

Insight in disease and drug interactions, with treatment optimisation of patients with cancer

Citation for published version (APA):

Knapen, L. (2019). *Insight in disease and drug interactions, with treatment optimisation of patients with cancer*. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20190510lk>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190510lk](https://doi.org/10.26481/dis.20190510lk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The aim of the first part of the thesis was to investigate the impact of medications for type 2 diabetes mellitus (T2DM) on the risk to develop cancer. The second part of the thesis focused on the implementation of a new anticancer drug after approval by the regulatory authorities and the effectiveness of oncolytic treatment in real-life and per hospital type. In the last part of the thesis we aimed to establish strategies that might help to improve individualised dosing in cancer patients.

In **Chapter 1**, a general introduction and outline of this thesis are provided.

In **Chapter 2.1**, we presented the results of a study in which we assessed the association between biguanide (metformin and phenformin) use and colorectal cancer. Previous studies had shown conflicting results, as biguanides were found both to be decreasing and increasing the risk of colorectal cancer in T2DM patients. We conducted a population-based cohort study, using healthcare data from the Danish National database (1996-2007). All patients aged ≥ 18 years with at least two prescriptions of oral antidiabetic medication ($n=177,281$) were identified. Control subjects did not have an antidiabetic prescription, and were matched to the antidiabetic drug users in a 3:1 ratio ($n=477,647$). The primary endpoint was the association between biguanide use and the risk of colorectal cancer. Mean follow-up duration was 5.3 years for the antidiabetic drug users and 6.2 years for the non-diabetic reference group. Current biguanide users had a 1.2-fold increased risk of colorectal cancer as compared to the non-diabetic reference group (95% confidence interval (CI) 1.08-1.30). There was, however, no difference in developing colorectal cancer in biguanide users compared with users of other antidiabetic drugs (hazard ratio (HR) 0.95; 95% CI 0.87-1.04), who never had used a biguanide. There were also no statistically significant differences between current and past biguanide users versus never users of biguanides. Patients who recently had stopped using biguanides (3-12 months before) seemed to have an increased risk on developing colorectal cancer (HR 1.25; 95% CI 1.05-1.50), which was statistically significant when compared with never users of biguanides. Overall, we concluded that biguanide use was not associated with colorectal cancer. T2DM itself was associated with the risk of colorectal cancer.

In **Chapter 2.2**, we reported the results of another pharmacoepidemiological study in which we investigated the association between incretin use (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4-Is) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and pancreatic cancer risk. In this retrospective population-based cohort study, data (2007-2012) were obtained from the United Kingdom (UK) Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Patients with at least one non-insulin antidiabetic drug (NIAD) prescription ($n=210,798$) and aged ≥ 18 years during data collection, were matched one-to-one to control patients without T2DM ($n=210,798$). The primary endpoint was the association

between incretin use (n=28,370) and the risk of pancreatic cancer. Mean follow-up duration was 4.1 years for incretin users, 3.3 years for other NIAD users and 3.3 years for the non-diabetic reference group. Current NIAD users had a 4.3-fold increased risk (95% CI 3.49-5.24) and current incretin users had a 7.5-fold increased risk (95% CI 5.09-11.12) of pancreatic cancer compared with the non-diabetic reference group. There was, however, no statistically significant association between current incretin users and pancreatic cancer as compared to NIAD users who never had used an incretin agent (HR 1.36; 95% CI 0.94-1.96). Therefore, we concluded that incretin use was not associated with pancreatic cancer after adjustment for indicators of the severity of the underlying T2DM. T2DM itself was associated with the risk of pancreatic cancer.

The second part of the thesis focused on the implementation of a new anticancer drug after approval by the regulatory authorities (i.e. Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA)) per hospital type and the (determinants of) effectiveness and outcomes of oncolytic treatment in real-life cancer patients.

