

TDM Monografie: Gefitinib

Synoniemen

Iressa®

Geldt voor	Doelgroepen: volwassenen Indicatiegebied: Lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC)
Monster materiaal	Kleine EDTA- of heparinebuis; bepaling in plasma
Afname tijdstip	Dalspiegel (C ₀)
Bewaar condities	Vriezer (-20 °C). Stabiel tot 5 maanden [1]
Transport	Kamertemperatuur. Stabiel tot 48 uur [2]
Interpretatie	Therapeutisch: C ₀ ≥ 200 µg/L [3,4] Toxisch: geen duidelijke bovengrens gedefinieerd
Evidence level	2 [5]

Inleiding

Gefitinib is een eerste generatie tyrosinekinaseremmer (TKI). Het is een selectieve remmer van de epidermale groeifactor receptor (EGFR) en veroorzaakt daarmee complete remming van de epidermale groeifactor-gestimuleerde autofosforylatie [6]. Door deze remming wordt tumorgroei geremd en daardoor is gefitinib geïndiceerd bij patiënten met NSCLC met activerende EGFR-mutaties [7].

Doseringsrichtlijnen

Niet-kleincellig longcarcinoom:

De standaard dosis is 250 mg 1x per dag.

Wanneer toxiciteit optreedt, zoals ernstige diarree of ernstige huidreacties, wordt gefitinib tijdelijk gestaakt voor 14 dagen. Vervolgens wordt gefitinib in dezelfde dosis herstart [3].

Referentiewaarden

Therapeutische concentraties: C₀ : ≥ 200 µg/L [3,4]

Spiegelafname

Dalspiegels (vlak voor de volgende gift) op steady-state plasmaconcentratie. Steady-state wordt bereikt na minimaal 4 halfwaardetijden na start van de therapie. Dit komt voor gefitinib neer op circa 7 dagen.

Interpretatie resultaten

Er zijn enkele studies bekend die de relatie tussen gefitinib spiegels en farmacologische respons of toxiciteit beschrijven. Uit deze studies lijkt er in ieder geval sprake te zijn van een concentratie-effect relatie [3]. Daarnaast zijn er enkele studies die de normaalwaarden van de dalspiegels beschrijven bij een normale dosering [5,8]. De farmacokinetiek van gefitinib kent een grote interpatiënt variabiliteit, maar een kleine intrapatiënt variabiliteit [4]. Bovengenoemde redenen rationaliseren de toepassing van TDM bij gefitinib.

TDM van gefitinib wordt onder TDM evidence level 2 geschaard [5]. Spiegelbepaling is zinvol in situaties waarbij ineffectiviteit een rol speelt en mogelijk verklaard kan worden door een te lage blootstelling.

Effectiviteit

Ranson et al. beschrijven in een fase I studie met 64 patiënten de farmacokinetiek van verschillende doseringen gefitinib, oplopend van 50 mg tot 700 mg/dag [6]. De gemiddelde dalspiegel op steady-state bij een dosering van 225 mg/dag ligt rond de 200 µg/L. In deze studie is er niet gekeken naar een eventuele relatie tussen farmacokinetische parameters en effectiviteit.

Zhao et al. beschrijven prospectief de relatie tussen gefitinib blootstelling en effectiviteit en toxiciteit in

30 patiënten met NSCLC, die behandeld worden met gefitinib 250 mg/dag [4]. Steady state werd in 98% van de patiënten bereikt binnen 7 dagen na start. De gemiddelde dalspiegel op steady state was 266 µg/L. Adenocarcinoom histologie, optreden van rash en een dalspiegel ≥ 200 µg/L worden in deze studie geassocieerd met overall survival; patiënten met een dalspiegel < 200 µg/L hadden een overall survival van 4,7 maanden versus 14,6 maanden voor patiënten met een dalspiegel ≥ 200 µg/L. Li et al. includeerden prospectief 27 patiënten, van wie 13 patiënten werden behandeld met 250 mg/dag en 14 patiënten met 500 mg/dag gefitinib voor 28 dagen voor verschillende soorten solide kankers gevoelig voor gefitinib [8]. Deze studie vond een gemiddelde dalspiegel van 303 µg/L gemeten op dag 1 en een gemiddelde steady state dalspiegel van 539 µg/L (range 265 – 814 µg/L) gedurende de behandeling (tot 28 dagen) bij een dosering van 250 mg/dag gefitinib. De normaalwaarden voor de dalspiegel van 265 – 814 µg/L die van Heine et al. aanhouden komen voort uit deze studie [8].

Theoretisch gezien zou de dalspiegel een geschikte PK/PD target zijn, omdat de blootstelling het laagst is voor het volgende inname-moment en een adequate blootstelling gedurende het gehele doseringsinterval gewenst is vanwege voortdurende remming van celdeling en –proliferatie. Op basis van deze theoretische gronden, in combinatie met de waarschijnlijke concentratie-effect relatie, lijkt de dalspiegel een geschikte PK/PD target. Op basis van de bovenstaande beschreven studie van Zhao wordt het nastreven van een dalspiegel ≥ 200 µg/L voor de effectiviteit van gefitinib bij NSCLC geadviseerd.

