



Veneuze trombo-embolie: VEGF-antagonisten

6184

Geneesmiddel(groep)	Toelichting	Datum uitgewerkt	Datum akkoord werkgroep
Cabozantinib (en overige VEGF-antagonisten)	Update SPC cabozantinib: rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik <i>Trombo-embolische incidenten: Bij cabozantinib zijn gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder longembolie en gevallen van arteriële trombo-embolie, soms fataal, waargenomen. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten die risico lopen op, of die een voorgeschiedenis hebben van, deze incidenten. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een acuut myocardiinfarct of enige andere klinisch significante arteriële trombo-embolische complicatie ontwikkelen.</i> EPAR: The incidence of venous and mixed/unspecified thrombotic ETMs in Study XL184-308 was 7.3% (24 subjects) in the cabozantinib arm and 2.5% (8 subjects) in the everolimus arm. The most frequently reported events of any grade in the cabozantinib arm were pulmonary embolism (12 cabozantinib-treated subjects [3.6%], 1 everolimus subject [0.3%]), deep vein thrombosis (DVT; 5 [1.5%], 2 [0.6%]), and portal vein thrombosis (2 [0.6%], 1 [0.3%]); all other events were reported in no more than one subject per treatment arm. Dit is een herziening van een rapport uit 2016. Er is daarom gezocht vanaf 2016. Pubmed (vanaf 2016): ((venous thromboembolism[MeSH Terms]) OR (pulmonary embolism[MeSH Terms]) AND ((afibercept OR axitinib OR bevacizumab OR (cabozantinib) OR (lenvatinib) OR (midostaurine) OR (nintedanib) OR (pazopanib) OR (ponatinib) OR ramucirumab OR (regorafenib) OR (sorafenib) OR (sunitinib) OR (tivozanib) OR (vandetanib). Filter: human, english, dutch Geen relevante hits (2 studies die trombose als bijwerking beschrijven)	26-7-2022	20-10-2022

	Embase (vanaf 2016): (venous thromboembolism/mj OR lung embolism/mj) AND ('cabozantinib'/mj OR 'protein tyrosine kinase inhibitor'/mj) Filter: human, english, dutch 4 resultaten (2 meta-analyses met incidentie van trombotische events bij VEGFR-TKI's waarbij tegenstrijdige resultaten zijn gezien; wel/geen verhoogd risico bij gebruik VEGFR-TKI's) Conclusie: VEGF-antagonisten of angiogeneseremmers kunnen een trombo-embolie als bijwerking geven. Er is vanuit de literatuur geen verdere onderbouwing gevonden dat dit risico hoger is bij patiënten die in de voorgeschiedenis al een VTE hebben gehad. Bij toepassing van EGFR- of VEGF-antagonisten weegt de oncoloog volgens protocol het beoogde voordeel van de behandeling af tegen de risico's. De risico-inschatting m.b.t. VTE is dus geprotocolleerde zorg. Daarom worden deze middelen niet bewaakt.		
--	--	--	--

Hieronder is het rapport uit 2016 toegevoegd.

Veneuze trombo-embolische ziekte: VEGF-antagonisten

6184

Aflibercept, axitinib, bevacizumab, cabozantinib, nintedanib, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, sorafenib, sunitinib en vandetanib.

BI: betrouwbaarheidsinterval, I^2 : mate van heterogeniteit, OR: odds ratio, RR: relatief risico, TKI: tyrosinekinaseremmer, VTE: veneuze trombo-embolie