Previous studies have shown that the implementation of the use of new anti-cancer agents in real-life is often slow and that there is a large variation in the use of treatment options between different hospital types. The implementation and effectiveness of exemestane plus everolimus treatment in patients with advanced breast cancer (ABC) in real-life, shortly after approval of everolimus, is described in **Chapter 3.1**. In this study, we included all patients with ABC treated with exemestane plus everolimus shortly after approval of everolimus (i.e. the period 2012-2014). The primary endpoint of the study was the progression-free survival (PFS) per hospital type. Data were obtained from the SOUTHEAST NETHERLANDS ADVANCED BREAST CANCER (SONABRE) registry. Hospitals were classified as academic, teaching, or non-teaching. PFS and a 12-week conditional PFS (post-hoc) was estimated by the Kaplan-Meier method. The multivariable Cox proportional hazards model was stratified by type of hospital and adjusted for patient, tumour and treatment characteristics. We included 122 patients, comprising 48 patients treated in an academic (n=1), 56 in teaching (n=4), and 18 in non-teaching (n=2) hospitals. The median PFS was 6.3 months (95% CI 4.0-8.6) overall, and 8.5 months (95% CI 7.7-9.3), 4.2 months (95% CI 2.0-6.3), and 5.5 (95% CI 4.2-6.7) months for patients treated in academic, teaching and non-teaching hospitals, respectively. The adjusted HR for PFS-events was 1.5 (95% CI 1.0-2.2) and 1.0 (95% CI 0.5-1.9) for patients treated at teaching and non-teaching hospitals versus the academic hospital. In contrast, the adjusted HR for 12-week conditional PFS-events was not different between hospital types. We concluded that the median PFS was statistically borderline different between hospital types due to a difference in reported number of PFS-events in the first 12-week treatment period. This seemed to be the result of a different assessment approach. We recommend physicians to broadly share treatment protocols and treatment experience in order to improve the implementation of therapies.

To assess (determinants of) effectiveness and outcomes of oncolytic treatment in real-life cancer patients, we next studied the impact of dose and simultaneous use of acid reducing agents (ARAs) on the effectiveness of vemurafenib in metastatic *BRAF* V600 mutated melanoma patients (**Chapter 3.2**). In this retrospective cohort study, we identified all patients aged ≥ 18 years with at least one vemurafenib dispensing as first-line treatment for metastatic *BRAF* V600 mutated melanoma ($n=112$) using electronic patient records and pharmacy dispensing records of a Dutch academic hospital (2012-2016). The primary endpoint was to assess the association between disease progression of metastatic *BRAF* V600 mutated melanoma and 1) dose reductions of vemurafenib, and 2) simultaneous use of ARAs. Cox regression analysis was used to estimate the risk of progression with full-dose ($n=64$) versus reduced-dose vemurafenib ($n=48$) and with simultaneous use of vemurafenib and ARAs ($n=35$) versus vemurafenib alone ($n=77$). Analyses were adjusted for age and sex. The median PFS of the total cohort was 6.0 months (95% CI 5.0-6.9). There was no association between disease progression and dose reductions of vemurafenib, or with simultaneous use of ARAs (HR 1.12; 95% CI 0.64-1.61 and HR 1.23; 95% CI 0.53-2.85), respectively. In addition, there was no increased risk of progression among patients who used reduced-dose vemurafenib and ARAs versus those receiving full-dose vemurafenib as sole therapy. However, a tendency for disease progression was observed among patients who tolerated full-dose vemurafenib and simultaneously used ARAs versus full-dose vemurafenib alone (HR 2.37; 95% CI 0.97-5.76), which increased and became statistically significant in a sensitivity analysis (HR 4.56; 95% CI 1.51-13.75). We concluded that there was no association between the use of vemurafenib in a reduced dose or the simultaneous use of vemurafenib and ARAs and the risk of disease progression. However, patients tolerating full-dose vemurafenib simultaneously with use of ARAs might have an increased risk of progression of metastatic *BRAF* V600 melanoma. These results need further validation in a larger population.

As we acknowledge that effectiveness in daily practice may differ for various reasons, we focussed in the third part of this thesis on a method that may improve individual treatment outcomes in the near future. Therapeutic drug monitoring (TDM) is a powerful tool that can be used to improve effectiveness and reduce toxicity in real-life patients. However, TDM is currently not routinely used in clinical care of cancer patients mainly due to the lack of evidence from prospective randomised controlled trials (RCTs) that demonstrate its effectiveness. Yet, there is evidence supporting the use of TDM in clinical practice.

Dried blood spots (DBS) sampling can be performed by patients at their home, thereby providing a possibility to measure the trough plasma concentration just before clinical evaluation by the oncologist.

In **Chapter 4.1**, we describe the results of a study in which we aimed to develop and validate an analytical assay using ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) to quantify everolimus in DBS in the oncology

setting. The assay was validated for standard validation parameters, such as accuracy, precision, matrix effect, and relevant DBS-specific parameters, including hematocrit effect and extensive stability assessment. Everolimus concentrations could be quantified over the range of 3–75 µg/L. The intra- and inter-assay precision and accuracy of the method were shown to be acceptable. The matrix effects appeared to be influenced by the hematocrit effect. The hematocrit effect was tested in a range of 0.20–0.50 L/L, and were found to be satisfactory at values ≥ 0.25 L/L. However, at 0.20 L/L hematocrit in combination with high everolimus concentrations of 20 and 40 µg/L, the accuracy was $>15\%$ of the nominal concentration. Everolimus was stable in DBS for at least 80 days at 2–8°C. We concluded that the everolimus DBS bioanalytical method had been successfully developed and validated.

