

Veneuze trombo-embolie: palbociclib/ribociclib

7237

Afkorting: Veneuze trombo-embolie (VTE), Cycline afhankelijke kinase 4/6 remmers (CDK-4/6-remmers), RR= risk ratio, HR=hormoon receptor

Datum literatuursearch: 22-09-2020

CONCLUSIE

Dit is GEEN contra-indicatie.

Het risico op VTE is niet onderzocht in een populatie met VTE in de voorgeschiedenis. In patiënten met gemetastaseerde HR-gevoelige borstkanker werd in een meta-analyse voor abemaciclib ten opzichte van placebo een statistisch significant verhoogd risico gevonden op het ontwikkelen van VTE (RR 6.77, 95% BI 1.61–28.43). Voor palbociclib en ribociclib werd in de meta-analyse geen statistisch significant risico gevonden. In andere studies kon ook niet duidelijk een verband aangetoond worden tussen het ontwikkelen van VTE en het gebruik van palbociclib of ribociclib. Een duidelijk groepsmechanisme ontbreekt. Gezien de ernst van de aandoening en het al verhoogde risico op VTE bij patiënten met kanker is het verstandig om te waarschuwen voor VTE bij abemaciclib.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het risico op VTE is 3-4 keer hoger in oncologiepatiënten dan in de gezonde populatie. Het risico is zelfs 5-10 keer hoger in patiënten die tamoxifen en chemotherapie krijgen [Thein 2020].

Het mechanisme achter CDK-4/6-remmers-geïnduceerde VTE is onduidelijk. Abemaciclib is een sterkere remmer van CDK-4 vergeleken met palbociclib en ribociclib, wat voor een verschillend toxiciteitsprofiel kan zorgen. [Gervaso 2020].

De SPC van abemaciclib waarschuwt wel voor VTE, die van palbociclib en ribociclib niet.

De SPC van abemaciclib adviseert om het bloedbeeld regelmatig te controleren. De inschatting is dat controle op embolie niet onder geprotocolleerde zorg valt en bewaken dus nodig is.

PICO

P(atient)	Patienten met (historie van) VTE
I(ntervention)	Abemaciclib
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	Optreden VTE

Zoektermen:

PUBMED: (((("abemaciclib" [Supplementary Concept]) OR "palbociclib" [Supplementary Concept]) OR "ribociclib" [Supplementary Concept]) AND (((("embolism"[MeSH Terms] OR "embolism"[All Fields]))

EMBASE: ('venous thromboembolism'/exp OR 'venous thromboembolism') AND ('abemaciclib'/exp OR abemaciclib OR 'palbociclib'/exp OR palbociclib OR 'ribociclib'/exp OR ribociclib)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van CDK-4/6-remmers op het ontstaan van VTE.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Thein KZ, Htut TW, Ball S, Swarup S, Sultan A, Oo TH. Venous thromboembolism risk in patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer treated with combined CDK 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Breast Cancer Research and Treatment</i>. 2020. 183(2), 479-487. Embase Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse van 8 RCT's met in totaal 4557 patiënten met metastatische hormoon-receptor gevoelige borstkanker. • In de studie-arm kreeg men endocriene therapie met palbociclib, ribociclib of abemaciclib, • In de controle-arm kreeg men endocriene therapie met placebo. • Het aantal gevallen van VTE was 56 (2%) in de studie-groep, versus 10 (0,5%) in de controle-groep. • De gepoolde RR voor VTE was 2.62 (95% BI 1.21–5.65; P=0.01) • In subgroep-analyse werd gekeken naar het risico op VTE met de afzonderlijke CDK-4/6-remmers: -palbociclib (872 patiënten in studie-arm, 471 in controle arm): RR 2.33 (95% BI 0.36–15.19; P=0.38, I²=48%) -abemaciclib (768 patiënten in studie-arm, 348 in controle arm): RR 6.77 (95% BI 1.61–28.43; P=0.009, I²=0%) -ribociclib (1153 patiënten in studie-arm, 909 in controle arm): RR 2.19; 95% BI 0.80–5.97; P=0.13, I²=0%) Opmerkingen auteur • Endocriene therapie kon gevormd worden door fulvestrant, letrozol of aromatase-remmers. De controles konden dus verschillen wat vertekenend kan hebben gewerkt. Opmerkingen SHB • Alleen het risico op VTE bij gebruik van abemaciclib is significant, waarbij geen heterogeniteit is aangetoond tussen de studies. • De meta-analyse is gedaan met dezelfde studies (Monarch 2 en 3) waarop de waarschuwing in de SPC is gebaseerd. • Voor het 'basisrisico' op VTE bij oncologiepatiënten die endocriene therapie krijgen, is door gebruik van placebo gecorrigeerd. • Onduidelijk of VTE in de voorgeschiedenis geëxcludeerd was.
Thein KZ, Ball S, Zaw MH, Tun AM, Quirch M, Hardwicke F, Oo TH. Updated meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to determine the CDK 4/6 inhibitors associated venous thromboembolism (VTE) risk in hormone receptor-positive breast cancer (BC) patients. <i>Annals of Oncology</i>. 2018. 29(suppl_8), mdy300-008. Embase	Resultaten • 5 fase III en 1 fase II studie waren geïnccludeerd in de meta-analyse, met in totaal 3159 patiënten. • In de studie – arm gebruikten de patiënten een CDK-4/6-remmer met letrozol, anastrozol of fulvestrant. In de controle-arm gebruikte men een placebo + letrozol, anastrozol of fulvestrant • De incidentie van VTE was 40 gevallen (2,03%) ten opzichte van 5 (0,42%) in de controlegroep. • De gepoolde RR voor het ontwikkelen van VTE was 3.561 (95% BI: 1. 574 tot 8.057, P = 0.002) Opmerkingen SHB • Niet duidelijk hoe verdeling in gebruik van CDK-4/6-remmers was, dus over risico van afzonderlijke middelen is niet veel te zeggen.

