

## **TDM monografie imatinib**

Update van onderdelen:

- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Populatiemodellen

Overige onderdelen zijn overgenomen uit monografie 2014, omdat er geen nieuwe informatie beschikbaar is.

---

## TDM monografie imatinib

Geldt voor:	Kinderen en volwassenen
	Indicatiegebied: Chronische myeloïde leukemie (CML) en gastro-intestinale stromale tumoren (GIST)
Monstermateriaal:	Kleine Li-heparine- of K <sub>2</sub> EDTA buis; bepaling in plasma
Afnametijdstip:	Dalspiegel vlak voor volgende gift na bereiken steady-state na ~ 4 dagen
Bewaarcondities:	-20°C (30 dagen stabiel) (1,2)
Transport:	Kamertemperatuur
	8 dagen stabiel in Li-heparineplasma, 2 dagen in K <sub>2</sub> EDTA plasma (2,3)
Interpretatie:	CML dalspiegel > 1000 µg/L (4–9)
	GIST ( <i>c-kit exon 11</i> mutatie) dalspiegel > 1100 µg/L (10)
	Toxisch: geen duidelijke cut-off, mogelijk meer toxiciteit bij dalspiegel > 3180 µg/L (7,11)
Evidence level:	Evidence level 2

### Inleiding

Imatinib mesylaat is een selectieve remmer van Bcr-Abl, PDGF en c-KIT receptor tyrosine kinase. Het wordt onder andere toegepast bij chronische myeloïde leukemie (CML) en gastrointestinale stroma tumoren (GIST). Er is een duidelijke associatie tussen het slagen van de therapie en dalspiegels bij CML. Dit is in mindere mate ook aangetoond voor imatinib effectiviteit bij GIST patiënten.

### Doseringsrichtlijnen

Voor volwassenen is de standaard dosis 400 mg per dag, eventueel opgehoogd naar 600-800 mg per dag bij patiënten met geacceleerde fase of blastencrisis en bij progressie onder 400mg bij GIST. (12,13) Enkele studies laten betere resultaten zien met een dosering van 400 mg twee keer per dag, voornamelijk bij GIST patiënten met een *c-KIT exon 9* mutatie (14–16).

Kinderen met een CML of Ph<sup>+</sup>-ALL: 340 mg/m<sup>2</sup> per dag in 1 of 2 doses. Dosisverhoging tot 570 mg/m<sup>2</sup> kan worden overwogen bij afwezigheid van ernstige bijwerkingen. (13)

### Therapeutic drug monitoring

Suboptimale of trage respons, falen van de behandeling, bijwerkingen, geneesmiddelinteracties of het vermoeden van therapieontrouw zijn indicaties voor het meten van plasmaconcentraties. Het is rationeel om bij therapietrouwe patiënten met suboptimale respons de dosering bij te stellen op basis van de gemeten plasmaconcentraties. (17)

### Spiegelafname

Voor TDM van imatinib dienen dalspiegels afgenomen te worden. Een spiegel afnemen is alleen zinvol 4 halfwaardetijden na start van de behandeling, wat voor imatinib na ~4 dagen is (13).

Gedurende de eerste 3 maanden van behandeling vindt een afname in imatinib blootstelling plaats van ~30% (18). Het mechanisme achter deze afname is nog niet opgehelderd. Mogelijk heeft het te

maken met een verminderde absorptie of een verminderde concentratie  $\alpha$ 1-zuur glycoproteïne. Op basis van deze literatuur is het raadzaam om spiegels 3 maanden na start van de behandeling te herhalen.

Omdat imatinib voornamelijk hepatisch wordt geklaard, zijn er geen dosisaanpassingen geadviseerd bij een verminderde nierfunctie (13). Echter, er zijn studies beschreven waarin een hogere AUC wordt gezien in patiënten met verminderde nierfunctie ( $< 60$  mL/min) (19,20). Bij interpretatie van de spiegels is het goed om dit in acht te nemen.

