

# Sunitinib

## Synoniemen

Sutent; SU11248

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

**Laatst bijgewerkt:**

maandag 4 september 2017 15:42:31

Geldt voor	Sunitinib is een oncolyticum dat geregistreerd is voor de behandeling van gastro-intestinale stromatumoren, gemetastaseerd niercelcarcinoom en neuro-endocriene tumoren uitgaande van de pancreas. <sup>1</sup> TDM kan worden ingezet om de effectiviteit te verbeteren en toxiciteit te voorkomen. TDM kan ook ingezet worden bij interacties en bij patiënten met comorbiditeiten die een onbekend effect op de blootstelling hebben (o.a. leverfunctiestoornissen).	
Monstermateriaal	Afhankelijk van het laboratorium dat de bepaling uitvoert.	
Afnametijdstip	Een dalspiegel dient afgenomen te worden na het bereiken van steady state concentraties; na circa 14 dagen behandeling of 14 dagen na dosisaanpassing.	
Bewaarcondities	Tot verzending bewaren bij 4°C, verzending op kamertemperatuur <sup>2</sup>	
Stabiliteit	Sunitinib is zeer stabiel in plasma <sup>2</sup>	
Interpretatie	<b>Sunitinib + SU12662 Continu</b>	-
	Therapeutisch:	37,5 - 75 ng/ml
	Toxisch:	>75 - 100 ng/ml
	<b>Sunitinib + SU12662 4/2 weken cycli</b>	
	Therapeutisch:	50 - 75 ng/mL
	Toxisch:	>75 - 100 ng/ml

## Inleiding

Sunitinib is een tyrosinekinaseremmer, die geregistreerd is voor de behandeling van gastro-intestinale stromatumoren (GIST), gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) en neuro-endocriene tumoren van de pancreas (pNET).<sup>1</sup> Sunitinib remt de celdeling van tumorcellen door zijn remmende effect op meerdere tyrosinekinases, zoals PDGF-R, VEGF-R, KIT, FLT-3, CSF-1R, Fik-1/KDR en RET.<sup>3</sup>

## Doseringsrichtlijnen

Verskillende behandelregimes worden gehanteerd, afhankelijk van de indicatie:<sup>1,4,5</sup>

Indicatie	Aanbevolen doseerregime	Alternatief doseerregime
mRCC	1dd 50mg (4/2)*	1dd 37,5mg continu OF 1 dd 50mg (2/1)*

pNET en GIST	1dd 37,5mg continu	1dd 50mg (4/2) óf (2/1)*
--------------	--------------------	--------------------------

\* (4/2) = 4 weken therapie, 2 weken rust. (2/1) = 2 weken therapie, 1 week rust.

#### Kinderen

Er is zeer beperkte ervaring met het gebruik van sunitinib bij kinderen; mRCC, pNET en GIST komt zelden voor bij kinderen.<sup>1,6-8</sup> In fase I onderzoek in 14 patiënten met refractaire solide tumoren is geconcludeerd dat 15mg/m<sup>2</sup>/dag de maximaal tolereerbare dosis is.<sup>6</sup> Hierbij behaalt 36% een C<sub>min</sub> sunitinib + SU12662 van >50ng/ml.<sup>6</sup> Onduidelijk is wat de target is die bij kinderen moet worden nagestreefd.

#### Leverfunctiestoornissen:

Aanpassing van de startdosis wordt niet aanbevolen bij toediening van sunitinib aan patiënten met een milde of matig (Child-Pugh klasse A en B) verminderde leverfunctie. Sunitinib is niet onderzocht bij personen met een ernstig (Child-Pugh klasse C) verminderde leverfunctie.<sup>1,9</sup> Een concreet doseeradvies bij ernstige leverfunctiestoornissen is niet te geven; danwel starten met normale dosis en verlagen op basis van spiegels, danwel starten met een lagere startdosis en ophogen op basis van spiegels, wordt geadviseerd.

#### Nierfunctiestoornis:

Dosisaanpassing is niet nodig.<sup>1,4,10</sup>

#### Referentiewaarden

<b>Sunitinib + SU12662 Continu</b>	-
Therapeutisch:	37,5 - 75 ng/ml
Toxisch:	>75 - 100 ng/ml
<b>Sunitinib + SU12662 4/2 weken cycli</b>	
Therapeutisch:	50 - 75 ng/ml
Toxisch:	>75 - 100 ng/ml

#### Spiegelafname

Spiegels dienen bepaald te worden op steady state, vanaf circa de 14e dag van de behandeling of na circa 14 dagen na wijziging van de therapie.<sup>11,12</sup> Bij vermoeden van therapiefalen of toxiciteit is een (herhaalde) spiegelbepaling raadzaam. Daarnaast dient ongeveer iedere 3-6 maanden de spiegelbepaling herhaald te worden, hoewel consensus over deze frequentie nog niet bereikt is.

