



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## EPAR-samenvatting voor het publiek

---

# Zevalin

## Ibritumomabtiuxetan

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Zevalin. Het geeft uitleg over de aanpak van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) bij de beoordeling van het geneesmiddel, een proces dat tot doel heeft een positief advies voor vergunningverlening en aanbevelingen voor de gebruiksvoorwaarden van Zevalin vast te stellen.

### Wat is Zevalin?

Zevalin is een kit voor de bereiding van een radioactief gelabeld preparaat voor infusie (indruppeling in een ader) van de werkzame stof ibritumomabtiuxetan.

### Wanneer wordt Zevalin voorgeschreven?

Zevalin wordt niet rechtstreeks toegediend. Het moet vóór gebruik radioactief gelabeld worden. Radioactief labelen is een techniek waarbij een stof met een radioactief element wordt gemerkt. Zevalin wordt radioactief gelabeld door het te mengen met een oplossing van radioactieve ( $^{90}\text{Y}$ )-yttriumchloride.

Het radioactief gelabelde middel is bestemd voor de behandeling van volwassenen met folliculair B-cel non-Hodgkinlymfoom. Dit is een kanker van het lymfeweefsel (deel van het immuunsysteem) die een specifiek soort witte bloedcel aantast, namelijk de B-lymfocyten of B-cellen. Zevalin wordt gebruikt bij de volgende categorieën patiënten:

- patiënten bij wie de ziekteverschijnselen verminderen (minder kankercellen) na hun eerste behandeling met chemotherapie voor lymfekanker. Zevalin wordt dan gegeven als 'consolidatietherapie' om dit herstel (remissie) te verbeteren;
- patiënten bij wie rituximab (een andere behandeling voor non-Hodgkinlymfoom) niet langer werkzaam is of wier ziekte is teruggekeerd na een behandeling met rituximab.

Het middel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.



## Hoe wordt Zevalin gebruikt?

Radioactief gelabeld Zevalin mag uitsluitend gebruikt en toegediend worden door personeel dat bevoegd is om met radioactieve geneesmiddelen om te gaan.

Voor de behandeling met radioactief gelabeld Zevalin krijgt de patiënt eerst een infusie van rituximab toegediend (zij het in een lagere dosis dan de gebruikelijke behandeldosis) om de B-cellen uit de bloedstroom te verwijderen, waarbij de B-kankercellen in het lymfeweefsel blijven. Zo kan Zevalin de radioactieve straling specifiek op de B-kankercellen richten. Dit wordt zeven tot negen dagen later gevolgd door een tweede infusie met rituximab en een injectie met radioactief gelabeld Zevalin. Zevalin moet worden toegediend als een langzame indruppeling in een ader gedurende 10 minuten. Voor elke patiënt wordt de persoonlijke dosis Zevalin berekend om de voor de toestand van de patiënt juiste hoeveelheid radioactiviteit te kunnen geven. Dit is onder andere afhankelijk van het aantal bloedplaatjes in het lichaam.

## Hoe werkt Zevalin?

De werkzame stof in Zevalin, ibritumomab, is een monoklonaal antilichaam. Dat is een soort eiwit dat dankzij zijn speciaal ontworpen vorm een specifieke structuur (antigen genaamd) op bepaalde cellen in het lichaam herkent en zich hieraan bindt. Ibritumomab is ontworpen om zich te binden aan het antigen CD20 dat aanwezig is op het oppervlak van alle B-lymfocyten.

Als Zevalin radioactief wordt gelabeld, wordt het radioactieve element yttrium90 (90Y) aan ibritumomab toegevoegd. Als het radioactief gelabelde geneesmiddel nu aan de patiënt wordt toegediend, brengt het monoklonale antilichaam de radioactiviteit naar het CD20-antigen op de B-cellen. Zodra het antilichaam zich aan het antigen heeft gehecht, kan de straling ter plaatse zijn werk doen en de B-kankercellen vernietigen.

## Hoe is Zevalin onderzocht?

Ten behoeve van de consolidatietherapie is Zevalin onderzocht in een belangrijk onderzoek onder 414 patiënten met een gedeeltelijk of volledig herstel tijdens de eerste behandeling voor non-Hodgkinlymfoom. In het onderzoek werden patiënten die Zevalin kregen vergeleken met patiënten die geen extra behandeling ondergingen. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was de duur dat patiënten overleefden zonder verergering van hun ziekte.