### Interpretatie resultaten

Imatinib mesylaat is geregistreerd voor verschillende ziektebeelden. TDM onderzoek richt zich op de toepassing van imatinib bij CML en GIST. Bij GIST betreft het vooral de groep patiënten met een activerende cKIT exon 11 mutatie omdat deze mutatie bij ~80% van patiënten met GIST voorkomt. Streefwaarde bij de overige mutatie is minder duidelijk. De streefwaarden zijn voor CML en GIST met een activerende cKIT exon 11 mutatie vergelijkbaar.

#### *CML*

Verschillende onderzoeken naar imatinib bij CML laten een correlatie zien tussen blootstelling en effectiviteit/toxiciteit. In de eerste studie naar dalspiegels van imatinib en effectiviteit werd een streefwaarde van  $1000 \mu\text{g/L}$  gevonden (sensitiviteit 77% en specificiteit 71%); bij patiënten met een dalspiegel  $> 1000 \mu\text{g/L}$  was een hogere incidentie van 'major molecular response (MMR)' en 'complete cytogenetic response (CCyR)' (4). Deze streefwaarde is in meerdere vervolgonderzoeken bevestigd (5,7–9). In een Japanse studie ( $n=254$ ) werd een significante correlatie gevonden tussen een dalspiegel  $\geq 1002 \mu\text{g/L}$  en een hogere kans op MMR (6). Een vergelijkbare studie ( $n=353$ ) in CML patiënten vond een betere MMR en CCyR in patiënten met een dalspiegel van  $> 1165 \mu\text{g/L}$  (7). In een Israëlische studie ( $n=191$ ) is een significant hogere mediane dalspiegel beschreven in patiënten met CCyR versus degenen zonder ( $1078$  versus  $827 \mu\text{g/L}$ ,  $p=0,01$ ) (9). Tot slot zijn er nog 2 subanalyses uitgevoerd waar een duidelijke correlatie tussen dalspiegels en effectiviteit is gevonden. In een subanalyse van de IRIS trial ( $n=351$ ) is een verminderde incidentie van MMR en CCyR aangetoond bij patiënten in het onderste kwartiel. Patiënten met CCyR ( $n=297$ ) hadden een hogere mediane dalspiegel dan patiënten zonder CCyR ( $n=54$ ) ( $1009$  versus  $544 \mu\text{g/L}$ ,  $p=0,01$ ) (21). De andere subanalyse ( $n=84$ ) vond een significante toename in de incidentie van MMR bij patiënten met een dalspiegel  $> 1000 \mu\text{g/L}$  (8).

Bovenstaande literatuur laten een duidelijke correlatie zien tussen dalspiegels van imatinib en effectiviteit van de behandeling, met een minimale streefwaarden van  $1000 \mu\text{g/L}$ . Echter, bovenstaande onderzoeken hebben niet gekeken naar harde eindpunten, zoals progressie-vrije-overleving of overall survival. In de praktijk wordt therapie effectiviteit primair verricht middels Bcr-Abl metingen (22). Bij onvoldoende response heeft TDM van imatinib bij CML een plaats om farmacokinetische oorzaken van het gebrek aan respons vast te stellen.

#### *GIST*

Bij de behandeling van patiënten met GIST moet rekening worden gehouden met verschillende mutatie subtypen van c-kit. Ongeveer 70% van de GIST patiënten heeft een *c-kit exon 11* mutatie, ongeveer 10% heeft een *c-kit exon 9* mutatie en de resterende patiënten zijn bekend met een overig subtype (23). Er zijn een aantal onderzoeken beschreven naar de correlatie tussen blootstelling en effectiviteit bij de behandeling van GIST patiënten met imatinib mesylaat. In patiënten met gevorderd of gemetastaseerde GIST ( $n=73$ ) was de dalspiegel hoger in 'responders' dan in 'non-

responders' (1446 versus 1155 µg/L,  $p=0,25$ ). Patiënten in het laagste kwartiel (Q1; < 1100 µg/L) hadden een kortere tijd tot progressie (TTP) versus patiënten met hogere dalspiegels (11,3 versus 30,6 in Q2-3 en 33,1 maanden Q4,  $p=0,0029$ ) (10). In een subgroup analyse met patiënten met *c-kit exon 11* mutatie ( $n=39$ ) werden eveneens betere uitkomsten gevonden bij patiënten met een dalspiegel > 1100 µg/L. Dit was niet terug te vinden in een kleine subgroup patiënten met een *c-kit exon 9* mutatie ( $n=12$ ) (10). In twee observationele studies wordt een relatie tussen dalspiegels en effectiviteit beschreven. In de eerste studie hebben 'responders' hogere dalspiegels dan 'non-responders' (1271 versus 920 µg/L,  $p=0,23$ ) (24). In de tweede studie wordt een streefwaarde van >760 µg/L als significante afkapwaarde genoemd (25).