Subsequently, a clinical validation of the DBS assay was undertaken, of which the results are described in **Chapter 4.2**. In this observational pharmacokinetic study, patients aged ≥ 18 years, treated with everolimus for any type tumour were included (n=22). The primary endpoint was to determine the agreement and predictive performance of DBS compared to whole-blood (WB) to measure everolimus concentrations in patients with cancer. Paired DBS and WB samples were collected and analysed using UPLC-MS/MS. Bland-Altman and Passing-Bablok analysis were used to determine method agreement. Limits of clinical relevance were set at a difference of $\pm 25\%$. Using DBS concentration and Passing-Bablok regression analysis, WB concentrations were predicted. Bland-Altman analysis showed a mean ratio of everolimus WB to DBS concentrations of 0.90 (95% limits of agreement 0.71–1.08), with 95% of data points within limits of clinical relevance. Passing-Bablok regression analysis of everolimus DBS versus WB showed no significant constant bias of the intercept (intercept 0.02; 95% CI 0.93–1.35), but a small significant proportional bias of the slope (slope 0.89; 95% CI 0.76–0.99). Predicted concentrations using DBS concentrations and Passing-Bablok regression analysis showed low bias and imprecision and 90% of samples had an absolute percentage prediction error of $<20\%$. We concluded therefore that DBS was a valid method to determine everolimus concentrations in cancer patients.

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective targeted anticancer agents. For several TKIs, plasma concentrations were shown to be related to treatment efficacy and toxicity. Pharmacokinetic variability may, therefore, have important clinical consequences. Plasma concentrations of imatinib, erlotinib, and sunitinib in routine real-life cancer patients were determined, as presented in **Chapter 4.3**. The primary objectives of this study were to evaluate plasma concentrations of imatinib, erlotinib, and sunitinib, in patients treated in routine clinical practice, and to find possible factors related to plasma concentrations below the target level. We included all patients treated with TKIs as part of their anticancer treatment, comprising 108 patients treated with respectively imatinib (n=36), erlotinib (n=41), and sunitinib (n=31). Randomly timed plasma samples were drawn together with regular laboratory investigations

during routine outpatient clinic visits. The plasma concentrations of TKIs were determined using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Trough concentrations were estimated using the interval between the last dose intake and blood sampling and the mean elimination half-life of the TKIs and compared with target trough concentrations. Outpatient medical records were reviewed to collect data on patient- and medication-related factors that could have contributed to the variation in TKI plasma concentration. In only 26.8%, 88.9% and 51.4% of the patients treated with respectively imatinib, erlotinib, and sunitinib, the calculated trough plasma concentrations reached the predefined lower boundary of the therapeutic window. The interpatient variability was high, with coefficients of variation of 39.1%, 40.1%, and 29.2% for imatinib, erlotinib, and sunitinib, respectively. It was not possible to predict which patients were at risk of subtherapeutic plasma concentrations based on patient characteristics (e.g. sex, age, body weight) or medication-related factors (e.g. dose, drug-drug interactions). We concluded that almost half of the patients treated in routine clinical practice might be at risk of treatment failure due to subtherapeutic plasma concentrations. Therefore, TDM could play an important role in routine clinical care to identify patients that are in need of dose optimisation.

In **Chapter 5** a summary on the thesis is provided, followed by the general discussion and future perspectives.

General discussion

In RCTs, drugs are tested in the ideal world. Patients with serious comorbidities and patients who use drugs that might interfere with the tested medication are excluded. However, real-life is different. Patients may suffer from chronic diseases such as T2DM or may use chronic medications such as ARAs (even without prescription), and may in addition need therapies for cancer or another life-threatening disease. Some diseases co-occur more frequently than might be expected from incidence and prevalence rates, suggesting a possible causal relationship between the diseases and/or the treatment of these diseases. In addition, comorbidities or co-medication can have an impact on compliance and on pharmacokinetics or –dynamics of a particular oncologic treatment and vice versa.