Bron	Bewijs	Effect
ref. 1 Qi W et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2013;132:2967-74.	meta-analyse n=2140	Meta-analyse van 14 RCT's met in totaal 4430 kankerpatienten behandeld met of zonder 1 van de 4 VEGF-TKI's (sorafenib 3 studies, sunitinib 3 studies, vandetanib 3 studies, pazopanib 5 studies). 9 studies, met 2140 patiënten in de VEGF-TKI groep en 1896 in de placebo- of controlegroep, werden gebruikt voor het berekenen van de gepoolde RR's. Doel: bepaling incidentie VTE door VEGF-TKI's en RR op VTE in groep met VEGF-TKI. - geen significant verhoogd risico op VTE gevonden in groep met VEGF-TKI t.o.v. controlegroep. RR 0,912 (95% BI: 0,617-1,348 en $I^2=0\%$) - in subgroepanalyses werd ook geen verhoogd risico gevonden voor de verschillende VEGF-TKI's.
ref. 2 Sonpavde G et al. Venous thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol 2013;87:80-9. High-grade = VTE ≥ 3	meta-analyse n=4228	Meta-analyse van 17 RCT's met in totaal 7441 kankerpatienten behandeld met of zonder 1 van de 5 VEGF-TKI's (sorafenib 4 studies, sunitinib 3 studies, pazopanib 3 studies, vandetanib 5 studies of axitinib 2 studies). Doel: bepaling RR all grade VTE (10 studies: 2358 met VEGF-TKI en 2002 zonder) en RR high-grade VTE (14 studies: 3332 met VEGF-TKI en 2364 zonder) in groep met VEGF-TKI. - geen significant verhoogd risico op VTE gevonden in groep met VEGF-antagonist t.o.v. controlegroep. RR all-grade VTE: 1,10 (95% BI: 0,73-1,66 en $I^2=31,3\%$). RR high-grade VTE: 0,85 (95% BI: 0,58-1,25 en $I^2=14,2\%$). GIC: de trials bevatten geen patiënten met significante baseline cardiovasculaire comorbiditeiten of doorgemaakt VTE in de afgelopen 6-12 maanden. GIC: de geïnccludeerde studies zijn gedeeltelijk dezelfde (5 stuks) als de geïnccludeerde studies in Qi et al. Qi heeft geen studies over axitinib (2 stuks).

ref. 3 Hurwitz HI et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. J Clin Oncol 2011;29:1757-64.	meta-analyse n=3448	Meta-analyse van individuele patiëntgegevens van 10 RCT's met in totaal 6055 kankerpatiënten behandeld met chemotherapie/immunotherapie met (n=3448) of zonder (n=2607) bevacizumab. - Geen verschil in incidentie van all-grade VTE of VTE graad 3-5 tussen bevacizumab en controle (al dan niet gecorrigeerd voor behandelduur). - Gelijk aantal fatale VTE's in beide groepen (9 patiënten) - Bij hogere dosering bevacizumab (5 vs 2,5 mg/kg/week) geen toename in VTE's. - Geen verschil in risicofactoren voor VTE tussen groep met bevacizumab en groep zonder. - Geen verhoogd risico op grade 3-5 bloedingen bij gebruik anti-coagulantia door bevacizumabgebruikers met VTE. - Verhoogd risico op grade 1-2 bloedingen bij gebruik anti-coagulantia door bevacizumabgebruikers met VTE. Dit betrof hoofdzakelijk epistaxis. GIC: onduidelijk welke doseringen bevacizumab werden gebruikt in de studies, waarschijnlijk 2,5 of 5 mg/kg/week. De 10 RCT's vertonen veel overlap met Nalluri. Hurwitz heeft alleen RCT's gebruikt waarin individuele patientdata beschikbaar waren, zodat zij de datasets konden samenvoegen.
ref. 4 Nalluri AR et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients. JAMA 2008;300:2277-85. All-grade = VTE grade ≥ 2 High-grade = VTE grade ≥ 3	meta-analyse n=4292	Meta-analyse van 15 RCT's met in totaal 7956 kankerpatiënten behandeld met (n=4292) of zonder (n=3664) bevacizumab 2,5 of 5 mg/kg/week. All-grade VTE: 6 studies (met bevacizumab 1196, zonder 1083). High grade VTE: 13 studies (met bevacizumab 3795, zonder 3167). - Hoger risico op all-grade VTE bij gebruik bevacizumab vergeleken met controles, RR 1,29 (95% BI: 1,03-1,63). Als gekeken werd naar verschillende tumortypes werd alleen een significant verschil gevonden (RR: 3,0 95% BI: 1,23-7,33) voor niercelkanker en niet voor colorectaalcarcinoom, niet-kleincellig longcarcinoom of borstkanker. - Hoger risico op high-grade VTE bij gebruik bevacizumab vergeleken met controles, RR 1,38 (95% BI: 1,12-1,70). Hier werd alleen een significant verschil gevonden voor colorectaalcarcinoom (RR 1,56, 95% BI: 1,12-2,17) als gekeken werd naar verschillende tumortypes. - Geen verschil in risico op VTE tussen hoge en lage dosering bevacizumab. Onder gebruikers bevacizumab incidentie all-grade VTE 11,9% (95% BI: 6,8-19,9) en high-grade VTE 6,3% (95% BI: 4,8-8,3).
ref. 5 Patel JN et al. Bevacizumab and the risk of arterial and venous thromboembolism in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer treated on Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90401 (Alliance). Cancer 2015;121:1025-31.	studie n=503	Gerandomiseerde klinische trial onder patiënten met prostaatkanker naar de invloed van bevacizumab en andere risicofactoren (waaronder eerder doorgemaakt VTE) op het ontstaan van ATE en VTE. Patiënten werden behandeld met docetaxel, prednison en bevacizumab (15 mg/1x per 3 weken) (n=503) of docetaxel, prednison en placebo (n=505). - Geen significant verschil in risico op VTE tussen groep met of zonder bevacizumab. - Wel een trend naar een verminderd risico op VTE in de bevacizumabgroep: HR 0,60; (95% BI: 0,35-1,02))
ref. 6 Khorana AA et al. Incidence and predictors of Venous Thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy	studie n=1832	Retrospectieve cohortanalyse met als doel de incidentie en de risicofactoren van VTE te achterhalen onder 17284 kankerpatiënten met chemotherapie en een controlegroep zonder kanker. - OR voor VTE onder bevacizumabgebruikers 1,43 (95% BI: 1,24-1,65)

