

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## MabThera® (Rituximab)

– neu zugelassene Indikation –

### Indikation

MabThera® ist bisher zugelassen zur Behandlung des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) und des diffusen großzelligen B-Zell-NHL sowie für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis in Kombination mit Methotrexat, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika angesprochen haben. Die Zulassung wurde nun erweitert für die:

- Erstlinienbehandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) in Kombination mit einer Chemotherapie.

### Bewertung

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter chimärer (Maus/Mensch) monoklonaler Antikörper. Er bindet spezifisch an das membranständige CD20 Antigen, das auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten exprimiert wird. Über verschiedene, durch das Immunsystem induzierte zytolytische Programme (z. B. ADCC, CDC) und vermutlich auch durch Auslösung von Apoptose werden maligne und auch normale reife B-Zellen eliminiert. Da eine verlässliche Bewertung des langfristigen Effektes noch nicht möglich ist, sollte die Kombinationstherapie mit Rituximab unter Berücksichtigung der verfügbaren Therapiealternativen und der z. T. schwerwiegenden UAWs sorgfältig abgewogen werden.

### Klinische Studien

In einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie, die von Roche finanziell unterstützt wurde, erhielten insgesamt 817 nicht vorbehandelte Patienten mit einer B-CLL entweder eine Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC) alle vier Wochen über sechs Zyklen oder Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid (R-FC). Insgesamt 810 Patienten (407 FC, 403 R-FC) wurden hinsichtlich Wirksamkeit ausgewertet. Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) betrug im Median 39,8 Monate in der R-FC- Gruppe und 32,2 Monate in der FC-Gruppe ( $p < 0,0001$ ), wobei der Effekt bei Patienten mit Stadium Binet A und B (nicht adjustierte HR 0,13; 95 % CI 0,03–0,61;  $p = 0,0093$  bzw. HR 0,46; 95 % CI 0,32–0,63;  $p < 0,0001$ ) deutlich, jedoch kein signifikanter Effekt bei Patienten mit Stadium Binet C nachweisbar war (nicht adjustierte HR 0,88; 95 % CI 0,58–1,33;  $p = 0,5406$ ). Zur Bestätigung des Einflusses auf PFS und Gesamtüberleben (OS) wird eine längere Nachbeobachtungszeit benötigt. Neue von der Europäischen Arzneimittel-Agentur geforderte Studiendaten müssen zu PFS jährlich und zu OS jeweils im 4. Quartal 2009 und 2010 vorgelegt werden.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von MabThera® sind vor allem das Zytokin-Freisetzungs- (Fieber, Schüttelfrost, Rigor, Urtikaria, Angioödem, schwere Dyspnoe mit Bronchospasmus und/oder Hypoxie) und Tumorlyse-Syndrom (Hyperurikämie, Hyperkaliämie, -phosphatämie, Hypokalzämie, akutes Nierenversagen), Hämatotoxizität (insbesondere späte Neutropenie) sowie infektiöse Komplikationen wie Reaktivierung einer Hepatitis B/C sowie die seltene Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) mit in der Regel tödlichem Ausgang oder einer durch Parvoviren ausgelösten Pure Red Cell Aplasia.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen



MabThera® (Rituximab)	
<b>Ältere Patienten</b>	Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Anwendung wird nicht empfohlen.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Keine Angaben.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Keine Angaben.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Sollte nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das potentielle Risiko überwiegt. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und weitere 12 Monate nach der Behandlung wirksame kontrazeptive Methoden anwenden.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Es ist nicht bekannt, ob Rituximab in die Muttermilch übertritt. Frauen sollten während und weitere 12 Monate nach der Behandlung nicht stillen.

## Dosierung und Kosten

MabThera® (Rituximab)		
Darreichungsform	Dosis pro Zyklus <sup>1,2,3</sup>	Kosten für 6 Behandlungszyklen [€] <sup>4</sup>
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Tag 1, 1. Chemotherapiezyklus: 375 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche  Tag 1 jedes nachfolgenden Chemotherapiezyklus: 500 mg/m <sup>2</sup> Körperoberfläche	18.933,15 <sup>5</sup>

Stand Lauertaxe: 15.05.2009

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>2</sup>48 Stunden vor Behandlungsbeginn wird CLL-Patienten zur Verminderung des Risikos eines Tumolyse-syndroms eine Prophylaxe mit einer adäquaten Flüssigkeitszufuhr sowie Gabe von Allopurinol empfohlen; <sup>3</sup>CLL-Patienten mit Lymphozytenzahl > 25 x 10<sup>9</sup>/l: intravenöse Gabe von 100 mg Prednisolon kurz vor Infusion von Rituximab wird empfohlen; <sup>4</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates (hier nur ein Präparat) einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>5</sup>Berechnung für durchschnittliche Körperoberfläche von 1,8 m<sup>2</sup>, zusätzlich Kosten für Chemotherapie.

Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [MabThera®](#) vom 08.04.2009.