Meta-analyse Alleen abstract	
Gervaso L, Montero AJ, Jia X, Khorana AA. Venous thromboembolism in breast cancer patients receiving cyclin-dependent kinase inhibitors. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i>. 2020. 18(1), 162-168. Pubmed Retrospectieve cohort studie	Resultaten • In een cohort van 424 patiënten met receptor-positieve metastatische borstkanker, werd gekeken naar het aantal gevallen van VTE bij gebruikers van de CDK-4/6-remmers palbociclib, ribociclib en abemaciclib. • Veneuze trombo-embolie kwam voor bij 9,0% van de patiënten, waarvan bij 6,3% in het eerste jaar. • Gemiddelde tijd voordat VTE optrad was 314 dagen. • De meeste mensen hadden palbociclib in gebruik (92%), 25 patiënten hadden abemaciclib in gebruik, waarvan 3 in monotherapie. Opmerkingen auteurs • Het aantal VTE-gevallen is hoger dan wordt vermeld in registratie-onderzoeken. • Patiënten die anticoagulantia gebruikten werden niet geëxcludeerd, waardoor het risico op VTE onderschat kan zijn. Niemand die anticoagulantia gebruikte ontwikkelde VTE. Opmerkingen SHB • Geen voorgeschiedenis van VTE. • De meeste patiënten gebruikten palbociclib, dus uitkomst zou het meest zeggen over dit middel. • Gezien de opzet van de studie (retrospectief, cohort) is de uitkomst hiervan minder betrouwbaar dan een meta-analyse. Ook is er geen risico op het ontwikkelen van VTE berekend.
Watson GA, Deac O, Aslam R, O'Dwyer R, Tierney A, Sukor S, Kennedy J. Real-World Experience of Palbociclib-Induced Adverse Events and Compliance With Complete Blood Count Monitoring in Women With Hormone Receptor–Positive/HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. <i>Clinical breast cancer</i>. 2019. 19(1), e186-e194. Embase Retrospectieve studie	Resultaten • In een retrospectieve studie werden 64 patiënten met gemetastaseerde borstkanker die behandeld werden met palbociclib, 6 maanden gevolgd • Meestal werd palbociclib gecombineerd met letrozol (n=40). • 7 van de 64 patiënten ondervonden een VTE (11%) Opmerkingen auteurs • Lastig vast te stellen of VTE gevallen ziekte-gerelateerd of palbociclib-gerelateerd waren. • Het hoge aantal VTE gevallen kan mogelijk ook verklaard worden doordat een groot deel van de patiënten de ziekte in een vergevorderd stadium hadden met veel metastases. Opmerkingen SHB • Kanker heeft van zichzelf al een verhoogd risico op VTE. Door gebrek aan een controle-groep wordt hier niet voor gecorrigeerd.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

Federatie medisch specialisten. Richtlijn Borstkanker. 2018.	Geen vermelding.
--	------------------

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Verzenios (abemaciclib) 04-03-2020	4.4 Veneuze trombo-embolie Veneuze trombo-embolie is gemeld bij 5,3% van de met abemaciclib plus fulvestrant of aromataseremmers behandelde patiënten, tegen 0,8% van de met placebo plus fulvestrant of aromataseremmers behandelde patiënten. Controleer patiënten op tekenen en symptomen van diepe veneuze trombose en longembolie en behandel zoals medisch aangewezen.
SPC Ibrance 06-03-2020 (Palbociclib)	Geen vermelding
SPC Kisqali 03-08-2020 (ribociclib)	Geen vermelding

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	26 oktober 2020