Alles tezamen is het bewijs voor TDM van imatinib bij GIST minder overtuigend dan bij CML. In de praktijk wordt een minimale streefwaarde van 1100 µg/L aangehouden.

Bovenstaande studies zijn uitgevoerd met imatinib als eenmaal daagse dosis. Ondanks magere bewijsvoering adviseert de ESMO momenteel imatinib tweemaal daags 400 mg bij patiënten met *c-kit exon 9* mutaties (26). Er zijn geen gegevens bekend over een minimale blootstelling bij dit doseerregime. Op basis van de lineaire kinetiek wordt in literatuur een minimale streefwaarde van 2200 µg/L genoemd voor imatinib tweemaal daags 400 mg (27).

#### Toxiciteit

Er zijn een aantal studies uitgevoerd naar de relatie tussen blootstelling en toxiciteit. Dalspiegels zijn significant hoger in patiënten met graad 2-4 trombocytopenie dan in patiënten zonder deze bijwerkingen (1581 versus 1336 µg/L,  $p=0,033$ ) (28). Ook de AUC (ongebonden fractie) is gerelateerd aan het absolute aantal neutrofiële granulocyten (29). Tevens is er een studie beschreven waarin graad 3-4 hematologische bijwerkingen meer voorkomen bij patiënten met hele hoge dalspiegels > 3180 µg/L, dit was echter niet significant (7). Op basis van deze informatie is er onvoldoende bewijs voor een duidelijke toxische cut-off waarde, maar is mogelijk meer toxiciteit bij dalspiegels > 3180 µg/L.

#### Achtergrondinformatie

Imatinib wordt goed geabsorbeerd na orale inname, de biologische beschikbaarheid is 98%. Imatinib wordt gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem in de lever. De metaboliet, CGP74588, heeft gelijkwaardige activiteit. De metaboliet wordt door de meeste laboratoria niet gemeten. De halfwaardetijd van imatinib bedraagt ongeveer 18 uur, van de metaboliet ongeveer 40 uur (30). Dit betekent dat er een steady state situatie ontstaat binnen 4 dagen na start van de therapie en resp binnen 8 dagen voor de metaboliet. De eliminatie van imatinib en zijn metaboliet vindt voornamelijk plaats via de lever en volgt een lineaire kinetiek (31). De nieren zijn voor 13% betrokken bij de eliminatie. Patiënten met nierfalen hebben geen significant verschil in de klaring van imatinib (12).

Imatinib bindt voornamelijk aan de plasma eiwitten albumine en  $\alpha$ 1-acid glycoproteïne (AGP). De vrije fractie bedraagt ongeveer 4% (31). Wanneer de AGP of albumine spiegel verhoogd is is de vrije fractie verlaagd en zal de klaring van imatinib en zijn metaboliet verlaagd zijn (32). De gemiddelde ongebonden fracties van imatinib en metaboliet vertonen grote interindividuele variabiliteit en er is gesuggereerd dat de meting van ongebonden imatinib de voorkeur zou hebben (33). De TDM van imatinib echter gebaseerd op de totale concentratie (11).

#### Farmacogenetica

Onderzoek is uitgevoerd naar de invloed van polymorfisme in de genotypering van P-gp (ABCB1), ABCG2, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, AGP1 op de klaring van imatinib. Alleen de ABCG2 heterozygote

patiënten groep liet een 23% lagere klaring van imatinib zien dan de homozygote wildtype patiënten groep (32,34).

### Interacties

Imatinib is in vitro zowel een substraat als een inhibitor van CYP3A4 en een inhibitor van CYP2C9 en CYP2D6. Vanwege de beperkte rol die de laatste twee enzymen spelen in het metabolisme van imatinib worden hiermee geen klinisch relevante interacties verwacht. Imatinib is in vitro een substraat en een inhibitor van de transporters P-gp en Breast Cancer Resistance Protein (BCRP of ABCG2) die zich bevinden in het gastrointestinale epitheel (35).

