

Inductie met ixazomibcitraat-thalidomide-lage dosis dexamethason gevolgd door onderhoudsbehandeling met ixazomibcitraat of placebo bij nieuw gediagnosticeerde multipelmyeloompatiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie: een gerandomiseerde fase 2-studie

Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; a randomized phase 2 trial

prof. dr. S. Zweegman¹, dr. N.W.C.J. van de Donk² en prof. dr. P. Sonneveld³

Samenvatting

Ixazomibcitraat is een orale proteasoomremmer die effectief is gebleken in myeloomcellijnen die resistent waren voor bortezomib. Uit fase 1- en 2-studies bij zowel bortezomib-refractaire als niet-refractaire patiënten kwam naar voren dat ixazomib tot hoge responspercentages leidde in deze patiëntenpopulatie met een aanvaardbare toxiciteit met een relatief laag stakingspercentage. In de HOVON 126-studie wordt onderzocht of onderhoudstherapie met ixazomib de progressievrije overleving in die mate verlengt dat het verder onderzoek naar onderhoudstherapie rechtvaardigt in vergelijking met de mogelijke toepassing van continue therapie met lenalidomide in de eerstelijns-behandeling van multipel myeloom.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:153-7)

Summary

Ixazomib is an oral proteasome inhibitor which has proven to be effective in bortezomib resistant myeloma cell lines. Earlier phase 1 and 2 trials showed effectivity for ixazomib in both non-bortezomib and bortezomib resistant patients with high overall responses and low toxicities. The HOVON 126 trial investigates whether maintenance therapy with ixazomib prolongs the progression free survival to such an extent that it justifies future studies on maintenance therapy in comparison to continuous treatment with lenalidomide in first line treatment of multiple myeloma.

Inleiding en rationale

Huidige standaard eerstelijns therapie voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie

De mediane leeftijd van patiënten met multipel myeloom (MM) bij diagnose is ongeveer 65-70 jaar, hetgeen betekent dat ongeveer de helft van de patiënten niet in

¹internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht,

³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus MC. Correspondentie graag richten aan mw. prof. dr. S. Zweegman, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: s.zweegman@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ixazomib, klinische fase 2-studie, multipel myeloom

Keywords: clinical phase 2 trial, ixazomib, multiple myeloma

aanmerking komt voor hogedosis therapie. De huidige standaardbehandeling in Nederland is een alkylerend bevattend schema, waaraan prednison en een proteasoomremmer of een IMiD worden toegevoegd. Momenteel is dat bortezomib (MPV) of thalidomide (MPT). Vanwege het feit dat MPV, hoewel niet direct vergeleken, een groter overlevingsvoordeel gaf ten opzichte van MPT (13 maanden versus 6,5 maanden overlevingsvoordeel in vergelijking met MP) is in de Nederlandse richtlijn de voorkeur gegeven aan bortezomib.

Gezien de recente resultaten van de HOVON 87-studie, waaruit bleek dat de toevoeging van lenalidomide aan melfalan en prednison plus onderhoudsbehandeling met lenalidomide (MPR-R) niet tot een betere progressievrije (PFS) en algehele overleving (OS) leidde dan MPT gevolgd door thalidomide-onderhoud (MPT-T), is het niet de verwachting dat dit regime zijn intrede zal gaan doen, temeer daar de ECOG dezelfde bevinding deed. Wel was de neurologische toxiciteit van MPR-R significant minder dan MPT-T versus een hogere hematologische toxiciteit, die evenwel niet tot meer infecties leidde.