Een dalspiegel dient vlak voor de volgende gift afgenomen te worden. Er treedt geen accumulatie of afname van blootstelling op van sunitinib of SU12662; de spiegel in cyclus 1 is derhalve representatief voor vervolgcycli.<sup>11</sup>

Bij de behandeling met sunitinib verdient het toepassen van TDM de aanbeveling omdat sunitinib een smal therapeutisch venster, een grote interindividuele variatie in farmacokinetiek en een duidelijke blootstelling-effectiviteit en blootstelling-toxiciteit relatie heeft.<sup>3,5,13</sup>

Houk et al. beschrijft in een meta-analyse van 639 patiënten uit 6 studies de beste uitkomstmaten die voorspellend zijn voor effectiviteit en veiligheid van sunitinib.<sup>14</sup> Zo beschrijft hij dat de AUC van sunitinib + SU12662 op steady state (AUC<sub>ss</sub>) positief is gecorreleerd aan de algehele overleving en tijd tot tumorprogressie en de incidentie van vermoeidheid. Eveneens wordt beschreven dat de C<sub>ss</sub> van sunitinib + SU12662 positief gecorreleerd is aan de bloeddruk en de cumulatieve AUC van sunitinib + SU12662 negatief correleert met het absoluut neutrofielen getal.<sup>14</sup> de Wit et al. heeft bovendien een sterke relatie tussen de AUC<sub>ss</sub> en de C<sub>min</sub> van sunitinib + SU12662 (r<sup>2</sup>=0,093) beschreven; derhalve kan de C<sub>min</sub> als goede parameter gebruikt worden voor de bepaling van de AUC<sub>ss</sub> alsmede de mogelijke effectiviteit/toxiciteit.<sup>15</sup> Verder is door Houk et al. bestudeerd welke covariaten van invloed zijn op de farmacokinetiek van sunitinib + SU12662. Verschillende covariaten blijken invloed te hebben op de farmacokinetiek waaronder geslacht, leeftijd en gewicht. Deze effecten waren echter niet groot genoeg voor het toepassen van een afwijkend doseerregime.

De grote interindividuele variatie in kinetiek van sunitinib is in verschillende klinische onderzoeken vastgesteld.<sup>15-17</sup> Een interindividuele variatie in klaring en verdelingsvolume van respectievelijk 38% en 43% voor sunitinib en 47% en 59% voor SU12662 is beschreven.<sup>14,17</sup> de Wit et al. beschrijft dat CYP3A4 activiteit 51% van de variatie in farmacokinetiek kan verklaren.<sup>15</sup> Lankheet et al. beschrijft in onderzoek in 27 patiënten dat 25,9% van de patiënten de target C<sub>min</sub> behaalt bij de aanbevolen dosering.<sup>12</sup> Door toepassing van TDM kan dit percentage significant worden verhoogd; van 25,9% naar 74,1%.<sup>12</sup>

#### Interpretatie resultaten

Dosisadvies wordt gegeven a.d.h.v. de C<sub>min</sub> somspiegel en de mate van toxiciteit:

Spiegel	Toxiciteit	Dosisadvies
Therapeutisch	Geen of acceptabel	Dosis handhaven
Supratherapeutisch	Onacceptabel	Proportionele dosisverlaging met 12,5-25 mg/dag. Nieuwe spiegel na 14 dagen.

Subtherapeutisch	Geen of acceptabel	Proportionele dosisophoging met 12,5-25 mg/dag. Nieuwe spiegel na 14 dagen.
Subtherapeutisch + therapeutisch (zonder ruimte voor dosisaanpassing)	Onacceptabel	Overweeg een andere therapie

De genoemde therapeutische range van sunitinib en de actieve metaboliet SU12662 is gebaseerd op verschillende onderzoeken. Zo is in preklinisch onderzoek en in een in vivo muismodel aangetoond dat de concentratie van sunitinib + SU12662 tenminste 12 uur boven 50-100 ng/ml moet zijn voor antitumoractiviteit (beschreven als remming van fosforylering van Flk-1/KDR en PDGF-R).<sup>18,19</sup> In klinisch onderzoek met mRCC patiënten is de effectiviteit van deze target bevestigd.<sup>14,20</sup>