Anti-HIV medicatie (indinavir, nelfinavir, ritonavir) macrolide antibiotica (clarithromycine, telithromycine, erythromycine) antifungale middelen (itraconazol, ketoconazol (36,37), fluconazol) aprepitant, verapamil, diltiazem, grapefruit sap. kunnen de imatinib concentratie verhogen door CYP3A4 inhibitie. De relevantie hiervan is laag. (12)

De imatinib concentratie wordt verlaagd door CYP3A4 inductoren: bosentan, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, primidon, rifabutine en rifampicine (37). Ook kunnen efavirenz, etravirine en nevirapine de plasmaconcentratie verlagen.

Imatinib is een remmer van CYP3A4 en CYP2D6; voorzichtig bij de gelijktijdige toediening van substraten met een smalle therapeutische breedte die hoofdzakelijk gemetaboliseerd worden door CYP3A4 (bv. ciclosporine, docetaxel, ergotamine, fentanyl, kinidine, pimozide, tacrolimus, simvastatine, atorvastatine). Het risico op myopathie is verhoogd bij combinatie met een statine. De interactie is gemeld voor simvastatine, en is ook relevant voor atorvastatine. (12,38)

In vitro inhibeert imatinib de O-glucuronidering van paracetamol. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van hoge dosis paracetamol met imatinib (12).

### PK parameters

	CL (L/uur)	V (L)	t <sub>1/2</sub> (uur)	Referentie
Volwassenen (50 kg)	8,5	-	18	(12)
Volwassenen (100 kg)	11,8	-	18	(12)
Volwassenen	9,18 ± 0,95	225 ± 31	18	(35)

Bij GIST-patiënten was de steady state blootstelling 1,5-maal hoger dan deze waargenomen voor CML patiënten bij dezelfde dosis (400 mg dagelijks). In deze patiëntenpopulatie, zou de aanwezigheid van levermetastasen mogelijk kunnen leiden tot leverinsufficiëntie en gereduceerd metabolisme. (12)

Bij kinderen neemt de klaring van imatinib toe met toenemend lichaamsoppervlak. Na correctie voor het BSA-effect hadden andere demografische parameters zoals leeftijd, lichaamsgewicht en Body Mass Index geen klinisch significante effecten op de blootstelling aan imatinib. De blootstelling aan imatinib bij pediatrische patiënten die 260 mg/m<sup>2</sup> of 340 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per dag kregen was vergelijkbaar was met de blootstelling bij volwassen patiënten die imatinib 400 mg of 600 mg eenmaal per dag kregen. (12)

Zelfs na corrigeren van lichaamsgewicht en leeftijd is er een onverklaarbare variabiliteit in imatinib concentratie. De interpatient variabiliteit van de klaring is ~40%, en de intrapatient variabiliteit van de gemeten plasma concentratie is ~30%. (38)

### Populatiemodellen

Er zijn meerdere populatiemodellen beschreven voor imatinib. Uit deze studies blijkt dat een één compartiment model met lineaire eliminatie en eerste-orde absorptie de imatinib concentratie-tijd curve het beste beschrijft (32,35,39,40). Een twee compartimenten model fit de curve niet beter. Iraanse patiënten wordt ook een nulde-orde absorptiemodel met een lag-time (39) beschreven.

Van Erp et al. Beschrijft een één compartiment model met klaring/biologische beschikbaarheid (CL/F) van  $9,18 \pm 0,95$  L/h, een verdelingsvolume (V) van  $225 \pm 31$  L en een absorptiesnelheidsconstante van  $1,64 \pm 0,63$  h<sup>-1</sup> (35). Vergelijkbare parameters worden geschat in andere modellen(32,39). De klaring neemt af met factor 4 van dag 1 naar dag 29 door auto-inductie (40). Dit heeft geen invloed op het verdelingsvolume.