De Franse 'First trial' toonde aan dat lenalidomide/dexamethason (Rd) gegeven tot aan progressie wel tot een betere PFS en OS leidde dan MPT. Dit gold niet voor Rd gedurende 18 maanden. Recentelijk is lenalidomide/dexamethason geregistreerd en vergoeding wordt binnen afzienbare tijd verwacht. Er is een groot verschil in de dan beschikbare schema's: 9 cycli MPV versus Rd tot aan progressie (waarbij de uitkomst van 18 maanden therapie qua verbetering van de OS ten opzichte van MPT bij langdurige follow-up van groot belang zal zijn). De vraag is dan welk regime naast de hoogste effectiviteit leidt tot de minste toxiciteit en de beste kwaliteit van leven. De OS in de 'First trial' is 59% na 4 jaar. De langetermijnfollow-up van de 'VISTA trial' toonde een mediane overleving van 56 maanden. Het percentage patiënten dat infecties ontwikkelde bij Rd is hoger dan bij MPV; graad 3/4 29% versus 7%. Dit terwijl er overigens minder neutropenie was (28% versus 40%), dus waarschijnlijk is het deels dexamethason-gerelateerd. Dit wordt ondersteund door het feit dat 80% van de infecties niet tijdens een episode van neutropenie optraden. Daarentegen was graad 3/4-polyneuropathie (PNP), bij overigens toen nog intraveneuze toediening van bortezomib, hoog: 14% versus 1% bij Rd. Tijdens MPV moest 15% van de patiënten de therapie staken, waarnaast nog 19% van de patiënten de therapie met bortezomib moest staken ten gevolge van PNP. Tijdens Rd tot aan progressie moest 28% de therapie staken vanwege bijwerkingen; dit was 18% tijdens Rd gedurende 18 maanden therapie.

In de huidige richtlijn wordt gemeld dat na vergoeding zowel MPV als Rd als eerstelijns therapie bij ouderen kan worden voorgeschreven. De keuze tussen MPV of Rd moet worden gemaakt op basis van voorkeur voor gedeeltelijk subcutane therapie versus orale therapie en duur van de therapie (gelimiteerd tot 9 cycli in geval van MPV, tot aan progressie of toxiciteit in geval van Rd). Voor een uitgebreid overzicht en de referenties van bovenbeschreven studies wordt verwezen naar de richtlijn van 2015: www.hematologienederland.nl/richtlijnen-1.

Nadelen standaard eerstelijns therapie

Met name bij de oudere populatie, die meer toxiciteit ontwikkelt, is het minimaliseren van de toxiciteit van groot belang. Dit wordt ondersteund door de MM015-studie waarin patiënten ≥ 75 jaar geen baat hadden bij MPR-R versus MP (mediane PFS 19 maanden versus 13 maanden), terwijl de patiënten < 75 jaar een PFS van 31 maanden hadden. Dit lijkt te worden veroorzaakt door een hoger stakingspercentage (22 versus 12%) en een lagere cumulatieve dosering van melfalan (50 versus 83% van de geplande dosis) en lenalidomide (52 versus 75% van de geplande dosis). Graad 4-toxiciteit kan worden verminderd door de dosering van MPR te verminderen en het weglaten van melfalan in de eerste inductiekuren (neutropenie 10 versus 35% en trombopenie 0 versus 11%). Of dit de effectiviteit negatief vermindert, moet echter nog worden beoordeeld.

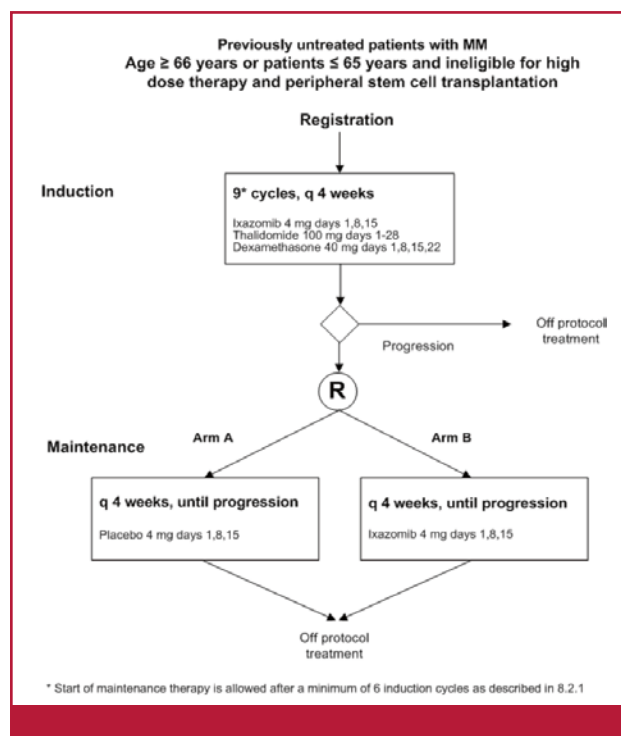
Een andere mogelijkheid zou zijn melfalan te vervangen door een niet-alkylerende therapie. Dit is tevens van belang in het kader van het verminderen van de kans op tweede maligniteiten, hetgeen van melfalan-monotherapie, maar met name ook in combinatie met de IMiD's is beschreven. Tripelcombinaties zonder alkylerende therapie zijn mogelijk en effectief gebleken. Bortezomib, thalidomide en dexamethason (VTD) bleek in een oudere populatie MM-patiënten niet alleen effectief, maar gaf ook minder aanleiding tot hematologische en infectieuze toxiciteit dan MPV. In beide regimes ontwikkelt 10% van de patiënten echter graad 3/4-polyneuropathie, met name ten gevolge van bortezomib.