During the past few years, there has been substantial interest in assessing the risk of colorectal cancer with the use of biguanides and the risk of pancreatic cancer with the use of incretin agents. Indeed, T2DM and cancer are both major threats to human health and these diseases represent respectively the 7th and 2nd cause of death globally¹. Further, T2DM and cancer are both rapidly increasing in prevalence worldwide. The International Diabetes Federation has projected that the prevalence of T2DM will increase from 382 million in 2013 to 552 million by 2030 and 592 million by

Nederlandse samenvatting

Kanker en type 2 diabetes mellitus (T2DM) zijn veelvoorkomende aandoeningen die een grote bedreiging vormen voor de wereldgezondheid. Wereldwijd is kanker de tweede en T2DM de zevende doodsoorzaak. Tegenwoordig komen er steeds meer en betere behandelingsmogelijkheden voor deze aandoeningen beschikbaar. Echter, kort nadat nieuwe behandelingen op de markt beschikbaar komen, zijn er vaak nog vele onzekerheden. Zo zijn de lange termijn bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen onbekend en is het mogelijk dat een geneesmiddel interacties met andere behandelingen geeft. Daarnaast kunnen de effectiviteit en veiligheid van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk verschillen ten opzichte van de resultaten die worden bereikt in gerandomiseerde interventie onderzoeken. Om de patiënt tot een weloverwogen keuze voor zijn behandeling te laten komen is het van groot belang om onderzoek te doen naar de eerder genoemde aspecten in de dagelijkse praktijk. Ook is het van essentie om te realiseren dat niet elke patiënt dezelfde effectiviteit behaalt met dezelfde therapie. In de dagelijkse praktijk worden alle patiënten met kanker initieel met dezelfde dosis of gelijke dosis per lichaamsomvang behandeld, terwijl hierbij grote verschillen in blootstelling en effectiviteit kan ontstaan. Het is daarom belangrijk dat er onderzoek wordt gedaan naar het optimaliseren van de dosering van een geneesmiddel bij individuele patiënten, zodat idealiter de effectiviteit kan worden verhoogd en de toxiciteit kan worden verlaagd.

Het doel van het eerste gedeelte van dit proefschrift was het bepalen van de associatie tussen het gebruik van bloedglucoseverlagende geneesmiddelen en risico op het ontwikkelen van kanker. Het tweede deel van dit proefschrift focust op de implementatie van nieuwe doelgerichte antikanker geneesmiddelen korte tijd na goedkeuring door regulerende instanties en de effectiviteit van deze geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk en per type ziekenhuis. In het derde en laatste gedeelte van het proefschrift was het doel om strategieën te ontwikkelen die kunnen bijdragen aan het optimaliseren van de dosering van oncolytica.

In **hoofdstuk 1** wordt een introductie gegeven ten aanzien van de onderwerpen die aan bod komen in dit proefschrift en wordt de opbouw van het proefschrift toegelicht.

In **hoofdstuk 2.1** is een studie uitgevoerd naar de associatie tussen colorectalkanker en het gebruik van biguanides (metformine en fenformine), aangezien er aanwijzingen waren dat het gebruik van biguanides mogelijk het risico op colorectalkanker verlaagt. Een retrospectieve populatie-gebaseerde cohortstudie werd uitgevoerd met behulp van een Deense database, waarin informatie is opgenomen over onder andere medische en medicatie gegevens van de gehele Deense bevolking. De studiepopulatie bestond uit alle patiënten ouder dan 18 jaar met minimaal twee recepten voor een oraal bloedglucoseverlagend geneesmiddel binnen de studieperiode (1996-2007). Middels een Cox proportional hazard model werd het risico op colorectalkanker berekend bij gebruik van biguanides en gecorrigeerd voor

beïnvloedende factoren ('confounders'). Gebruikers van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen (n=177.281) werden 1:3 gematcht met een referentie groep die bestond uit mensen zonder T2DM (n=477.647).

De biguanide gebruikers hadden een 1,2-voudig verhoogd risico op colorectalkanker in vergelijking met de niet-diabetische referentie groep (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,08-1,30). Echter, de biguanide gebruikers hadden geen verhoogd risico op colorectalkanker in vergelijking met gebruikers van andere bloedglucoseverlagende geneesmiddelen (gecorrigeerde hazard ratio (HR) 0,95; 95% BI 0,87-1,04). In subanalyses werd de invloed van de gebruiksduur en de tijd na het stoppen van biguanides en het risico op colorectalkanker onderzocht. Beide variabelen hadden geen invloed op de bevindingen, evenals een sensitiviteitsanalyse waarin gebruik gemaakt werd van een 'new user design'.

Samengevat gaf deze studie geen aanleiding om het gebruik van metformine (fenformine is niet meer op de markt) ter preventie van colorectalkanker in klinische studies verder te onderzoeken.