Inter-patiënt variabiliteit kan van 49% tot 19% worden verlaagd door te corrigeren voor lichaamsgewicht,  $\alpha$ 1-zuur glycoproteïne (AGP) en albumine. Imatinib is hoog eiwitgebonden, wat een verklaring geeft voor deze resultaten (32). In drie modellen wordt de farmacokinetiek in kinderen beschreven (32,41,42). Leeftijd wordt hierbij niet als significante covariaat beschreven.

Klaring en verdelingsvolume kunnen worden beschreven met onderstaande formules (32):

$$CL = 7,29 * (\text{lichaamsgewicht} / 54)^{0,56} (\text{AGP} / 1.13)^{-0,65} (\text{albuminemia} / 38)^{0,66}$$

$$V = 202 * (\text{lichaamsgewicht} / 54)^{0,79} (\text{AGP}/1,13)^{-1,01}$$

#### Auteurs

Dr. M. van Nuland (ziekenhuisapotheker i.o., klinisch farmacoloog)

Dr. N.P. van Erp (ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog)

A.J. Wilhelm (ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog)

#### Referenties

1. Titier K, Picard S, Ducint D, Teilhet E, Moore N, Berthaud P, et al. Quantification of Imatinib in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Ther Drug Monit.* 2005;27:634–40.
2. Herbrink M, de Vries N, Rosing H, Huitema ADR, Nuijen B, Schellens JHM, 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;38:649–56.
3. N. van Erp RU. Aanvullend stabiliteitsonderzoek Imatinib. Ongepubliceerde data. 2020.
4. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard M-A, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. 2007;109:3496-9.
5. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: A subanalysis of the IRIS study. *Blood.* 2008;111:4022–8.
6. Takahashi N, Wakita H, Miura M, Scott SA, Nishii K, Masuko M, et al. Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2010;88:809–13.

7. Guilhot F, Hughes TP, Cortes J, Druker BJ, Baccharani M, Gathmann I, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor OPTimization and Selectivity trial. *Haematologica*. 2012;97:731–8.
8. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:2381–8.
9. Koren-Michowitz M, Volchek Y, Naparstek E, Gavish I, Levi I, Rowe JM, et al. Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia: Results of a multicentre study CSTI571AIL11TGLIVEC. *Hematological Oncology*. 2012;30:200–5.
10. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:3141–7.
11. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two - Targeted therapies. *European Journal of Cancer*. 2014;50:2020–36.
12. US Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Gleevec (Imatinib) [Internet]. Silver Spring (MD). 2001 [cited 2020 Apr 6]. p. 1–41. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2001/21-335\\_Gleevec\\_biopharmr\\_P1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/21-335_Gleevec_biopharmr_P1.pdf)
13. European Medicines agency (EMA). Summary of Product Characteristics: Glivec (Imatinib) [Internet]. 2001 [cited 2020 Apr 6]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_nl.pdf)
14. Debiec-Rychter M, Sciot R, le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *European Journal of Cancer*. 2006;42:1093–103.
15. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase Mutations and Imatinib Response in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:4342–9
16. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CDM, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American intergroup phase III trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 study by cancer and leukemia group B and southwest oncology group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:5360–7.
17. Wilhelm AJ, van Erp NP, Janssen JJWM. Therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: need or unnecessary? *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie*. 2013;10:254–8.
18. Eechoute K, Fransson MN, Reyners AK, de Jong FA, Sparreboom A, van der Graaf WTA, et al. A Long-term Prospective Population Pharmacokinetic Study on Imatinib Plasma Concentrations in GIST Patients. *Clinical Cancer Research*. 2012;18:5780.