Ixazomib

Om deze reden wordt in de HOVON 126-studie niet bortezomib, maar de orale proteasoomremmer ixazomib gebruikt. Er is gekozen dit te combineren met thalidomide (mede gezien de reeds bestaande ervaring met een proteasoomremmer in combinatie met thalidomide bij oudere patiënten en tevens uit kostenoverwegingen) en dexamethason.

Ixazomibcitraat wordt snel, binnen 1 uur, geresorbeerd. Vervolgens wordt het in plasma direct gehydrolyseerd tot de biologische actieve vorm ixazomib. Ixazomib is evenals bortezomib een boronzuur proteasoomremmer. Ixazomib bindt op reversibele wijze aan de bèta-5-subunit van het proteasoom en remt in hoge doseringen tevens de bèta-1- en bèta-2-subunit. In vergelijking met bortezomib dissocieert het sneller van het proteasoom. Dit leidt tot een groter distributievolume en daarmee een betere distributie van het bloed naar de weefsels. Ixazomib bleek effectief in myeloomcellijnen die resistent waren voor bortezomib. Tevens bleek er synergie in combinatie met dexamethason en lenalidomide. Dit vormde de opmaat naar fase 1-studies bij uitgebreid voorbehandelde patiënten, inclusief patiënten die refractair waren voor bortezomib. Bij 33 en 18% trad respectievelijk graad 3- en 4-trombopenie en -neutropenie op. De non-hematologische toxiciteit bestond met name uit diarree (17%), misselijkheid (7%) en braken (5%). Slechts 2% ontwikkelde graad 3-PNP en 12% moest de therapie staken ten gevolge van bijwerkingen. Bij 18% werd een partiële respons bereikt die gemiddeld 7,3 maanden aanhield. Een tweede studie toonde soortgelijke effectiviteit en bijwerkingen met vermeldenswaardig nog 8% van de patiënten die een 'rash' ontwikkelde van de huid. Deze is in het algemeen dosisafhankelijk en om die reden kan na kortdurende behandeling met ofwel lokale corticosteroiden of systemisch de therapie in aangepaste dosering worden voortgezet.

De daarop volgende fase 2-studies toonden bij niet-bortezomib-refractaire patiënten ≥ 18 jaar, mediaan 66 jaar, (er werd geen of minder dan 6 cycli bortezomib in voorgaande behandelingen gegeven) hetzelfde bijwerkingenpatroon met een hoger percentage patiënten dat een 'rash' vertoonde (18%). De effectiviteit was hoog met een algeheel responspercentage (ORR) van 94% na 4 cycli, waarvan CR 19%, VGPR 30% en PR 45%. De respons nam toe na 8 cycli, met CR bij 32% van de patiënten, bij wie in 88% van de gevallen geen minimale restziekte meer kon worden aangetoond door middel van flowcytometrie. Hier moet worden vermeld dat indien patiënten na 2 cycli geen minimale of na 4 cycli geen partiële respons hadden, eenmaal per week 20 mg dexamethason werd toegevoegd. Tevens werd een studie verricht in combinatie met lenalidomide en dexamethason bij nieuw gediagnosticeerde patiënten ≥ 18 jaar met 93% ORR, van wie 67% minimaal een VGPR en 24% CR, waarvan 14% stringent en 82% MRD-negatief. Het stakingspercentage vanwege bijwerkingen was laag: 8%.



Figuur 1. Studieopzet van de HOVON 126-studie.