In **hoofdstuk 2.2** wordt de associatie tussen het gebruik van incretines (dipeptidyl peptidase-4 remmers en glucagonachtige peptide-1 receptor agonisten) en het risico op alvleesklierkanker onderzocht, aangezien er aanwijzingen waren dat het gebruik van incretines mogelijk het risico op alvleesklierkanker verhoogt. Er werd gebruik gemaakt van gegevens van de Britse huisartsen database, de 'Clinical Practice Research Datalink' (CPRD), die representatief is voor circa 7% van de Britse bevolking. De studiepopulatie bestond uit alle patiënten ouder dan 18 jaar met minimaal één recept voor een oraal bloedglucoseverlagend geneesmiddel binnen de studieperiode (juni 2007-augustus 2012). Middels een Cox proportional hazard model werd het risico op alvleesklierkanker berekend bij gebruik van incretines en gecorrigeerd voor beïnvloedende factoren. Gebruikers van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen (n=210.798) werden 1:1 gematcht met een referentie groep die bestond uit mensen zonder T2DM (n=210.798).

De gebruikers van incretines (n=28.370) hadden een verhoogd risico op alvleesklierkanker in vergelijking met de niet-diabetische referentie groep (gecorrigeerde HR 7,52; 95% BI 5,09-11,12). Echter, incretine gebruikers hadden geen verhoogd risico op alvleesklierkanker in vergelijking met gebruikers van andere orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen (gecorrigeerde HR 1,36; 95% BI 0,94-1,96). In een subanalyse werd de relatie tussen de tijd na stoppen van incretines en het risico op alvleesklierkanker onderzocht. In deze analyse werd een verhoogd risico op alvleesklierkanker gevonden in de recent gestopte gebruikers van incretines (i.e. laatste gebruik 91-180 dagen geleden). Het gevonden toegenomen risico kan het resultaat zijn van protopathische bias ('protopathic bias') of andere vormen van vertekening. Protopathische bias kan optreden als symptomen worden toegeschreven aan het gebruik van een geneesmiddel, terwijl deze symptomen al aanwezig zijn voordat er met het geneesmiddel wordt begonnen.

Samenvattend gaven de resultaten van deze studie geen aanleiding om te adviseren dat gebruikers van incretines hiermee zouden moeten stoppen vanwege een verhoogd risico op alveeskliekkanker.

In het tweede gedeelte van het proefschrift ligt de focus op de implementatie van nieuwe geneesmiddelen tegen kanker korte tijd na goedkeuring door regulerende instanties. Tevens werd onderzoek gedaan naar (determinanten van de) effectiviteit in de dagelijkse praktijk en per type ziekenhuis.

Eerdere studies hebben aangetoond dat de implementatie van het gebruik van nieuwe geneesmiddelen tegen kanker in de dagelijkse praktijk vaak traag is en dat er een grote variatie is in de volgorde van het gebruik van, en het arsenaal aan behandelingsopties per type ziekenhuis. In **hoofdstuk 3.1** beschrijven we de resultaten van een studie naar de implementatie en effectiviteit van gecombineerd gebruik van exemestaan met everolimus per type ziekenhuis in patiënten met hormoon-receptor-positief, HER2-negatief gemetastaseerd mammacarcinoom. Voor deze studie hebben we gebruik gemaakt van gegevens uit het 'Southeast Netherlands Advanced Breast cancer' (SONABRE) register, waarin op dit moment gegevens zijn opgenomen van zeven ziekenhuizen en op korte termijn wordt uitgebreid met nogmaals zeven ziekenhuizen in de regio Zuidoost Nederland. Progressievrije overleving was gedefinieerd als tijd tussen startdatum van gebruik van exemestaan met everolimus tot het optreden van progressie. Middels een Cox proportional hazard model werd de progressievrije overleving per type ziekenhuis vanaf de start van behandeling en na 12 weken behandeling met exemestaan met everolimus berekend en gecorrigeerd voor beïnvloedende factoren.

