

TDM Monografie: Bosutinib

Synoniemen

Bosulif®

Geldt voor	Doelgroepen: volwassenen Indicatiegebied: Chronische myeloïde leukemie (CML)
Monster materiaal	Kleine EDTA- of heparinebuis; bepaling in plasma
Afname tijdstip	Dalspiegel (C ₀)
Bewaar condities	Vriezer (-20 °C). Stabiel tot 3 maanden [1]
Transport	Kamertemperatuur. Stabiel tot 48 uur [2]
Interpretatie	Therapeutisch: C ₀ 75 – 215 ug/L [3,4,5,6] Toxisch: geen duidelijke bovengrens gedefinieerd
Evidence level	3

Inleiding

Bosutinib is een tweede generatie tyrosinekinaseremmers (TKI). Het remt selectief het fusie eiwit BCR-ABL kinase, welke bijdraagt aan de ontwikkeling van chronische myeloïde leukemie (CML). Daarnaast remt bosutinib SRC kinases [7].

De behandeling van CML met de eerste generatie TKI imatinib kan bemoeilijkt worden door het ontstaan van resistentie tegen imatinib gedurende de behandeling. Als tweede generatie TKI is bosutinib werkzaam in 16 van de 18 imatinib resistente BCR-ABL mutaties [7].

Momenteel is bosutinib geregistreerd voor de behandeling van philadelphia chromosoomom-positieve chronische myeloïde leukemie (Ph+ CML) in de chronische fase en in de acceleratiefase of blastaire fase na falen van één of meer TKIs en wanneer imatinib, nilotinib en dasatinib niet als geschikte behandelopties worden beschouwd [8].

Doseringsrichtlijnen

Verschillende behandelregimes worden gehanteerd, afhankelijk van de fase van de ziekte [8,9].

Ph+ CML als onderhoudstherapie in de chronische fase:

De standaard dosis is 400 mg 1x per dag. Bij onvoldoende hematologische respons kan de dosering geleidelijk verhoogd worden tot maximaal 600 mg 1x per dag in stappen van 100 mg.

Ph+ CML in de acceleratiefase of blastaire fase:

De standaard dosis is 500 mg 1x per dag. Bij onvoldoende hematologische respons in week 8 of bij onvoldoende cytogenetische respons in week 12, kan de dosering verhoogd worden tot maximaal 600 mg 1x per dag.

Wanneer niet-hematologische toxiciteit optreedt, zoals ernstige diarree, wordt bosutinib tijdelijk gestaakt tot herstel. Vervolgens wordt bosutinib in een lagere dosis herstart. De fabrikant beveelt aan om met een 100 mg lagere dagdosis de therapie te hervatten [9].

Referentiewaarden

Therapeutische concentraties: C₀ : 75 – 215 ug/L [3,4,5,6]

Spiegelafname

Dalspiegels (vlak voor de volgende gift) op steady-state. Steady-state wordt bereikt na minimaal 4 halfwaardetijden na start van de therapie. Dit komt voor bosutinib neer op circa 6 dagen.

Interpretatie resultaten

Tot op heden is er weinig data beschikbaar met betrekking tot de relatie tussen bosutinib spiegels en farmacologische respons of toxiciteit. De streefwaardes voor bosutinib bij de behandeling van CML zijn dan ook niet eenduidig vastgesteld [6]. Wel lijkt deze beperkte informatie uit te wijzen dat er sprake is van zowel een concentratie-effect als concentratie-toxiciteit relatie [3]. De farmacokinetiek

van bosutinib lijkt een grote interpatiënt variabiliteit te kennen (mede gerelateerd aan voedselinname) en een kleine intrapatiënt variabiliteit [10]. Bovengenoemde redenen rationaliseren de toepassing van TDM bij bosutinib, al zijn exacte streefwaardes nog niet gedefinieerd.

TDM van bosutinib wordt onder TDM evidence level 3 geschaard [5]. Spiegelbepaling kan zinvol zijn in situaties waarin er sprake is van een geneesmiddel interactie, bij verdenking op therapie-ontrouw, bij toediening door een sonde, bij een onverklaarbaar gebrek aan effectiviteit of bij verdenking op toxiciteit.

Effectiviteit

Hysu et al. beschrijven in een retrospectieve PK-PD analyse de relatie tussen bosutinib blootstelling en effectiviteit bij 749 patiënten in de chronische fase van CML met bosutinib 500 mg/dag [3]. De bosutinib blootstelling (als area under the curve (AUC)) en dalspiegel berekend uit gepoolde plasmaspiegels afgenomen op steady-state waren geassocieerd met zowel een volledige cytogenetische respons, een major moleculaire respons (MMR) en een complete hematologische respons na 1 jaar behandeling. De mediane dalspiegel bij een dosering bosutinib van 500 mg/dag was op steady state 147 ug/L (range: 16,2-841,0 ug/L). Boven dalspiegels van 75 ug/L werd een plateau gezien in de blootstelling-respons curve voor een volledige cytogenetische respons. Echter, de auteurs hebben geen cut-off waarde voorgesteld.