De rol van onderhoudstherapie

In zijn algemeenheid heeft onderhoudstherapie met een IMiD, ofwel een proteasoomremmer, de respons en de PFS verbetert, echter het effect op OS is minder duidelijk. Dit komt mede voort uit het feit dat voor proteasoomremmers ofwel 'head-to-head'-vergelijkingen ontbreken, ofwel omdat niet alleen de onderhoudsgroep van de studie verschilt (wel versus geen onderhoud), maar daaraan gekoppeld ook de inductie, zodat het effect in overleving niet aan onderhoud kan worden toegeschreven. Er zijn uit deze studies wel sterke aanwijzingen dat bortezomib-onderhoud de PFS verbetert, ook bij oudere patiënten. In een niet-'head-to-head'-vergelijking tussen VMP met een wekelijkse toediening van bortezomib gedurende 6 cycli, gevolgd door 3 jaar onderhoudstherapie met VP of VT, werd een betere PFS van 31 maanden bereikt versus de 24 maanden met 9 cycli VMP uit de 'VISTA trial'. Het is tot op heden echter onbekend of een behandelvrij interval gevolgd door therapie met een proteasoomremmer bij relapse niet in eenzelfde uitkomst zou kunnen resulteren. Tevens is nog onbekend of langdurige onderhoudstherapie geen aanleiding geeft tot de ontwikkeling van resistente klonen. Dus hoewel onderhoudstherapie met een orale proteasoomremmer die nagenoeg geen aanleiding geeft tot PNP aantrekkelijk is, zal het bewijs voor effect nog moeten worden geleverd. Vandaar dat in de HOVON

Tabel 1. Behandelingschema.

Middel	Dosis/dag per os	Dag
Ixazomibcitraat	4 mg	1, 8 en 15
Thalidomide	100 mg	1-28
Dexamethason	40 mg	1, 8, 15 en 22

126-studie wordt onderzocht of onderhoudstherapie met ixazomib de PFS in die mate verlengt, dat het verder onderzoek naar onderhoudstherapie rechtvaardigt in vergelijking met de mogelijke toepassing van continue therapie met lenalidomide in de eerstelijnsbehandeling.

Studieopzet HOVON 126

De opzet van de HOVON 126-studie staat in *Figuur 1*, pagina 155.

Primaire doelstellingen

Onderhoudsbehandeling: het vergelijken van de PFS.
Inductiebehandeling: het vergelijken van de respons.

Secundaire doelstellingen

Vaststellen/vergelijken van:

- de toxiciteit tijdens inductietherapie en onderhoudsbehandeling met ixazomib of placebo;
- de PFS en OS vanaf registratie;
- de OS vanaf randomisatie;
- de effectiviteit van de onderhoudsbehandeling met ixazomib of placebo gedefinieerd als een toename in respons;
- de effectiviteit van de inductietherapie gedefinieerd als de tijd tot respons;
- het stakingspercentage ten gevolge van toxiciteit gedurende inductietherapie en onderhoudsbehandeling met ixazomib of placebo;
- de tijd tot de volgende behandeling;
- de PFS na tweedelijns-PFS (PFS2);
- de kwaliteit van leven;
- identificeren van prognostische en voorspellende klinische, imaging-gerelateerde en moleculaire markers voor de uitkomst en de toxiciteit;
- vaststellen van tweede primaire maligniteiten.

Klopt dit of moet het tweedelijns-behandeling zijn?

Statistische onderbouwing

Het betreft een gerandomiseerde fase 2-studie. Om een verbetering aan te tonen van een PFS na aanvang van de onderhoudstherapie van 10 naar 26 maanden (HR 0,39), met een alfa van 0,05 en een power van 90% is

een populatie van 94 patiënten nodig. Er is rekening gehouden met het feit dat 35% van de patiënten de inductietherapie voortijdig beëindigen. Dan dienen 142 patiënten te worden geïncludeerd. De helft van de patiënten zal door de Nordic Myeloma Study Group worden geïncludeerd. Om die reden zal in Nederland de studie in 25 centra open zijn voor inclusie. Bij de keuze is het aantal geïncludeerde patiënten in de HOVON 87-studie leidend geweest.