In de studieperiode juli 2012-december 2014 werden 244 patiënten met een diagnose van op afstand gemetastaseerd hormoon-receptor-positief, HER2-negatief mammacarcinoom geregistreerd, waarvan 65, 123, en 56 patiënten werden behandeld in respectievelijk een academisch (n=1), topklinisch (n=4) en algemeen (n=2) ziekenhuis. In totaal werden 122 patiënten behandeld met exemestaan met everolimus, waarvan 48, 56, en 18 patiënten werden behandeld in respectievelijk het academische, de topklinische en algemene ziekenhuizen. Dit onderzoek liet zien dat de mediane progressievrije overleving 6,3 maanden (95% BI 4,0-8,6) was voor de gehele groep patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom behandeld met exemestaan met everolimus. De mediane progressievrije overleving per type ziekenhuis was respectievelijk 8,5 maanden (95% BI 7,7-9,3), 4,2 maanden (95% BI 2,0-6,3) en 5,5 maanden (95% BI 4,2-6,7) voor patiënten behandeld in het academische, de topklinische en algemene ziekenhuizen. Het risico op progressie was 1,5-voudig verhoogd (95% BI 1,0-2,2) voor patiënten behandeld in de topklinische ziekenhuizen en gelijk (gecorrigeerde HR 1,0; 95% BI 0,5-1,9) voor patiënten behandeld in de algemene ziekenhuizen in vergelijking met het academische ziekenhuis. De gecorrigeerde HR na 12 weken behandeling met exemestaan met everolimus was niet verschillend tussen de type ziekenhuizen. In de eerste 12 weken van behandeling, werd de behandeling met

exemestaan met everolimus gestopt door vroege progressie in één van de 48 patiënten in het academische ziekenhuis versus negen van de 74 patiënten in de niet-academische ziekenhuizen. In het academische ziekenhuis werd vroege progressie bevestigd door beeldvorming. In de niet-academische ziekenhuizen werd vroege progressie bevestigd door beeldvorming bij twee patiënten en was een verhoging in de tumormarker 15-3 bij vier patiënten, klinische achteruitgang bij twee patiënten en een onbekende oorzaak bij één patiënt tevens reden tot het stoppen van de behandeling.

Concluderend was de mediane progressievrije overleving marginaal significant verschillend tussen de topklinische ziekenhuizen in vergelijking met het academische ziekenhuis, hetgeen mogelijk het resultaat is van een verschil in de wijze van evaluatie en interpretatie van de effectiviteit in de eerste 12 weken van behandeling. Daarnaast werd een verschil in mate van implementatie van everolimus tussen de type ziekenhuizen gezien.

In **hoofdstuk 3.2** beschrijven we de resultaten van een studie waarin de impact van de dosering en het gelijktijdig gebruik van maagzuursecretieremmers (protonpompremmers, H_2 -antagonisten en antacida) op de effectiviteit van vemurafenib in patiënten met gemetastaseerd *BRAF* V600 gemuteerd melanoom werd onderzocht. Onze hypothese was dat er een verlaagd risico op progressie zou zijn bij patiënten die door toxiciteit behandeld moesten worden met een gereduceerde dosis vemurafenib en een verhoogd risico op progressie bij gelijktijdig gebruik van vemurafenib met maagzuursecretieremmers. Voor deze studie hebben we zowel de aflevergegevens van recepten van de poliklinische apotheek alsmede de gegevens uit de elektronische patiëntendossiers van een academisch ziekenhuis in Nederland gebruikt. Progressievrije overleving was gedefinieerd als tijd tussen startdatum van gebruik van vemurafenib tot het optreden van progressie. Progressie werd gedefinieerd als radiologisch vastgestelde ziekteprogressie of klinische progressie vastgesteld door de behandelaar. Middels een Cox proportional hazard model werd het risico op progressie bij gebruik van de volledige dosering (n=64) versus de gereduceerde dosering vemurafenib (n=48) en bij het gelijktijdig gebruik van vemurafenib en maagzuursecretieremmers (n=35) versus vemurafenib alleen (n=77) berekend en gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht.

In totaal waren gedurende de studieperiode 55% van de patiënten (n=112) progressief op behandeling met vemurafenib, waarbij de mediane progressievrije overleving 6.0 maanden (95% BI 5,0-6,9) bedroeg. Er werd geen verlaagd risico op progressie gevonden bij gebruik van een gereduceerde dosering vemurafenib versus het gebruik van de volledige dosering vemurafenib (gecorrigeerde HR 1,12; 95% BI 0,64-1,61). Ook was er geen verhoogd risico op progressie bij gelijktijdig gebruik van de volledige dosering vemurafenib en maagzuursecretieremmers versus vemurafenib alleen (gecorrigeerde HR 1,23; 95% BI 0,53-2,85). Tevens vonden we geen toegenomen risico op progressie bij gelijktijdig gebruik van een gereduceerde dosering vemurafenib en maagzuursecretieremmers versus vemurafenib alleen (gecorrigeerde HR 1,00;

95% BI 0,45-2,20). Echter, er werd een marginaal significant verhoogd risico op progressie gevonden bij gelijktijdig gebruik van de volledige dosering vemurafenib en maagzuursecretieremmers versus het gebruik van de volledige dosering vemurafenib (gecorrigeerde HR 2,37; 95% BI 0,97-5,76). Dit risico werd significant verhoogd in een subanalyse, waarbij enkel gebruik werd gemaakt van data uit de aflevergegevens van recepten van de poliklinische apotheek (gecorrigeerde HR 4,56; 95% BI 1,51-13,75).