Toxiciteit

Uit de bovengenoemde fase I studie werd een trend waargenomen tussen het optreden van bijwerkingen, voornamelijk huid- en gastro-intestinale bijwerkingen, en verhoging van de dosering, met name bij doseringen hoger dan 400 mg/dag [6]. In deze studie zijn spiegels niet gerelateerd aan toxiciteit, al wordt er wel gesteld dat het optreden van toxiciteit meer voorkomt bij hogere doseringen boven 400 mg/dag, wanneer ook plasmaconcentraties hoger zullen zijn. Deze bevinding wordt onderschreven in de twee IDEAL fase II studies, waarin meer graad 1 en 2 diarree werd gezien in de 500 mg/dag groep dan in de 250 mg/dag groep, namelijk 69% versus respectievelijk 56% [9]. In deze studies is er niet gekeken naar de concentratie-toxiciteit relatie en wordt het optreden van toxiciteit dus niet onderbouwd door spiegels van gefitinib.

Uit bovengenoemde studie van Zhao et al. was de incidentie van rash hoger in patiënten met een dalspiegel ≥ 200 µg/L dan in patiënten met een dalspiegel < 200 µg/L; 42,9% versus respectievelijk 85,7% ($p = 0,043$) [4]. De incidentie van gastro-intestinale toxiciteit verschilde niet tussen beide groepen. Toxiciteit was in beide groepen mild (graad 1 of 2) en trad meestal op in de eerste twee weken van de behandeling.

In de studie van Li et al. werd er op basis van logistische regressie analyse een significante associatie gevonden tussen een hogere dalspiegel en het optreden van diarree [8]. Graad 3 diarree toxiciteit werd beschreven in de 500 mg/dag groep, maar niet in de 250 mg/dag groep. Een waarde voor de dalspiegel waarboven het risico op diarree toeneemt, is in deze studie niet beschreven. Daarnaast werd er geen significante relatie gevonden tussen de incidentie van het optreden van rash en de blootstelling aan gefitinib.

In de prospectieve studie van Kobayashi et al. werden er 31 patiënten geïnccludeerd en behandeld met 250 mg gefitinib, waarna er op dag 14 o.a. dalspiegels op $t=24u$ na inname werden afgenomen. In deze studie werd er een significant verschil in dalspiegels gevonden in patiënten met diarree en patiënten zonder diarree, namelijk 421 vs. respectievelijk 261 µg/L ($p = 0,002$). Ook werd er een significant verschil in dalspiegels gevonden in patiënten met en zonder hepatotoxiciteit, namelijk 420 vs. respectievelijk 248 µg/L ($p = 0,024$) [10]. In 12 van de 17 patiënten betrof dit graad I hepatotoxiciteit. Deze studie vond geen significant verschil in gefitinib blootstelling (AUC) of dalspiegels tussen patiënten met en zonder rash.

Op basis van bovengenoemde studies lijkt toxiciteit gerelateerd te zijn aan hogere doseringen en daarmee aan hogere spiegels. Ernstige toxiciteit wordt echter nauwelijks gezien bij een dosering van 250 mg/dag. Aangezien de gemiddelde dalspiegel bij een dosering van 250 mg/dag in de range van 265 – 814 mg/ml ligt, is ernstige toxiciteit binnen deze range niet te verwachten [5,8].

Een toxische bovengrens is niet gedefinieerd. Mogelijk bestaat er een trend tussen het optreden van diarree of rash en hogere dalspiegels. Echter, deze associatie is niet eenduidig vastgesteld in de verschillende studies [4,8,10]. Het optreden van hepatotoxiciteit lijkt, op basis van één studie, geassocieerd met hogere dalspiegels boven 420 µg/L [10].

Achtergrondinformatie

Absorptie

Gefitinib wordt langzaam geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt na circa 3 tot 7 uur. Gelijktijdige inname met vetrijk voedsel lijkt de maximale plasmaconcentratie en de blootstelling te verhogen met respectievelijk 32% en 37% [11]. In de SPC wordt dit effect echter als niet significant beschouwd [7].

Distributie

Gefitinib wordt ruim gedistribueerd in het extravasculaire weefsel. Het schijnbare verdelingsvolume na intraveneuze toediening in gezonde vrijwilligers was 1600 L, in patiënten was dit 1400 L. De plasma-eiwitbinding bedraagt 90% en is niet afhankelijk van de concentratie [11].

Metabolisme

Gefitinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2D6, tot de inactieve metaboliet O-desmethyl gefitinib. Deze metaboliet is 14-keer minder potent dan gefitinib zelf, waardoor dit effect verwaarloosbaar is [7].

