

Semifysiologisch model voor de beschrijving van de hematologische toxiciteit van indisulam

C. van Kesteren

Kernpunten

- Klassieke, empirische PK-PD-modellen hebben onder meer als nadeel dat het tijdsverloop van bijvoorbeeld hematologische toxiciteit na chemotherapie niet kan worden beschreven.
- Semifysiologische modellen, waarbij fysiologische processen worden nagebootst, bieden die mogelijkheid wel.
- Een semifysiologisch model is succesvol toegepast en gevalideerd voor het voorspellen van neutropenie en trombopenie na toediening van indisulam.

Indisulam [N-(chlor-7-indolyl)-1,4-benzeendisulfonamide, E7070] is een nieuw synthetisch sulfonamide dat in ontwikkeling is voor de behandeling van solide tumoren [1]. In een fase-I-programma is indisulam toegediend aan kankerpatiënten in vier verschillende infusieschema's om de maximaal verdraagbare dosering, de toxiciteit en de farmacokinetiek vast te stellen. De dosislimiterende toxiciteiten waren vergelijkbaar in alle studies: neutropenie en trombocytopenie. Verder werden moeheid, haarverlies en lokale infuusreactie waargenomen. De farmacokinetiek van indisulam was niet-lineair, waarbij de klaring verminderde met stijgende dosering [2].

Verder onderzoek heeft aangetoond dat de mate van hematologische toxiciteit gerelateerd is aan de blootstelling aan indisulam, uitgedrukt als AUC. De relatie tussen de daling van het aantal cellen tot de nadir en de AUC kon worden beschreven met behulp van een E_{\max} -model, zowel voor neutrofielen als voor trombocyten [3]. Deze modellen gaven een adequate voorspelling van de mate van toxiciteit na blootstelling aan indisulam. Het tijdsverloop van de toxiciteit (onder andere de tijd tot nadir) kan hiermee echter niet worden beschreven, terwijl dit van groot belang is om het toxiciteitsprofiel volledig te begrijpen en om de behandeling van een individuele patiënt te optimaliseren.

De laatste jaren zijn diverse modellen in ontwikkeling die wel de mogelijkheid hebben het tijdsverloop te voorspellen. In een semifysiologisch model worden de fysiologische processen van het rijpen van bloedcellen in het beenmerg nagebootst [4]. In dit onderzoek is een dergelijk model toegepast voor de voorspelling van de hematologische toxiciteit (namelijk neutropenie en trombocytopenie) van indisulam [5].

Abstract

Semi-physiological model describing the haematological toxicity of indisulam

Objective

The aim of this study was to describe the extent and the time course of the haematological toxicity using a semi-physiological model. Indisulam is a novel anticancer agent currently in clinical development for the treatment of solid tumours. In four phase I dose escalation studies with different treatment schedules neutropenia and thrombocytopenia were dose-limiting.

Design and methods

Plasma concentration-time and haematological data of 142 patients treated in the phase I studies were analysed. The semi-physiological model comprised a progenitor blood cell compartment that was linked to a compartment with the observed circulating cells, through 3 transition compartments representing the maturation chain in the bone marrow. Plasma concentrations of the drug were assumed to reduce the proliferation rate in the progenitor compartment according to a linear function. A feedback mechanism was included in the model representing the rebound effect of endogenous growth factors. The model was validated using a posterior predictive check.

Results

The model adequately described the extent and time course of neutropenia and thrombocytopenia. It appeared that the effect of the drug was greater for neutrophils than for thrombocytes. The validation procedure indicated that the model adequately predicts the nadir value of neutrophils and platelets and the time to reach this nadir.

Conclusion

A semi-physiological model was successfully applied to describe the time course and extent of the neutropenia and thrombocytopenia after indisulam administration in four different treatment schedules. The developed model can be used for further clinical development of indisulam.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(6):138-141

Methoden

Patiënten

De gebruikte gegevens zijn verkregen in vier fase-I-studies met indisulam [2]. Alle waren zogenaamde *dose-finding*-studies en in elke studie werd een ander infusieschema gehanteerd (tabel 1). Inclusiecriteria en farmacokinetische bemonsteringsschema's zijn elders gedetailleerd beschreven [2, 5].