in the United States. Cancer 2013;119:648-55.		
ref. 7 Meyerhardt JA et al. effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for medicare patients with stage IV colorectal cancer. J Clin Oncol 2012;30:608- 15.	studie n=903	Retrospectieve cohort studie naar survival onder 2526 patiënten recent gediagnosticeerd met stage IV colorectale kanker en behandeld met chemotherapie met/zonder bevacizumab (gegevens uit SEER-Medicare database). Een van de secundaire eindpunten was het risico op VTE. - geen verschil in VTE tussen groep met of zonder bevacizumab, OR 0,96 (95% BI: 0,79-1,18)
ref. 8 Kindler HL et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). J Clin Oncol 2010;28:3617- 22.	studie n=277	Gerandomiseerde klinische trial naar survival onder 535 patiënten met pancreaskanker behandeld met gemcitabine en bevacizumab (10 mg/kg 1x per 2 weken) (n=277) of gemcitabine en placebo (n=263). Een van de secundaire eindpunten was het risico op VTE. - Geen verschil in VTE (graad ≥ 3) tussen groep met (incidentie 14%) of zonder (incidentie 15%) bevacizumab, p=0,72.
ref. 9 SPC Avastin (bevacizumab) 21-12-15.		<u>Waarschuwingen:</u> Patiënten kunnen risico lopen op ontwikkeling van veneuze trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie, tijdens behandeling met Avastin. Patiënten die behandeld worden voor aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom met Avastin in combinatie met paclitaxel en cisplatine kunnen een verhoogd risico hebben op veneuze trombo-embolische voorvallen. Behandeling met Avastin dient gestopt te worden bij patiënten met levensbedreigende (graad 4) trombo-embolische reacties, waaronder pulmonaire embolie (NCI-CTCAE v.3). Patiënten met trombo-embolische reacties $\leq$ graad 3 dienen nauwgezet gecontroleerd te worden (NCI-CTCAE v.3). <u>Bw:</u> Vastgesteld causaal verband met Avastin: tromboembolie veneus (zeer vaak), diepe veneuze trombose (vaak). De incidentie van veneuze trombo-embolische reacties tijdens klinisch onderzoek was gelijk bij patiënten die Avastin in combinatie met chemotherapie kregen en bij patiënten die alleen chemotherapie kregen. Veneuze trombo-embolische reacties omvatten diep veneuze trombose, pulmonaire embolie en tromboflebitis. In klinisch onderzoek bij verschillende indicaties varieerde de totale incidentie van veneuze tromboembolische reacties van 2,8% tot 17,3% bij patiënten behandeld met Avastin in vergelijking tot 3,2% tot 15,6% bij de controlegroepen. Graad 3-5 (NCI-CTCAE v.3) veneuze trombo-embolische reacties zijn gemeld bij tot 7,8% van de patiënten behandeld met chemotherapie plus bevacizumab, vergeleken met tot 4,9% van de patiënten behandeld met chemotherapie alleen (bij verschillende indicaties, uitgezonderd aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom). In een klinisch onderzoek bij patiënten met aanhoudend, recidiverend, of gemetastaseerd cervixcarcinoom (studie GOG-0240), zijn graad 3-5 veneuze trombo-embolische voorvallen gemeld bij tot 15,6% van de patiënten behandeld met Avastin in combinatie met paclitaxel en cisplatine vergeleken met tot 7,0% van de patiënten behandeld met paclitaxel en cisplatine. Patiënten bij wie een veneus trombo-embolische reactie is opgetreden kunnen mogelijk een hoger risico hebben op een recidief als zij Avastin krijgen in combinatie met chemotherapie versus chemotherapie alleen.