Deze resultaten laten zien dat er mogelijk een verhoogd risico is op progressie bij gelijktijdig gebruik van de volledige dosering vemurafenib en maagzuursecretieremmers. Het is noodzakelijk om deze bevinding prospectief te valideren.

Omdat de effectiviteit van orale doelgerichte geneesmiddelen tegen kanker in de dagelijkse praktijk kan verschillen, hebben we in het derde deel van het proefschrift de focus gelegd op een methode die de individuele behandeluitkomsten van patiënten met kanker mogelijk kan verbeteren. Het (regelmatig) meten van plasmaconcentraties is een krachtig instrument dat in de dagelijkse praktijk gebruikt kan worden om de effectiviteit te verbeteren en de toxiciteit te verminderen van de betreffende groep patiënten met kanker. Echter, het aanpassen van de dosering aan de hand van gemeten bloedconcentraties; 'therapeutic drug monitoring' (TDM), wordt hedendaags beperkt routinematig uitgevoerd. De reden is dat het prospectieve bewijs over de toegevoegde waarde onvoldoende is aangetoond. Toch komt er langzamerhand meer bewijs beschikbaar dat het gebruik van TDM de patiëntenzorg in de dagelijkse praktijk ondersteunt.

Bij het gebruik van everolimus als immunosuppressivum wordt in de dagelijkse praktijk de bloedconcentratie regelmatig gecontroleerd, in tegenstelling tot bij het gebruik van everolimus als geneesmiddel tegen kanker. **Hoofdstuk 4.1** beschrijft de ontwikkeling en validatie van een analytische droge bloedspot ('dried blood spot', DBS) methode met behulp van 'ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry' (UPLC-MS/MS) voor everolimus in patiënten met kanker. Een DBS methode is veelbelovend, omdat deze methode een patiëntvriendelijk alternatief is dat het proces van bloedafname kan vereenvoudigen. Bij deze methode kunnen patiënten zelfstandig in hun eigen huis met een vingerprik een druppel bloed opvangen op een speciaal filterpapier kaartje. Het primaire onderzoeksdoel in onze studie was dan ook om een DBS methode voor everolimus te ontwikkelen en valideren voor het uitvoeren van TDM bij patiënten met kanker. De analytische methode werd gevalideerd conform de richtlijn voor bioanalytische methode ontwikkeling opgesteld door de European Medicines Agency (EMA). Aanvullend op deze richtlijn werden er DBS-specifieke parameters getoetst, zoals het hematocrieteffect, het spotvolume, het terugwinningspercentage en de stabiliteit bij bewaren op DBS kaartjes. De resultaten van de validatie van de DBS bioanalytische methode voldeden aan de eisen opgesteld door de EMA. Echter, bij hematocrietwaarden $<0,25$ L/L in combinatie met hoge everolimus concentraties van 20 en 40 $\mu\text{g/L}$ voldeed de juistheid niet aan de specificaties. Bij het

gebruik van de methode in de patiëntenzorg moet hiermee rekening worden gehouden.

Concluderend is de everolimus DBS methode voor patiënten met kanker succesvol ontwikkeld en gevalideerd. Er is echter speciale aandacht nodig voor het uitvoeren van TDM van everolimus bij patiënten met kanker met een hematocrietwaarde van $<0,25$ L/L in combinatie met hoge everolimus concentraties van 20 en 40 $\mu\text{g/L}$.

In **hoofdstuk 4.2** is er gekeken naar de geschiktheid van de ontwikkelde DBS everolimus methode in patiënten met kanker. Het primaire onderzoeksdoel was om de overeenkomst en predictieve prestatie analyse ('predictive performance') van de everolimus concentraties gemeten in DBS versus de everolimus concentraties gemeten in volbloed te onderzoeken. Met behulp van Bland-Altman grafieken en Passing-Bablok regressie-analyse werd de overeenkomst tussen de everolimus concentraties gemeten in DBS, DBS volbloed (DBS monsters gemaakt van volbloed) en volbloed onderzocht. De limiet voor klinische relevantie werd vastgesteld op een verschil van $\pm 25\%$, omdat dit verschil zou resulteren in een andere dosering everolimus. Met behulp van de predictieve prestatie analyse werd de overeenkomst tussen everolimus concentraties gemeten in DBS en de volbloed concentraties zoals berekend met behulp van de DBS concentratie en Passing-Bablok regressie-analyse onderzocht.