De behandeling

De behandeling bestaat uit 9 inductiekuren met ixazomib-thalidomide-dexamethason, volgens *Tabel 1*. Daarnaast wordt tromboseprofyaxe met aspirine geadviseerd. Indien er in het verleden reeds een trombotische gebeurtenis heeft plaatsgevonden, wordt profyaxe met LMWH geadviseerd. Antibioticaprofyaxe is niet verplicht, alleen indien tijdens de therapie een infectie optreedt, wordt vervolgens wel antibioticaprofyaxe geadviseerd volgens lokaal protocol. Het is belangrijk te beseffen dat geen behandeling mag plaatsvinden met sterke remmers van CYP1A2 (ciprofloxacine) of van CYP3a (clarithromycine). Dit is overigens niet klasse-specifiek, dus levofloxacine en azitromycine kunnen wel worden gegeven. Dit geldt tevens voor cotrimoxazol. 'Rash' kan met lokale corticosteroiden of met ≤ 10 mg prednison per dag worden behandeld en vermindert meestal bij het verlagen van de dosis zoals in het protocol is aangegeven.

Biologische studies

Gekoppeld aan de HOVON 126-studie wordt verder onderzoek naar de biologie van de ziekte en naar voorspellende factoren voor prognose en toxiciteit gekeken. Hiertoe zal naast de standaard FISH-analyse van het beenmerg, die in het cytogenetisch laboratorium bij u in de buurt gebeurt, tevens genetisch onderzoek plaatsvinden (genexpressie-'profiling' of 'whole genome sequencing' in een subpopulatie van patiënten). Hiertoe zal beenmerg naar het centraal laboratorium in Rotterdam moeten worden verzonden, zoals in de HOVON 87-studie het geval was. Tevens wordt gevraagd perifeer bloed af te nemen voor 'single nucleotide polymorphism' (SNP)-analyse van het somatisch DNA, omdat bij jongeren een correlatie is gevonden tussen SNP's en PNP. Daarnaast zal de prognostische waarde van zowel flowcytometrisch bepaalde minimale restziekte (MRD) en PET-CT worden onderzocht. Hoewel MRD-negativiteit voorspellend is voor een betere prognose, ontwikkelen ook deze patiënten een relapse. Behoudens onvoldoende

Deelnemende centra

- Alkmaar, Medisch Centrum Alkmaar
- Amersfoort, Meander MC
- Amsterdam, AMC
- Amsterdam, VUmc
- Arnhem, Ziekenhuis Rijnstate
- Delft, Reinier de Graaf Gasthuis
- Den Haag, Hagaziekenhuis, locatie Leyweg
- Dirksland, Van Weel-Bethesda Ziekenhuis
- Doetinchem, Slingeland Ziekenhuis
- Dordrecht, Albert Schweitzer Ziekenhuis, locatie Dordwijk
- Ede, Gelderse Vallei
- Eindhoven, Maxima Medisch Centrum
- Enschede, Medisch Spectrum Twente
- Gouda, Groene Hart Ziekenhuis
- Groningen, Martini Ziekenhuis
- Groningen, UMCG
- Hoofddorp, Spaarne Ziekenhuis
- Leeuwarden, MC Leeuwarden Zuid
- Maastricht, MUMC
- Nieuwegein, Antonius Ziekenhuis
- Rotterdam, Erasmus MC
- Rotterdam, Maasstadziekenhuis
- Tilburg, St. Elisabeth Ziekenhuis
- Uden, Bernhoven
- Utrecht, UMCU
- Zwolle, Isala, locatie Sophia

sensitiviteit van de MRD-techniek, kan ook focale rest-ziekte een reden zijn voor relapse. Dit wordt ondersteund door het feit dat het bereiken van FDG-PET-negativiteit correleert met een betere uitkomst. Bij jongere patiënten die intensieve therapie ondergingen was de vierjaars-PFS en -OS voor patiënten die respectievelijk geen en wel CR op de PET bereikten 47 en 79% voor PET-negatieve patiënten en 32 en 66% voor PET-positieve patiënten. Bij oudere patiënten die minder intensief worden behandeld ontbreken deze gegevens, hetgeen de reden vormt voor dit onderzoek.