Faivre et al. rapporteerde in een fase I onderzoek met 28 patiënten dat de meeste patiënten waarbij sprake was van *dose limiting toxicities* (DLT) een Cmin somspiegel >100 ng/ml hadden.<sup>21</sup> Derhalve is 100 ng/ml als bovengrens voor het therapeutisch gebied gedefinieerd. Uit de kliniek blijkt dat een Cmin van ongeveer >75 ng/ml al vaak geassocieerd is met toxiciteit.<sup>5</sup>

De target Cmin voor het doseerregime van 1dd 37,5mg is afgeleid uit de target van 50mg 1 dd (4/2). Hoewel uit preklinisch en klinisch onderzoek een Cmin sunitinib + SU12662 van 50 ng/ml beschreven is voor een goede tumorrespons, is deze target te toxisch bij een continue dosering van 1dd 37,5mg continu.<sup>5,14,16</sup> Op basis van de lineariteit tussen dosis en blootstelling en de relatie tussen blootstelling en effect wordt een range van 37,5 – 75 ng/ml als effectief geacht bij een continu regime met een lagere dagdosering.<sup>5,12,22</sup> Dit is eveneens aangetoond in de studie van George et al., waarbij de effectiviteit en veiligheid van het continue doseerregime is onderzocht in 60 GIST patiënten.<sup>22</sup> De dosis effectiviteitsstudie voor sunitinib gebruik bij pNET patiënten ontbreekt.<sup>5,14</sup>

#### Kinderen

Er is onduidelijkheid over een effectieve en veilige target concentratie voor de behandeling met sunitinib bij kinderen. Zo beschrijft Dubois et al. in een onderzoek met 12 patiënten met solide tumoren dat bij de maximaal tolereerbare dosis van 15 mg/m<sup>2</sup>/dag (4/2 weken) enkel 3 patiënten de target Cmin behaalden van >50ng/ml.<sup>7</sup> Twee van deze 3 patiënten ontwikkelde echter DLT.<sup>7</sup> Hetzelfde wordt beschreven door Wetmore et al.; van de 29 patiënten met hooggradig gliomen of ependymomen, die behandeld werden met 15 mg/m<sup>2</sup>/dag, behaalden geen van de kinderen de target Cmin >50ng/ml.<sup>8</sup>

#### Toxiciteit

In klinisch onderzoek zijn met name vermoeidheid, hypertensie, QTc-verlenging, gastro-intestinale klachten en beenmergdepressie als dosisafhankelijke bijwerkingen genoemd.<sup>13,14</sup> Andere bijwerkingen zoals huidverkleuring, smaakstoornissen en gastro-intestinale klachten zijn eveneens gerapporteerd in onderzoek.<sup>1,5,13,14</sup>

#### Achtergrondinformatie

De farmacokinetische parameters van sunitinib zijn in onderstaande tabel weergegeven.<sup>1</sup>

Tmax	6-12 uur
Vd	2230 liter
Eiwitbinding	90-95%
Sunitinib T <sub>1/2</sub>	40-60 uur
SU12662 T <sub>1/2</sub>	80-110 uur

Absorptie van sunitinib is onafhankelijk van voedsel. Bij doseringen tussen 25 en 100 mg nemen het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) en de Cmax proportioneel toe met de dosering.<sup>1,21</sup>

Sunitinib wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metaboliet desetyhylsunitinib (SU12662). Deze metaboliet wordt eveneens door CYP3A4 gemetaboliseerd in inactieve metabolieten. Gelijktijdig gebruik met inductoren of remmers van dit enzym resulteert in respectievelijk sterke verlaging en verhoging van de AUC van sunitinib en de actieve metaboliet.<sup>1,10</sup>

Steady state concentraties van sunitinib en zijn primaire actieve metaboliet worden na ongeveer 14 dagen bereikt.<sup>1,11</sup> Uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de feces (61%). 16% van de toegediende dosis wordt renaal als sunitinib en metabolieten uitgescheiden.<sup>1</sup>