ref. 10 SPC Vargatef (nintedanib) 10-03-16.	<u>Waarschuwing:</u> patiënten die behandeld worden met Vargatef, hebben een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie, waaronder diepe veneuze trombose. Patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op trombo-embolische voorvallen. Vargatef moet worden gestaakt bij patiënten met levensbedreigende veneuze trombo-embolische reacties. <u>Bw:</u> vaak: veneuze trombose.
ref. 11 SPC Votrient (pazopanib) 15-04-2016. RCC = niercelcarcinoom STS = wekedelensarcoom	<u>Waarschuwing:</u> in klinische onderzoeken met pazopanib, heeft zich veneuze trombo-embolie waaronder veneuze trombose en fatale longembolie voorgedaan. Hoewel dit werd waargenomen in zowel RCC- als STS-onderzoeken, was de incidentie hoger in de STS-populatie (5%) dan in de RCC-populatie (2%). <u>Bw:</u> Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld in RCC-onderzoeken (n = 1149) of gedurende de postmarketingperiode: Veneuze trombolytische gebeurtenis (diepe veneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose), alle graden 1%, graad 3: <1%, graad 4: <1%. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld in STS-onderzoeken (n=382): veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie en trombose), alle graden 3%, graad 3: 1%, graad 4: 1%.
ref. 12 SPC Iclusig (ponatinib) 02-05-2016.	<u>Waarschuwing:</u> veneuze trombose en oclusies, retinale vasculaire oclusies zijn bij met Iclusig behandelde patiënten opgetreden. Patiënten met en zonder cardiovasculaire risicofactoren, onder wie patiënten van 50 jaar of jonger, ondervonden deze voorvallen. Bijwerkingen met betrekking tot vasculaire oclusie waren frequenter naarmate de leeftijd hoger was en bij patiënten met een geschiedenis van ischemie, hypertensie, diabetes of hyperlipidemie. Er moet worden gecontroleerd op de mogelijke aanwezigheid van trombo-embolie en indien er sprake is van verminderd gezichtsvermogen of wazig zicht, moet een oftalmologisch onderzoek (inclusief fundoscopia) worden uitgevoerd. De behandeling met Iclusig moet onmiddellijk worden onderbroken in geval van vasculaire oclusie. Het besluit om de Iclusig-therapie te herstarten moet worden genomen op geleide van een afweging van de voordelen en de risico's <u>Bw:</u> reacties van veneuze oclusie kwamen in het fase 2- onderzoek voor bij 5,0% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Ernstige reacties van veneuze oclusie kwamen voor bij 4,5% van de patiënten.
ref. 13 SPC Sutent (sunitinib) 14-04-2016.	<u>Waarschuwing:</u> behandelingsgerelateerde veneuze trombo-embolische voorvallen werden gemeld bij ongeveer 1,0% van de patiënten met solide tumoren die in klinische studies sunitinib kregen, waaronder GIST en MRCC. In een fase III-GIST-studie kregen 7 sunitinib-patiënten (3%) en geen van de placebopatiënten veneuze trombo-embolische voorvallen; bij 5 van de 7 patiënten trad er een graad 3 diepveneuze trombose (DVT) op en bij 2 een graad 1 of 2 DVT. 4 Van deze 7 GISTpatiënten stopten met de behandeling na de eerste waarneming van DVT. Bij 13 patiënten (3%) die sunitinib kregen in de fase III-niet eerder behandeld MRCC-studie en bij 4 patiënten (2%) uit de twee studies bij cytokine-refractair MRCC werden veneuze tromboembolische voorvallen gerapporteerd. 9 Van deze patiënten hadden een longembolie, 1 van graad 2 en 8 van graad 4, terwijl 8 van deze patiënten DVT hadden, 1 van graad 1, 2 van graad 2, 4 van graad 3 en 1 van graad 4. Bij 1 patiënt met longembolie in de studie bij cytokinerefractair MRCC werd de dosis onderbroken. Bij de niet eerder behandelde MRCC-patiënten die IFN-α kregen, traden 6 (2%) veneuze tromboembolische voorvallen op; 1 patiënt (<1%) kreeg een graad 3 DVT en 5 patiënten (1%) hadden een longembolie, allemaal van graad 4.