Deelname aan studie

De studie is nu goedgekeurd door de METC van het VUmc en open voor inclusie in het VUmc, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Meander MC, MC Leeuwarden, St. Elisabeth Ziekenhuis en Erasmus MC. Zoals gemeld zijn er vanwege het gelimiteerd aantal patiënten dat kan meedoen 25 deelnemende centra. Mocht de studie niet open zijn in uw centrum, dan is het verzoek of u wilt overwegen patiënten naar een centrum bij u in de buurt te verwijzen (zie kader voor de ziekenhuizen die

participeren aan de studie). Het plan is om na deze fase 2-studie, waardoor in ieder geval vast ervaring met de orale proteasoomremmer ixazomib kan worden opgedaan, een grotere fase 3-studie te starten waar alle centra weer aan kunnen participeren. Indien u informatie wilt, kunt u contact opnemen met Sonja Zweegman (s.zweegman@vumc.nl) of met de trialmanager Sonia Cunha (s.cunha@erasmusmc.nl).

Referenties

- www.hematologienederland.nl/richtlijnen-1, richtlijn behandeling Multipel Myeloom met daarin tevens de van belang zijnde referenties, zoals in de inleiding genoemd.
- Richardson PG, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood* 2014;124:1038-46.
- Kumar SK, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1503-12.
- Richardson PG, et al. The investigational proteasome inhibitor ixazomib for the treatment of multiple myeloma. *Future Oncol* 2015;11:1153-68.

Ontvangen 26 november 2014, geaccepteerd 2 mei 2015.