In de registratiestudie van Bosulif® was de gemiddelde dalspiegel 180 ± 126 ug/L in de totale studiepopulatie bij een 500 mg/dag [4]. De gemiddelde dalspiegel was 5,7 keer hoger in de groep van responders dan in non-responders. Dosisophoging naar 600 mg in de non-responders groep liet in meerdere patiënten een verbeterde respons zien. Exacte patiënt aantallen in deze groepen werd niet gerapporteerd. Ook in deze studie werd geen concrete streefwaarde voor een dalspiegel gedefinieerd.

Concluderend is er geen prospectief onderzoek uitgevoerd naar een streefwaarde voor de systemische blootstelling van bosutinib. De optimale PK/PD target voor bosutinib dient derhalve nog vastgesteld te worden. Echter, op basis van theoretische gronden, in combinatie met de mogelijke concentratie-effect relatie, lijkt de dalspiegel een geschikte target. Bosutinib bindt reversibel aan het kinase domein van het fusie-eiwit BCR-ABL. Een continue remming van dit eiwit is gewenst voor een optimaal behandelresultaat [13]. Een voldoende hoge dalspiegel is in dit geval van belang [5]. Uit bovengenoemde klinische studies is gebleken dat de standaard dosering bosutinib van 500 mg/dag gemiddeld gezien een adequate blootstelling oplevert. De normaalwaarde in de bestudeerde populaties varieerde tussen de 75 en 215 ug/L [3,4]. Bij patiënten onder deze normaalwaarden voor de dalspiegel werd meer therapiefalen gezien. Het nastreven van de normaalwaarde van de dalspiegel lijkt dus rationeel [6]. Op basis van de registratiestudies en bovengenoemde studie van Hysu et al., adviseert Heine et al. om deze reden een normaalwaarde voor de dalspiegel na streven van 75 tot 215 ug/L bij de standaard dosering van 500 mg 1dd [5].

Toxiciteit

Uit bovengenoemde studie van Hysu et al. bleek ook een associatie te bestaan tussen het optreden van diarree en de blootstelling aan bosutinib en de dalspiegel [3]. Dit betrof slechts de incidentie van het optreden van diarree en niet de ernst. Overige bijwerkingen bleken niet concentratieafhankelijk.

Deze bevindingen werden bevestigd in prospectieve studie van Mita et al. [14]. Deze studie onderzocht de relatie tussen de blootstelling aan bosutinib en toxiciteit in 25 Japanse CML patiënten, waarbij met name werd gekeken naar het optreden van diarree en leverdysfunctie. Van deze patiënten werden 10 patiënten behandeld met de standaard dosering van 500 mg/dag. Bij 15 patiënten werd een dosis escalatie regime toegepast, waarin in stappen van 100 mg elke 2 weken werd opgebouwd tot maximaal 500 mg/dag. Diarree trad op bij 100% van de patiënten met de standaard dosering binnen 5 dagen na start, waardoor behandeling veelal onderbroken moest worden. Dit was slechts bij 1 patiënt het geval in de groep met het dosis escalatie regime. De behandelduur was significant langer in de dosis escalatie groep. De mediane dalspiegel was vrijwel gelijk voor beide behandelgroepen op maand 6 na start van de behandeling, namelijk 63,0 ug/L bij een gemiddelde dagelijkse dosis van 489 mg per dag. Een hogere incidentie van het optreden van diarree en leverdysfunctie werd geobserveerd bij een dalspiegel $>91,0$ ug/L in beide groepen.

Toxiciteit

Een toxische bovengrens is niet gedefinieerd. Bij spiegels > 91 ug/L lijkt de incidentie van diarree en leverdysfunctie toe te nemen [14].

Achtergrondinformatie

Absorptie

Bosutinib wordt langzaam geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na circa 6 uur. Gelijktijdige inname met vetrijk voedsel verhoogt de maximale plasmaconcentratie en de blootstelling met respectievelijk 1,4 keer en 1,5 keer. De verhoging in bosutinib blootstelling als gevolg van inname met vetrijk voedsel, lijkt de kans op bijwerkingen (zoals diarree) niet te verhogen. Inname met vetrijk voedsel wordt dan ook niet afgeraden [4].

Distributie

Bosutinib wordt ruim gedistribueerd in het extravasculaire weefsel. Het schijnbare verdelingsvolume na toediening van 500 mg in gezonde vrijwilligers was > 5000 L. De plasma-eiwitbinding bedraagt 96% en is niet afhankelijk van de concentratie [10].

Metabolisme

Bosutinib wordt gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4 tot de voornamelijk inactieve metabolieten N-desmethyl bosutinib en oxydechlorinated bosutinib. In vitro data schrijven een activiteit van minder dan 5% toe aan deze actieve metabolieten, wat verwaarloosbaar is in verhouding tot de totale activiteit van bosutinib [10].