#### Interacties

Sunitinib heeft interacties met geneesmiddelen die invloed hebben op CYP3A4. Zo leidde comedatie met krachtige CYP3A4 remmers tot een verhoging van de Cmax en AUC van sunitinib + SU12662 met respectievelijk 49% en 51%.<sup>1,4,23</sup> Comedatie met de CYP3A4 inductor rifampicine leidde tot een AUC verlaging van sunitinib en SU12662 van 46%.<sup>1,4,23</sup> Eveneens kan gelijktijdig gebruik van kruidengeneesmiddelen en voedingsmiddelen zoals St. Janskruid, grapefruitsap en groene thee de blootstelling aan sunitinib beïnvloeden.<sup>23</sup>

Interacties zijn raad te plegen via de KNMP kennisbank of [www.cancer-druginteractions.org](http://www.cancer-druginteractions.org) (<http://www.cancer-druginteractions.org/>). Gelijktijdig gebruik met interacterende middelen moet vermeden worden. Indien co-medicatie noodzakelijk is, dient de dosering aangepast te worden op basis van toxiciteit en blootstelling van de somspiegel.

## PK parameters

-

## Populatiemodellen

-

## Literatuur

1. Pfizer Limited. SmPC Sutent, 2016. Geraadpleegd op 19-06-2017 via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf) ([http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf)).
2. van Erp NP, de Wit D, Guchelaar HJ, Gelderblom H, Hessing TJ, Hartigh J. A validated assay for the simultaneous quantification of six tyrosine kinase inhibitors and two active metabolites in human serum using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013;937:33-43.
3. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:357-71.
4. KNMP Kennisbank. Sunitinib. Geraadpleegd op 20-06-2017 via [https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S3005.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S3005.html) ([https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium\\_Medicamentorum/S3005.html](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S3005.html)).
5. Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JH, Beijnen JH, Huitema AD. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:305-25.
6. Dubois SG, Shusterman S, Ingle AM, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clin Cancer Res* 2011;17:5113-22.
7. DuBois SG, Shusterman S, Reid JM, et al. Tolerability and pharmacokinetic profile of a sunitinib powder formulation in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1021-7.
8. Wetmore C, Daryani VM, Billups CA, et al. Phase II evaluation of sunitinib in the treatment of recurrent or refractory high-grade glioma or ependymoma in children: a children's Oncology Group Study ACNS1021. *Cancer Med* 2016;5:1416-24.
9. Bello CL, Garrett M, Sherman L, Smeraglia J, Ryan B, Toh M. Pharmacokinetics of sunitinib malate in subjects with hepatic impairment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:699-707.
10. Micromedex solutions. Sunitinib Malate. Geraadpleegd op 20-06-2017 via <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#> (<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch#>).
11. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-38.
12. Lankheet NAG, Desar IME, Mulder SF, et al. Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib, sunitinib and pazopanib. *Br J Clin Pharmacol* 2017.
13. de Wit D, Guchelaar HJ, den Hartigh J, Gelderblom H, van Erp NP. Individualized dosing of tyrosine kinase inhibitors: are we there yet? *Drug Discov Today* 2015;20:18-36.
14. Houk BE, Bello CL, Kang D, Amantea M. A population pharmacokinetic meta-analysis of sunitinib malate (SU11248) and its primary metabolite (SU12662) in healthy volunteers and oncology patients. *Clin Cancer Res* 2009;15:2497-506.
15. de Wit D, Gelderblom H, Sparreboom A, et al. Midazolam as a phenotyping probe to predict sunitinib exposure in patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:87-96.
16. Lankheet NA, Kloth JS, Gadellaa-van Hooijdonk CG, et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2014;110:2441-9.
17. Goodman VL RE, Dagher R et al. Approval Summary: Sunitinib for the Treatment of Imatinib Refractory or Intolerant Gastrointestinal Stromal Tumors and Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:7.
18. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003;2:471-8.

19. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. Clin Cancer Res 2003;9:327-37.
20. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:16-24.
21. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. J Clin Oncol 2006;24:25-35.
22. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer 2009;45:1959-68.
23. Radboudumc, university of Liverpool, Cancer Drug Interactions. Geraadpleegd op 29-06-2017 via <http://cancer-druginteractions.org/checker> (<http://cancer-druginteractions.org/checker>).

## Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt:

T.C.C. Jaspers (ziekenhuisapotheker i.o., Radboudumc), N.P. van Erp (ziekenhuisapotheker–klinisch farmacoloog, Radboudumc), K. Eechoute (Internist-oncoloog i.o. / Klinisch Farmacoloog i.o, Erasmus MC) en F.G.A. Jansman (ziekenhuisapotheker–klinisch farmacoloog, Deventer ziekenhuis). Juli 2017.

## Bijlage

-

## Revisie

-