Zevalin is ook onderzocht bij 306 patiënten met non-Hodgkinlymfoom die niet reageerden op andere therapieën of wier ziekte was teruggekeerd na de vorige behandeling. Het hoofdonderzoek vergeleek de werkzaamheid van Zevalin met die van rituximab bij 143 patiënten. In een aanvullend onderzoek kregen 57 patiënten met folliculair lymfoom die al eerder behandeld werden en niet op rituximab hadden gereageerd, het middel Zevalin. Bij beide studies werd de werkzaamheid voornamelijk gemeten aan de hand van het aantal patiënten met een volledige of gedeeltelijke respons op de behandeling.

## Welke voordelen bleek Zevalin tijdens de studies te hebben?

In een consolidatietherapie met Zevalin bleven patiënten langer stabiel (geen verslechtering van hun ziekte) dan wanneer zij geen verdere behandeling ondergingen. Patiënten die radioactief gelabeld Zevalin kregen toegediend, leefden gemiddeld nog 37 maanden voordat hun ziekte verergerde, tegenover gemiddeld 14 maanden voor degenen die geen aanvullende behandeling kregen. Er waren echter te weinig patiënten die rituximab als deel van hun eerste behandeling hadden gekregen om te kunnen vaststellen of patiënten gebaat zouden zijn bij het gebruik van Zevalin als consolidatietherapie.

Bij patiënten die niet reageerden op andere therapieën of bij wie de ziekte was teruggekomen na een voorgaande behandeling, bleek Zevalin werkzaamere dan rituximab: 80% van de patiënten die radioactief gelabeld Zevalin kregen toegediend had een respons, vergeleken bij 56% van de patiënten die rituximab kregen. De progressietijd van de ziekte na de behandeling was echter gelijk voor beide groepen (rond 10 maanden). In het aanvullende onderzoek reageerde ongeveer de helft van de patiënten op radioactief gelabeld Zevalin.

## **Welke risico's houdt het gebruik van Zevalin in?**

Radioactief gelabeld Zevalin is radioactief en het middel kan mogelijk kanker of erfelijke afwijkingen tot gevolg hebben. De arts die Zevalin voorschrijft moet er zeker van zijn dat de risico's van de blootstelling aan radioactiviteit kleiner zijn dan de risico's van de ziekte zelf. De meest voorkomende bijwerkingen van Zevalin (waargenomen bij meer dan 1 op 10 patiënten) zijn anemie (laag gehalte aan rode bloedcellen), leukocytopenie en neutropenie (laag gehalte aan witte bloedcellen), trombocytopenie (laag gehalte aan bloedplaatjes), asthenie (zwakte), koorts, stijfheid en misselijkheid. Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen van Zevalin.

Zevalin mag niet worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig (allergisch) kunnen reageren op ibritumomab, yttriumchloride, muizeneiwitten of een van de andere bestanddelen. Zevalin mag niet worden gebruikt bij patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

## **Waarom is Zevalin goedgekeurd?**

Het CHMP heeft besloten dat de voordelen van Zevalin groter zijn dan de risico's ervan als consolidatietherapie na remissie bij een eerste behandeling van patiënten met folliculair lymfoom en als behandeling van volwassen patiënten met CD20+ folliculair B-cel non-Hodgkinlymfoom die niet reageren op, of opnieuw ziek worden na behandeling met rituximab. Het Comité bracht een positief advies uit voor het in de handel brengen van Zevalin.

De handelsvergunning voor Zevalin werd in eerste instantie verleend 'onder uitzonderlijke omstandigheden' aangezien het niet mogelijk was gebleken uitputtende informatie over het middel te verkrijgen. Aangezien de firma de gevraagde aanvullende informatie heeft verstrekt, zijn de 'uitzonderlijke omstandigheden' vanaf 22 mei 2008 niet langer van toepassing.

## **Overige informatie over Zevalin:**

De Europese Commissie heeft op 16 januari 2004 een in de hele Europese Unie geldige vergunning voor het in de handel brengen van Zevalin verleend.

Het volledige EPAR voor Zevalin is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_Public\\_Assessment\\_Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports). Zie de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Zevalin.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 09-2011.