Eliminatie

Bosutinib wordt voor 91% uitgescheiden via de feces. Om deze reden is voorzichtigheid geboden bij leverfunctiestoornissen. Bovendien kan bosutinib zelf ook hepatotoxisch zijn. Indien levertransaminasen meer dan vijf keer boven de bovengrens van normaal worden gemeten, dient bosutinib tijdelijk gestaakt te worden. Deze bijwerking lijkt reversibel. [4]. Daarnaast werd er bij proefpersonen met reeds bestaande leverinsufficiënte een verhoogde frequentie gezien van QTc-verlenging [4]. Overige excretie vindt onder meer plaats via de urine.

Bij nierfunctiestoornissen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Interacties

Bosutinib is substraat voor CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van bosutinib en CYP3A4 remmers, bijvoorbeeld ketoconazol, erytromycine, itraconazol, claritromycine en grapefruitsap, kunnen de blootstelling aan bosutinib verhogen. Zo is de blootstelling aan bosutinib 8,5x verhoogd bij gelijktijdige inname van ketoconazol [15]. Ook matige CYP3A4 remmers kunnen een klinisch relevant effect bewerkstelligen, zoals aprepitant. Hierbij werd een verdubbeling in de AUC van bosutinib gezien bij gelijktijdige toediening met aprepitant [16].

Anderzijds kan gelijktijdig gebruik met CYP3A4 inductoren, zoals onder meer rifampicine, fenytoïne, Sint Janskruid en dexamethason, de blootstelling aan bosutinib aanzienlijk verlagen. Zo kan gelijktijdige toediening met rifampicine de blootstelling aan bosutinib met 92% verlagen [17].

Bosutinib kent veel klinisch relevante interacties met andere werkzame stoffen. Wanneer toepassing van de combinatie noodzakelijk is, kan spiegelbepaling van bosutinib ingezet worden om het effect te monitoren.

PK parameters

	F (%) oraal	Vd (l/kg)	T _{1/2el} (uur)	% eiwit-gebonden	Tmax (uur)
Bosutinib	34	33,3	36	96	6

Populatiemodellen

—

Literatuur

- [1] Makai Y, Yoshida T, Kondo T, et al. Novel high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of BCR-ABL and Bruton's tyrosine kinase inhibitors and their three active metabolites in human plasma. *Journal of Chromatography B*. 2020;1137.
- [2] Huynh, HH et al. Development and Validation of a Simultaneous Quantification Method of 14 Tyrosine Kinase Inhibitors in Human Plasma Using LC-MS/MS, Therapeutic Drug Monitoring. 2017(39):p43-54.
- [3] Hsyu PH, Mould DR, Upton RN, Amantea M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of bosutinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia [published correction appears in *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Apr;71(4):1105-6]. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(1):209-218.
- [4] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Evaluation Agency Bosutinib European Public Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Evaluation Agency Bosutinib European Public Assessment Report. <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002373/WC500141745.pdf> (2013).
- [5] Heine, R.t., et al., 'Therapeutic drug monitoring' van tyrosinekinaseremmers: precisiegeneeskunde nog doeltreffender. *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie*, 2015. 12(7): p. 267.
- [6] Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(5):765-776.
- [7] Isfort S, Keller-v Amsberg G, Schafhausen P, Koschmieder S, Brümmendorf TH. Bosutinib: a novel second-generation tyrosine kinase inhibitor. *Recent Results Cancer Res*. 2014;201:81-97.
- [8] KNMP Kennisbank. Bosutinib. Geraadpleegd van: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S5138.html. Geraadpleegd op: 07-08-2020.
- [9] SMPC Bosulif. Geraadpleegd van: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_nl.pdf. Geraadpleegd op: 07-08-2020.
- [10] Abbas R, Hsyu PH. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bosutinib. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(10):1191-1204.
- [11] Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237. doi:10.1200/JCO.2017.74.7162
- [12] Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486-3492.
- [13] Breccia M, Binotto G. Bosutinib for Chronic Myeloid Leukemia. *Rare Cancers Ther*. 2015;3:35-46. doi:10.1007/s40487-015-0010-y
- [14] Mita A, Abumiya M, Miura M, et al. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol Oncol*. 2018;7:9.
- [15] Abbas R, Hug BA, Leister C, Burns J, Sonnichsen D. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of oral bosutinib in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(12):1721-1727.
- [16] Hsyu PH, Pignataro DS, Matschke K. Effect of aprepitant, a moderate CYP3A4 inhibitor, on bosutinib exposure in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(1):49-56.
- [17] Abbas R, Boni J, Sonnichsen D. Effect of rifampin on the pharmacokinetics of bosutinib, a dual Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, when administered concomitantly to healthy subjects. *Drug Metab Pers Ther*. 2015;30(1):57-63.

Colofon

Aan deze richtlijn hebben meegewerkt: M.A.A. van der Veer, A.J. Wilhelm, Y.A. Bijleveld, F.S. Sinkeler en M. Rook onder auspiciën van de werkgroep TTF van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, april 2021.

Bijlage

-

Revisie

-