Eliminatie

Gefitinib wordt uitgescheiden als metaboliet via de feces en wordt voornamelijk geklaard door hepatisch metabolisme via CYP3A4 en CYP3A5 [12]. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverfunctiestoornissen [7].

De renale eliminatie van gefitinib en metabolieten bedraagt ongeveer 4%. Dosisaanpassing is niet nodig bij nierfunctiestoornissen met een creatinine klaring > 20 ml/min [11]. Er is gelimiteerde data beschikbaar bij nierfunctiestoornissen met een creatine klaring ≤ 20 ml/min en voorzichtigheid is geboden bij deze populatie [11].

Interacties

Gefitinib is overwegend substraat voor CYP3A4 en in mindere mate voor CYP2D6. Gelijktijdig gebruik van gefitinib en CYP3A4 remmers, bijvoorbeeld ketoconazol, erytromycine, itraconazol, claritromycine en grapefruitsap, kunnen de blootstelling aan gefitinib verhogen. Zo wordt de blootstelling aan gefitinib met 60-80% verhoogd bij gelijktijdige inname van itraconazol [7,11].

Anderzijds kan gelijktijdig gebruik met CYP3A4 inductoren, zoals onder meer rifampicine, fenytoïne, Sint Janskruid en dexamethason, de blootstelling aan gefitinib aanzienlijk verlagen. Zo kan gelijktijdige toediening met rifampicine de blootstelling aan gefitinib met 83% verlagen [7].

Geneesmiddelen die de pH substantieel verhogen, zoals protonpompremmers of H₂-antagonisten, kunnen de biologische beschikbaarheid en blootstelling van gefitinib verlagen. Gelijktijdige toediening van gefitinib met ranitidine in gezonde vrijwilligers resulteerde in een gemiddelde verlaging van de AUC met 47% [7,11].

Er zijn geen studies die het effect van CYP2D6 remmers op gefitinib blootstelling bekijken. Echter, inname van gefitinib door patiënten met een CYP2D6 poor metabolizer genotype resulteerde in een 2-keer hogere blootstelling, in vergelijking met patiënten met een CYP2D6 extensive metabolizer genotype [7,11]. Het is dus de verwachting dat sterke CYP2D6 remmers (bv. fluoxetine, paroxetine) de blootstelling aan gefitinib op eenzelfde manier verhogen [7,11]. Spiegelbepaling van gefitinib bij patiënten met een CYP2D6 poor metabolizer genotype zou dus van toegevoegde waarde kunnen zijn.

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

PK parameters [7]

	F (%) oraal	Vd (L)	T _{1/2el} (uur)	% eiwit-gebonden	Tmax (uur)
Gefitinib	59	1400	41	90	3-7

Populatiemodellen

—

Literatuur

[1] Zhao M, Hartke C, Jimeno A, et al. Specific method for determination of gefitinib in human plasma, mouse plasma and tissues using high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2005;819:73-80.

[2] Herbrink M, Vries de N, Rosing H, et al. Quantification of 11 therapeutic kinase inhibitors in human plasma for therapeutic drug monitoring using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2016;38:649-656.

[3] 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.

[4] Zhao YY, Li S, Zhao HY, et al. The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Medical Oncology*. 2011;28:697-702.

[5] Heine, R, et al., 'Therapeutic drug monitoring' van tyrosinekinaseremmers: precisiegeneeskunde nog doeltreffender. *Nederlands Tijdschrift voor Oncologie*, 2015;12(7):267-269.

[6] Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well-tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *Journal of Clin Oncology*, 2002;20(9):2240-2250.

[7]: Summary of product characteristics Gefitinib. Geraadpleegd van: [IRESSA, INN-gefitinib \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/ema/ichp/ichp-summaries/ichp-summaries-gefitinib) Geraadpleegd op 19-10-2020

[8] Li J, Karlsson MO, Brahmer J, et al. CYP3A4 phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(23):1714-1723.

[9] Zandwijk N van. Tolerability of gefitinib in patients receiving treatment in everyday clinical practice. *British Journal of Cancer*. 2003;89:S9-S14.

[10] Kobayashi H, Sato K, Niioka T, Miura H, Ito H, Miura M. Relationship among gefitinib exposure, polymorphisms of its metabolizing enzymes and transporters, and side effects in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer*. 2015;16:274-281.

[11] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Evaluation Agency Gefitinib: European Public Assessment Report. Geraadpleegd van: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iressa-epar-public-assessment-report_en.pdf Geraadpleegd op 06-01-2020

[12] Solassol I, Pinguet F, Quantin X. FDA- and EMA-approved tyrosine kinase inhibitors in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: safety, tolerability, plasma concentration monitoring and management. *Biomolecules*. 2019;9(11):668.

Colofon

-

Bijlage

-

Revisie

-