

CI Hypertensie: binimetinib

7300

Datum literatuursearch: 31-12-2019

CONCLUSIE

Bij deze contra-indicatie is GEEN actie nodig.

Er wordt aangeraden om bij het gebruik van binimetinib bij alle patiënten de bloeddruk te controleren. Aangezien de bloeddruk al gecontroleerd wordt, is extra bewaking middels de contra-indicatie hypertensie niet nodig.

In twee fase 3 studies werd aangetoond dat hypertensie bij monotherapie [Dummer 2017] en bij combinatietherapie [Dummer 2018] voorkomt, maar er wordt niet geconcludeerd dat dit als ernstig wordt gezien. De SPC van binimetinib meldt dat hypertensie als bijwerking bij 11,7% van de deelnemers van een studiepopulatie plaatsvond (n=274).

De mate van bloeddrukstijging wordt in de studies niet genoemd.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Momenteel worden andere middelen met hetzelfde werkingsmechanisme (cobimetinib en trametinib) niet bewaakt op deze contra-indicatie. In de SPC van cobimetinib wordt hier ook geen melding van gemaakt. Voor trametinib (hypertensie wordt bij meer dan 10% van de gebruikers gemeld als bijwerking) is intern besloten deze niet te bewaken, omdat op aanraden van de SPC de bloeddruk al gecontroleerd wordt.

Er wordt in één artikel echter gesproken van een mogelijk effect van MEK-inhibitoren op de VEGF-route [Mincu 2019]. VEGF-remmers zouden ook een bloeddrukverhogend effect hebben. Als de VEGF-route ook door de MEK-inhibitoren wordt beïnvloed, kunnen deze middelen een groepseffect hebben op het ontstaan/verergeren van hypertensie. Hiervoor is het verhoogde relatieve risico ook een indicator [Mincu 2019], maar verder is hier voorsnag onvoldoende bewijs voor.

Klinische relevantie

Volgens het kader zijn stijgingen van 10 mmHg (SBP) en 5 mmHg (DBP) klinisch relevant. In risicogroepen kan een stijging van 5 mmHg al klinisch relevant zijn. Voor dalingen van de bloeddruk worden waarden van 20 mmHg (SBP) en 10 mmHg (DBP) aangehouden. Bij onderstaande studies werden echter geen bloeddrukstijgingen vermeld.

PICO

P(atient)	Patiënten met hypertensie
I(ntervention)	Binimetinib
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van hypertensie

PUBMED

Zoekterm: binimetinib AND (hypertension OR blood pressure)