In totaal werden er 22 patiënten met kanker geïnccludeerd in deze studie, waarvan de gepaarde DBS en volbloed monsters van 20 patiënten bruikbaar waren voor analyse. Er werd een goede overeenkomst tussen everolimus concentraties gemeten in DBS en volbloed aangetoond. Bland-Altman grafieken toonden een gemiddelde ratio everolimus volbloed versus DBS van 0,90, waarbij 95% van de data binnen de limiet voor klinische relevantie viel. Passing-Bablok regressie-analyse van DBS vergeleken met volbloed toonde geen vaste afwijking (snijpunt 0,02; 95% BI 0,93-1,35) en een kleine proportionele bias (helling 0,89; 95% BI 0,76-0,99). De predictieve prestatie analyse toonde een goede overeenkomst tussen everolimus concentraties gemeten in DBS en de volbloed concentraties zoals berekend.

Deze resultaten laten zien dat de everolimus DBS methode geschikt is voor de toepassing van TDM van everolimus bij patiënten met kanker. Deze bevinding is bijzonder waardevol om vroege over- of onderdosering van everolimus vast te stellen, zodat de dosering kort na start van therapie kan worden geoptimaliseerd.

Tyrosine kinase remmers (TKIs) vertegenwoordigen een relatief nieuwe groep aan orale doelgerichte geneesmiddelen tegen kanker. Voor steeds meer TKIs is een relatie aangetoond tussen enerzijds plasmaconcentraties en anderzijds effectiviteit en toxiciteit. In **hoofdstuk 4.3** zijn de resultaten weergegeven van een TDM studie naar de plasmaconcentraties van imatinib, erlotinib, en sunitinib van patiënten met kanker in de dagelijkse praktijk. Ook werd onderzocht welke patiënt- en medicatie gerelateerde factoren, zoals gewicht, leeftijd, geslacht en co-medicatie, mogelijk betrokken waren bij het ontstaan van subtherapeutische TKI plasmaconcentraties. De bloedafnames vonden plaats tijdens routinematige controles. De plasmaconcentraties van imatinib, erlotinib,

en sunitinib werden bepaald met behulp van gevalideerde 'high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry' (HPLC-MS/MS) bepalingsmethodes. De data voor deze studie werden geëxtraheerd uit de elektronische patiëntendossiers van een ziekenhuis in Nederland.

In totaal werden 108 patiënten geïnccludeerd. De therapeutische plasmaconcentratie werd in 26,8%, 88,9%, en 51,4% van de patiënten behandeld met respectievelijk imatinib, erlotinib, en sunitinib gehaald. De interpatiënt variabiliteit was hoog, respectievelijk 39,1%, 40,1% en 29,2% voor imatinib, erlotinib, en sunitinib. De grote variatie in plasmaconcentratie kon niet geheel worden verklaard met de onderzochte patiënt- en medicatie gerelateerde factoren.

Samengevat had bijna de helft van de patiënten subtherapeutische TKI plasmaconcentraties. Het was niet mogelijk om op basis van de onderzochte patiënt- en medicatie gerelateerde factoren te voorspellen welke patiënten het grootste risico liepen op subtherapeutische plasmaconcentraties. Het (regelmatig) meten van plasmaconcentraties in de dagelijkse praktijk zou daarom een belangrijke rol kunnen spelen in de behandeling met TKIs om te bepalen bij welke patiënten de dosering mogelijk kan worden geoptimaliseerd.

In **hoofdstuk 5** wordt de samenvatting van dit proefschrift besproken. Tevens worden de uitgevoerde onderzoeken bediscussieerd en in een toekomstig perspectief geplaatst. Hedendaags zijn er toenemende behandelingsmogelijkheden voor patiënten met kanker. De effectiviteit van deze nieuwe behandelingsmogelijkheden hangt samen met een toenemend inzicht in factoren (tumorgenetica) die hebben geresulteerd in het ontstaan van kanker. Daarnaast zijn patiëntkenmerken, zoals het genetisch profiel en comorbiditeit met bijkomend medicatiegebruik, van belang voor het verder individualiseren van de therapie. Door het betrekken van alle hierboven genoemde factoren zijn we steeds beter in staat om niet alleen de juiste patiënt te selecteren voor de juiste behandeling, maar ook de patiënt te behandelen met de juiste dosering. Daarbij is het van belang dat er in de toekomst meer aandacht komt voor het genereren van kwalitatieve hoogstaande data uit de dagelijkse praktijk. Uiteindelijk is het ultieme doel om de uitkomst van de behandeling en de kwaliteit van leven van patiënten met kanker te verbeteren.