



Mammacarcinoom: cladribine

7099

Datum literatuursearch: 31 juli 2019

CONCLUSIE

Niet bewaken.

Er zijn maligniteiten gemeld bij gebruik van cladribine (bij de behandeling van MS). Het risico lijkt in een EMA analyse verhoogd te zijn ten opzichte van placebo. Een latere (gesponsorde) studie met meer data toont geen verhoogd risico op maligniteiten. De aantallen zijn echter erg laag, zeker in het geval van mammacarcinoom (n=4). Er is daarmee onvoldoende bewijs om te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Commentaar arts endocrinologische gynaecologie: *Ik ben het eens met de conclusie dat er te weinig bewijs is. De aantallen patiënten en duur van follow-up zijn zeer laag.*

PICO

P(atient)	Patiënten met (doorgemaakt) mammacarcinoom
I(ntervention)	Cladribine
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Recidief mammacarcinoom/slechtere prognose

PUBMED

Zoekterm:

("Cladribine"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh]
(("Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND "Cladribine"[Mesh]) AND "Neoplasms"[Mesh]
(("Multiple Sclerosis"[Mesh]) AND "Cladribine"[Mesh]) AND malignancies

Geen resultaten.

EMBASE

Zoekterm: 'breast carcinoma' AND cladribine

Geen resultaten

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
EMA Withdrawal assessment report for Movectro (INN cladribine). Procedure No. EMEA/H/C/001197.	Opzet - Data samengenomen van verschillende studies: CLARITY, Scripps-C, MS-Scripps, MS-001, Scripps-B, ONWARD, CLARITY extension studies. De ONWARD en CLARITY extension studies waren nog bezig tijdens deze analyse. Resultaten - CLARITY extension STUDY: 1 persoon met borstkanker. - Scripps-C study: 1 persoon met borstkanker. - MS-Scripps study: 2 personen met borstkanker. - Mogelijk vijfmaal verhoogd risico op maligniteiten (niet beperkend tot borstkanker), maar met breed BHI: [95% BHI 0.67 – 38.43] - Uit een andere analyse (verricht door de fabrikant) over uitsluitend de gecontroleerde delen van de studies bleek het risico slechts tweemaal verhoogd. Ook hierbij was een breed BHI: [95% BHI: 0.27-19.81]. Opmerkingen auteurs - Immunodeficiëntie is geassocieerd met een verhoogd risico op maligniteiten, vooral tumoren geassocieerd met virale antigenen.

OVERIG - Ontkrachtend bewijs

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovanni G, Nolting A, et al. Safety of cladribin tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. <i>Multiple Sclerosis and Related Disorders</i> 2019;29:157-167. N.B.: De studies die in dit artikel geanalyseerd zijn, zijn niet apart opgenomen in dit rapport.	Opzet - Data samengenomen van verschillende studies: allen genoemd in het EMA rapport, maar ook Scripps-A. ONWARD studie en CLARITY extension studies waren ten tijde van deze analyse afgerond. Daarnaast data uit het PREMIERE registry, waarin patiënten die deel hebben genomen aan cladribine studies gevolgd worden. - Twee cladribine cohorten: Mono Oral cohort (cladribine monotherapie 3,5 mg/kg) en het All Exposed cohort (cladribine therapie dosisonafhankelijk). - Vergelijking met GLOBOCAN 2012 data (database met referentiewaarden incidentie 36 soorten kanker, waaronder borstkanker), gematcht aan de patiënten in de Mono Oral en All Exposed cohorten. Resultaten - Mono Oral cohort: 1 borstkanker event. All Exposed cohort: 3 borstkanker events. - Aantal maligniteiten Mono Oral cohort = 24 events. Aantal verwachte maligniteiten bij gematchte controles (GLOBOCAN) = 22.63. Standardized incidence ratio (SIR) = 1.06 [95% BHI 0.70-1.55]. - Aantal maligniteiten All Exposed cohort = 8 events. Aantal verwachte maligniteiten bij gematchte controles (GLOBOCAN) = 8.27. Standardized incidence ratio (SIR) = 0.97 [95% BHI 0.44-1.85]. - Non-melanoom kanker was hierbij wel geëxcludeerd ivm inconsistente data in GLOBOCAN. - Incidentie vergelijkbaar met andere disease modifying drugs in bij MS (alemtuzumab, natalizumab, fingolimod, dimethyl fumarate, ocrelizumab). Opmerkingen SHB - Onduidelijk op welke wijze de patiënten gematcht zijn aan de GLOBOCAN data. - Vergelijking met andere disease modifying drugs is gedaan “op basis van regulatoire bronnen”. Verdere informatie ontbreekt. - Gesponsorde studie.

Literatuur niet opgenomen in het rapport:

No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Oct 1;2(6):e158.

Motivatie: Meta-analyse die minder data bevat (geen data van PREMIERE registry) dan studie van Cook 2019. (uitkomst was overigens niet anders; er was geen verhoogd risico gevonden).

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Richtlijn Multipelle Sclerose, Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2012	-

Practice guideline: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation. Subcommittee of the American Academy of Neurology 2018	Cladribine heeft mogelijk een hoger risico op tumoren vergeleken met placebo. [...] Als een patiënt met multipale sclerose een maligniteit ontwikkeld tijdens gebruik van een disease modifying drug, moeten clinici snel overwegen om te switchen. Dit geldt vooral voor patiënten die azathioprine, methotrexaat, mycophenolaat, cyclofosfamide, fingolimod, teriflunomide, alemtuzumab of dimethylfumaraat gebruiken.
---	--

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Mavenclad 10 mg tabletten. 08-08-2018.	Rubriek 4.3 Actieve maligniteiten Rubriek 4.4: MAVENCLAD is gecontra-indiceerd bij MS-patiënten met actieve maligniteiten (zie rubriek 4.3). De voordelen en risico's dienen op individuele basis te worden beoordeeld voordat MAVENCLAD wordt gestart bij patiënten met voorafgaande maligniteit. Patiënten die met MAVENCLAD worden behandeld, moeten geadviseerd worden om de standaardscreeningsrichtlijnen voor kanker te volgen.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	14 november 2019