		In de fase III-pancreasNET-studie werden veneuze trombo-embolische voorvallen gerapporteerd bij 1 patiënt (1,2%) in de sunitinib-arm en bij 5 patiënten (6,1%) in de placebo-arm. 2 Van deze patiënten die placebo kregen, hadden DVT: 1 van graad 2 en 1 van graad 3. In de GIST, MRCC en pancreasNET registratie-studies werden géén voorvallen met fatale afloop gemeld. Voorvallen met fatale afloop werden waargenomen onder post-marketing omstandigheden. Gevallen van longembolie werden waargenomen bij ongeveer 3,1% van de patiënten met GIST en bij ongeveer 1,2% van de patiënten met MRCC die in fase III-studies sunitinib kregen. Geen longembolie werd gemeld voor patiënten met pancreasNET die in de fase III-studie sunitinib kregen. Post-marketing werden er zeldzame gevallen met fatale afloop waargenomen. <u>Bw: Vaak: DVT.</u>
--	--	---

Opmerkingen:

- In de risicoanalyse zijn alleen studies opgenomen waarbij de incidentie van veneuze trombo-embolie bij therapie met VEGF-remmer werd vergeleken met de incidentie bij therapie zonder VEGF-remmer. Zowel kanker als bepaalde oncolytica verhogen het risico op veneuze trombo-embolie. Daarom leveren andere studies onvoldoende bewijs voor een oorzakelijk verband met de VEGF-remmer.
- SPC's Cyramza (ramucirumab), Stivarga (regorafenib), Nexavar (sorafenib) en Caprelsa (vandetanib) geven geen informatie.
- De studies die in de verschillende meta-analyses zijn meegenomen, zijn niet apart opgenomen.
- Voor bevacizumab zijn alleen studies met $n \geq 100$ zijn in de risico-analyse opgenomen.
- Van de meta-analyses die in dezelfde richting wijzen met enkel overlappende studies is 1 meta-analyse opgenomen.

Datum literatuursearch: 13-01-2016

Risicofactoren	-
Incidentie	-