Zevalin zu erlangen. Da der Hersteller von Zevalin die geforderten zusätzlichen Informationen vorgelegt hatte, wurden die besonderen Bedingungen am 22. Mai 2008 aufgehoben.

## **Weitere Informationen über Zevalin:**

Am 16. Januar 2004 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zevalin in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Zevalin finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Zevalin benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 09-2011 aktualisiert.