EMBASE

Zoekterm: ('binimetinib'/exp OR 'binimetinib') AND ('hypertension'/exp OR 'hypertension') filters: hypertension (Disease) en binimetinib (Drugs)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van binimetinib op het ontstaan van hypertensie.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrotzek SM, Schandorf D, Rassaf T, Totzeck M. Cardiovascular Adverse Events Associated With BRAF and MEK Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019 Aug 2;2(8):e198890. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8890. PubMed PMID: 31397860; PubMed Central PMCID: PMC6692687. Meta-analyse	Resultaten • Systematische review en meta-analyse met n=2317 • Combinatietherapie van BRAF en MEK-inhibitoren geeft een relatief risico van 1.49 (CI 1.12-1.97) op hypertensie in vergelijking met BRAF-monotherapie. Opmerkingen auteurs • Arteriële hypertensie zou kunnen komen door: a) Beïnvloeding van het renine-angiotensine-systeem; b) Minder NO beschikbaar door effect op VEGF-pathway. • Doordat dubbeltherapie vergeleken werd met monotherapie kan een duidelijk effect door één van beide therapieën niet worden aangemerkt. Opmerkingen SHB • Verschillende BRAF en MEK-inhibitoren meegenomen in de meta-analyse. Effect van binimetinib daardoor onbekend, maar mogelijk wel een groepseffect. • Encorafenib (wat i.c.m. binimetinib wordt gebruikt) is een BRAF-inhibitor • Binimetinib remt BRAF via MEK. Hierdoor onduidelijk waaronder dit geschaard is door meta-analyse; waarschijnlijk als MEK-inhibitor. De genoemde mechanismen zijn (nog) niet bewezen. Mocht dit wel zo zijn, dan gaat het hier wellicht om een groepseffect wat ondersteund wordt door het verhoogde relatieve risico.
Grisham R, Monk J B, Banerjee S, et al 1 MILO/ENGOT-OV11: Phase-3 study of binimetinib versus physician's choice chemotherapy (PCC) in recurrent or persistent low-grade serous carcinomas of the ovary, fallopian tube, or primary peritoneum International Journal of Gynecologic Cancer 2019;29:A1. Klinische studie Alleen abstract	Resultaten • Gerandomiseerde fase 3 studie bij eierstokkanker waarbij patiënten behandeld werden met binimetinib (n=201) of Physician's Choice Chemotherapy (PCC, n=102). • Bij 20% van de patiënten die behandeld werden met binimetinib werd een ernstige hypertensie geconstateerd (graad 3 bijwerking) Opmerking SHB • Er wordt niet gezegd hoe vaak hypertensie voorkwam bij de PCC-behandeling. Hierdoor is dit resultaat lastig op waarde te schatten.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liszkay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21. PubMed PMID: 29573941. Klinische studie	Resultaten • Gerandomiseerde fase 3 studie. • N= 577: n= 192 voor encorafenib + binimetinib, n=194 voor encorafenib en n=191 vemurafenib. • Combinatietherapie van encorafenib met binimetinib zorgde bij 10 (5%) patiënten voor milde tot matige hypertensie (graad 1-2 bijwerking) en bij 11 (6%) voor ernstige hypertensie (graad 3). Dit was eveneens een van de meest voorkomende ernstige bijwerkingen. • Monotherapie met encorafenib zorgde bij 5 (3%) patiënten voor milde tot matige hypertensie (graad 1-2 bijwerking) en bij 6 (3%) voor ernstige hypertensie (graad 3). • Vemurafenib-therapie ('common control across trials for all available BRAF-MEK-inhibitor combinations') zorgde bij 15 (8%) patiënten voor milde tot matige hypertensie (graad 1-2 bijwerking) en bij 6 (3%) voor ernstige hypertensie (graad 3). Opmerkingen SHB • Binimetinib lijkt het aantal gevallen van hypertensie te verhogen bij combinatietherapie i.v.m. monotherapie met encorafenib, maar de vraag blijft of dit significant is en dus door binimetinib komt. • In vergelijking met de veelal gebruikte controle vemurafenib lijkt het er op dat hypertensie bij de combinatietherapie even vaak voor komt, maar vaker ernstiger is.
Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Rutkowski P, Del Vecchio M, Gutzmer R, Mandala M, Thomas L, Demidov L, Garbe C, Hogg D, Liszkay G, Queirolo P, Wasserman E, Ford J, Weill M, Sirulnik LA, Jehl V, Bozón V, Long GV, Flaherty K. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Apr;18(4):435-445. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30180-8. Epub 2017 Mar 9. PubMed PMID: 28284557. Klinische studie	Resultaten • Gerandomiseerde fase 3 studie die binimetinib (n=269) vergeleek met dacarbazine (n=133). • Ernstige hypertensie (graad 3-4 bijwerking) kwam bij 20 (7%) patiënten die behandeld werden met binimetinib voor in vergelijking met 2 (2%) patiënten die behandeld werden met dacarbazine. Opmerking SHB • Dacarbazine heeft een ander werkingsmechanisme. Het is niet duidelijk of hypertensie significant vaker voorkomt bij binimetinib dan bij dacarbazine.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Oncoline – comorbiditeit hart- en vaatziekten 01-03-2017	Bij patiënten met een hart- en vaatziekte wordt een 19% hogere incidentie van kanker gezien dan verwacht bij vergelijkbare patiënten van eenzelfde leeftijd en geslacht zonder hart- en vaatziekte. Een verklaring hiervoor is dat kanker en hart- en vaatziekten deels dezelfde risicofactoren hebben. Er is weinig bekend over een interactie tussen hart- en vaatziekten en kanker.
Oncoline – melanoom 01-03-2016	Geen vermelding
Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2019 Apr 1;280:163-175. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038. Epub 2019 Jan 11. Review. PubMed PMID: 30661849.	Binimetinib wordt niet specifiek genoemd, maar: <i>Upon diagnostic follow-up, hypertension may be caused not only by cancer therapy per se but also by fluid overload or pain.</i>

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Mektovi (binimetinib) 04-10-2019	Waarschuwing: Hoge bloeddruk of verergering van reeds bestaande hoge bloeddruk kan optreden bij het gebruik van binimetinib. De bloeddruk moet worden gemeten bij aanvang en tijdens de behandeling, met behandeling van de hoge bloeddruk door middel van standaardtherapie indien van toepassing. In geval van ernstige hoge bloeddruk, wordt een tijdelijke onderbreking van binimetinib aanbevolen totdat de hoge bloeddruk onder controle is. Bijwerking: Zeer vaak ($\geq 1/10$): hoge bloeddruk Een nieuw begin van verhoogde bloeddruk of verergering van reeds bestaande hoge bloeddruk werd gemeld bij 11,7% (32/274) van de patiënten die werden behandeld met de Combo 450 (2dd 45mg binimetinib + 1dd 450 mg encorafenib). Voorvallen van hoge bloeddruk werden gerapporteerd als Graad 3 bij 5,5% (15/274) van de patiënten, inclusief een hypertensieve crisis (0,4% (1/274)). Hoge bloeddruk leidde tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 2,9% van de patiënten. Hypertensieve bijwerkingen vereisten een aanvullende behandeling bij 8,0% (22/274) van de patiënten.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	9 maart 2021