Verkorte productinformatie Imnovid

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
 Imnovid® 1 mg, Imnovid® 2 mg, Imnovid® 3 mg, Imnovid 4* mg harde capsules.
Farmaceutische vorm en samenstelling: Elke harde capsule bevat 1, 2, 3 of 4 mg pomalidomide. **Farmacotherapeutische categorie:** Immunomodulator.
ATC-code: L04AX06. **Indicaties:** Imnovid in combinatie met dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die eerder minimaal twee andere behandelingsregimes hebben gehad, waaronder zowel lenalidomide als bortezomib, en die tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond. **Contra-indicaties:** Zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij wordt voldaan aan alle voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma. Mannelijke patiënten die niet in staat zijn om de vereiste anticonceptie maatregelen te nemen of die zich hier niet aan kunnen houden. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Dosering en wijze van toediening:** Imnovid capsules dienen elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt 4 mg eenmaal daags oraal in te nemen op dag 1, 8, 15 en 22 van herhaalde cycli van 28 dagen. De aanbevolen dosering dexamethason is 40 mg eenmaal daags oraal in te nemen op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelingscyclus van 28 dagen. Op basis van klinische bevindingen en laboratoriumuitslagen wordt de dosering voortgezet of aangepast. Behandeling dient te worden gestaakt wanneer ziekteprogressie optreedt. Voor verdere informatie over de aanbevolen doseringsaanpassingen tijdens behandeling en opnieuw starten van de behandeling, over de behandeling van oudere patiënten en de toepassing van pomalidomide bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie wordt verwezen naar de informatie in rubriek 4.2 van de volledige productinformatie. Pomalidomide is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten. **Waarschuwingen en voorzorgen: Hematologische voorvallen:** Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op hematologische bijwerkingen, voornamelijk neutropenie. Patiënten dienen te worden geadviseerd febrile episodes direct te melden. Artsen moeten alert zijn op bloedingsverschijnselen, met inbegrip van epistaxis, voornamelijk bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het risico op bloedingen verhogen. Een volledig bloedbeeld moet worden uitgevoerd in de uitgangssituatie, gedurende de eerste 8 weken elke week en daarna elke maand. Het kan nodig zijn de dosering aan te passen. Het kan zijn dat patiënten ondersteuning nodig hebben in de vorm van bloedproducten en/of groeifactoren. **Trombo-embolische voorvallen:** Patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie, waaronder eerdere trombose, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Anticoagulerende behandeling (tenzij gecontra-indiceerd) wordt aangeraden, in het bijzonder voor patiënten met bekende risicofactoren voor trombose. **Perifere neuropathie:** Gepaste voorzichtigheid is geboden wanneer wordt overwogen om patiënten met bestaande perifere neuropathie van ≥ graad 2 met pomalidomide te behandelen. **Significante hartfunctiestoornis:** Gepaste voorzichtigheid is geboden wanneer wordt overwogen om patiënten met significante hartfunctiestoornis met pomalidomide te behandelen. **Tumorlysis-syndroom:** Tumorlysis-syndroom kan optreden. Patiënten die vóór de behandeling een hoge tumorlast hebben dienen nauwlettend gevolgd te worden en gepaste maatregelen dienen genomen te worden. **Tweede primaire kwaadaardige tumoren:** Er zijn tweede primaire kwaadaardige tumoren gemeld bij patiënten die pomalidomide kregen. Artsen dienen patiënten zorgvuldig te evalueren vóór en tijdens de behandeling met behulp van standaard kanker screening op het optreden van tweede primaire kwaadaardige tumoren en behandeling in te stellen conform de indicatie. **Allergische reactie:** Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige allergische reacties in verband met een behandeling met thalidomide of lenalidomide kunnen een groter risico op overgevoelighedsreacties hebben en dienen geen pomalidomide te krijgen. **Duizeligheid en verwardheid:** Duizeligheid en verwardheid zijn gemeld als bijwerking. Patiënten moeten situaties vermijden waarin duizeligheid of verwardheid een probleem kan zijn en mogen geen andere geneesmiddelen innemen die duizeligheid of verwardheid kunnen veroorzaken zonder eerst medisch advies in te winnen. **Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding: Zwangerschap:** Een teratogeen effect van pomalidomide bij mensen is te verwachten. Pomalidomide is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, behalve wanneer aan alle voorwaarden voor het voorkomen van zwangerschap is voldaan. Pomalidomide is in sperma van mannelijke patiënten aanwezig. Als voorzorgsmaatregel moeten alle mannelijke patiënten tijdens de hele behandelingsduur, tijdens onderbreking van de dosering en gedurende 7 dagen na het einde van de behandeling een condoom gebruiken als hun partner zwanger is of zwanger kan worden en geen anticonceptie toepast. **Borstvoeding:** Het is niet bekend of pomalidomide in moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege het potentieel voor bijwerkingen van pomalidomide in zuigelingen, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met pomalidomide moet worden gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder. **Bijwerkingen: Zeer vaak (≥ 1/10)** pneumonie, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie, verminderde eetlust, dyspneu, hoesten, diarree, nausea, constipatie, botpijn, spierspasmen, vermoeidheid, pyrexie, oedeem perifer. **Vaak (≥ 1/100, < 1/10)** neutropenische sepsis, bronchopneumonie, bronchitis, ademhalingswegsnelinfectie, bovenste luchtweginfectie, nasofaryngitis, febrile neutropenie, pancytopenie, hyperkaliëmie, hyponatriëmie, verwarde toestand, verminderd bewustzijn, perifere sensorische neuropathie, duizeligheid, tremor, verhoogde, diepe veneuze trombose, longembolie, epistaxis, braken, rash, pruritus, renaal falen, urineretentie, bekkenpijn, neuroflectieling verlaagd, witte bloedcellering verlaagd, plaatjestelling verlaagd, alanine-aminotransferase verhoogd. Registratienummers: EU/1/13/850/001-002-003-004. **Afleverstatus:** U. R. **Let op!** Voor Imnovid is een **Risico Management Programma van toepassing, inclusief strikte voorwaarden en richtlijnen op het gebied van zwangerschapspreventie. Vergoeding:** Per 1 januari 2015 is voor elke sterkte van Imnovid een add-on effectief. Volledige productinformatie en informatie over het zwangerschapspreventieprogramma is verkrijgbaar bij Celgene B.V., Postbus 2507, 3500 GM Utrecht, Telefoon: 030-2 844 500, E-mail: info.nl@celgene.com. Datum: februari 2015, Versie 2.1. NL-IMN1500001

Referenties: 1. Imnovid (pomalidomide) SmPC November 2014. 2. EPAR pomalidomide EMA/CHMP/427059/2013. 3. Vij R, et al., 2012;ASH P4070. 4. San Miguel J, et al., *Lancet Oncology* http://dx.doi:10.1016/S1470-2045(13)70380-2. 5. San Miguel J, et al., 2013;Haematologica;98(s1):430. 6. San Miguel J, et al., 2013;EHA S1151. 7. Morgan G, et al. *Br J Haematol* 2014 doi: 10.1111/bjh.13227.

 Celgene B.V., Postbus 2507, 3500 GM Utrecht, telefoon 030-2844500