19. Gibbons J, Egorin MJ, Ramanathan RK, Fu P, Mulkerin DL, Shibata S, et al. Phase I and Pharmacokinetic Study of Imatinib Mesylate in Patients With Advanced Malignancies and Varying Degrees of Renal Dysfunction: A Study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:570–6.
20. Yoo C, Ryu M-H, Kang BW, Yoon S-K, Ryoo B-Y, Chang H-M, et al. Cross-Sectional Study of Imatinib Plasma Trough Levels in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Impact of Gastrointestinal Resection on Exposure to Imatinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:1554–9.
21. Larson RA, Yin OQP, Hochhaus A, Saglio G, Clark RE, Nakamae H, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+ chronic myeloid leukemia in chronic phase. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;68:723–33.
22. HOVON MPN werkgroep. Richtlijn Chronische Myeloïde Leukemie [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 6]. Available from: [https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2019/07/hovon-cml-richtlijn-14-04-2018\\_geautoriseerd.pdf](https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2019/07/hovon-cml-richtlijn-14-04-2018_geautoriseerd.pdf)
23. Oppelt PJ, Hirbe AC, van Tine BA. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2017;8:466–73.
24. Farag S, Verheijen RB, Martijn Kerst J, Cats A, Huitema ADR, Steeghs N. Imatinib Pharmacokinetics in a Large Observational Cohort of Gastrointestinal Stromal Tumour Patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2017;56:287–92.
25. Bouchet S, Poulette S, Titier K, Moore N, Lassalle R, Abouelfath A, et al. Relationship between imatinib trough concentration and outcomes in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours in a real-life setting. *European Journal of Cancer*. 2016;57:31–8.
26. MetaGIST. Comparison of Two Doses of Imatinib for the Treatment of Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors: A Meta-Analysis of 1,640 Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:1247–53.
27. Westerdijk K, Desar IME, Steeghs N, van der Graaf WTA, van Erp NP. Imatinib, sunitinib and pazopanib: From flat-fixed dosing towards a pharmacokinetically guided personalized dose. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;86:258–73.
28. Francis J, Dubashi B, Sundaram R, Pradhan SC, Chandrasekaran A. A study to explore the correlation of ABCB1, ABCG2, OCT1 genetic polymorphisms and trough level concentration with imatinib mesylate-induced thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2015;76:1185–9.
29. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, et al. Safety, Pharmacokinetic, and Antitumor Activity of SU11248, a Novel Oral Multitarget Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24:25–35.
30. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, et al. Approval Summary for Imatinib Mesylate Capsules in the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2002;8:935.
31. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical Pharmacokinetics of Imatinib. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44:879–94.



32. Petain A, Kattygnarath D, Azard J, Chatelut E, Delbaldo C, Georger B, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Imatinib in Children and Adults. *Clinical Cancer Research*. 2008;14:7102.
33. Chatelut E, Gandia P, Gotta V, Widmer N. Long-term Prospective Population PK Study in GIST Patients—Letter. *Clinical Cancer Research*. 2013;19:949.
34. Barratt DT, Somogyi AA. Role of pharmacogenetics in personalised imatinib dosing. *Translational Cancer Research*. 2017;6:S1541–57.
35. van Erp NP, Gelderblom H, Karlsson MO, Li J, Zhao M, Ouwerkerk J, et al. Influence of CYP3A4 Inhibition on the Steady-State Pharmacokinetics of Imatinib. *Clinical Cancer Research*. 2007;13:7394.
36. Dutreix C, Peng B, Mehring G, Hayes M, Capdeville R, Pokorny R, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and imatinib mesylate (Glivec) in healthy subjects. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2004;54:290–4.
37. Pursche S, Schleyer E, von Bonin M, Ehninger G, Said SM, Prondzinsky R, et al. Influence of enzyme-inducing antiepileptic drugs on trough level of imatinib in glioblastoma patients. *Current clinical pharmacology*. 2008;3:198–203.
38. O'Brien SG, Meinhardt P, Bond E, Beck J, Peng B, Dutreix C, et al. Effects of imatinib mesylate (STI571, Glivec) on the pharmacokinetics of simvastatin, a cytochrome p450 3A4 substrate, in patients with chronic myeloid leukaemia. *British journal of cancer*. 2003;89:1855–9.
39. Golabchifar A-A, Rezaee S, Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Dinan NM, Rouini M-R. Population pharmacokinetics of imatinib in Iranian patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2014;74:85–93.
40. Schmidli H, Peng B, Riviere G-J, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *British journal of clinical pharmacology*. 2005;60:35–44.
41. Menon-Andersen D, Mondick JT, Jayaraman B, Thompson PA, Blaney SM, Bernstein M, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2009;63:229–38.
42. Adiwidjaja J, Boddy A v, McLachlan AJ. Implementation of a Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Approach to Guide Optimal Dosing Regimens for Imatinib and Potential Drug Interactions in Paediatrics. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;10:1672.