Tabel 1

Aantal patiënten in elk behandelingschema en de bijbehorende dosisrange

Behandelingschema	Cyclus	Dosisbereik	Aantal patiënten
1-uursinfuus	elke 3 weken	50-1000 mg/m ²	40
Dagelijks vijfmaal, 1-uursinfuus	elke 3 weken	dagelijks 10-200 mg/m ²	35
4 weken lang eenmaal per week, 1-uursinfuus	elke 6 weken	wekelijks 40-500 mg/m ²	42
Continu 120-uursinfuus	elke 3 weken	dagelijks 6-200 mg/m ²	26

Populatiefarmacokinetisch model

Om de farmacokinetiek van indisulam te beschrijven in de vier verschillende infusieschema's, is een populatiefarmacokinetisch model ontwikkeld [2] met het programma NONMEM [6]. De kinetiek werd het beste beschreven door een driecompartimentenmodel met verzadigbare distributie naar een van beide perifere compartimenten en twee eliminieroutes: een lineaire en een verzadigbare route. Dit model gaf een zeer goede beschrijving van de waargenomen plasmaconcentratie-versus-tijdgegevens en validatie toonde aan dat het model robuust is [2]. De individuele farmacokinetische parameters die volgden uit dit model en de bijbehorende voorspelde individuele plasmaconcentraties werden gebruikt als input voor het huidige farmacokinetische-farmacodynamische model.

Farmacokinetisch-farmacodynamisch model

Het toegepaste semifysiologische model, voor het eerst beschreven door Friberg e.a. [4], is schematisch weergegeven in figuur 1 [5]. Het model bestaat uit een compartiment dat de voorlopercellen voorstelt en dat is verbonden aan een compartiment met circulerende bloedcellen via een keten van drie compartimenten die de rijpingsstadia in het beenmerg voorstellen. Deze keten van transitcompartimenten geeft de vertraging weer tussen de blootstelling aan indisulam, de proliferatie van de cellen en hun verschijning in het circulerende bloed. De eersteordeconstante voor overgang tussen deze compartimenten is weergegeven door k_{tr} en is gelijk voor alle compartimenten. De gemiddeld benodigde tijd voor een cel om vanuit de proliferatiefase in de systemische circulatie te geraken is de *mean transition time* (MTT) en wordt berekend als $(n + 1)/k_{tr}$. De proliferatie van cellen in het eerste compartiment is afhankelijk van het aantal cellen in dat compartiment en de proliferatiesnelheidsconstante k_{prol} . In *steady state* geldt $k_{prol} = k_{tr}$. Het verdwijnen van cellen uit de circulatie is weergegeven door de eersteordeconstante k_{circ} en aangenomen is dat in *steady state* geldt dat $k_{circ} = k_{tr}$. De plasmaconcentratie indisulam (C) remt de proliferatiesnelheid van de voorlopercellen via een lineaire functie voor het geneesmiddeleffect (E_{drug}): $E_{drug} = C \cdot S$, waar S (*slope*, het geneesmiddelgerelateerde effect) de te schatten parameter is.

Tevens is een feedbackmechanisme opgenomen dat het effect via endogene groeifactoren nabootst. In het model wordt dit effect beschreven door een exponentiële functie (γ) van de ratio tussen de aanvangswaarde van de circulerende cellen ($circ_0$) en het aantal cellen op tijdstip t ($circ_t$), volgens $(circ_0/circ_t)^\gamma$.

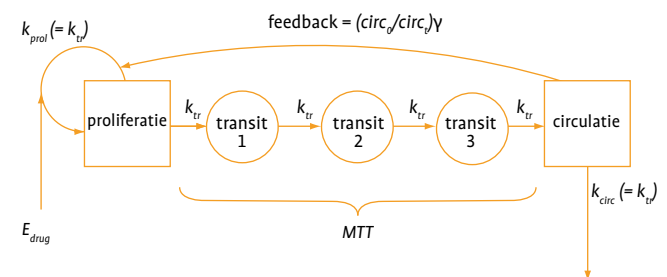
Samenvattend zijn de te schatten parameters: aanvangswaarde van het aantal cellen (aanvangswaarde, $10^9/l$), MTT (h), γ en S (l/mg). Interindividuele variabiliteit werd gekwantificeerd voor MTT, aanvangswaarde en S ; tevens werd de restvariabiliteit gekwantificeerd. Het programma NONMEM is gebruikt voor de ontwikkeling van het model [6].

Validatie

Om het ontwikkelde model te valideren is een zogenaamde *posterior*

Figuur 1

Schematische weergave van het semifysiologische model



$(circ_0/circ_t)^\gamma$: exponentiële functie van de ratio tussen de aanvangswaarde van de circulerende cellen en het aantal cellen op tijdstip t

k_{prol} : proliferatiesnelheidsconstante

k_{tr} : eersteordeconstante voor overgang tussen de compartimenten

E_{drug} : geneesmiddeleffect

MTT: mean transition time

Tabel 2

Parameterschattingen van het semifysiologische model

Parameter	Neutrofielen		Trombocyten	
	Schatting (RSE)	% IIV (RSE)	Schatting (RSE)	% IIV (RSE)
Systeemgerelateerde parameters				
- base ($10^9/l$)	5,8 (0,040)	45 (0,13)	280 (0,033)	39 (0,15)
- MTT (h)	160 (0,068)	26 (0,24)	104 (0,047)	23 (0,28)
- γ	0,17 (0,14)	-	0,18 (0,088)	-
Indisulam-gerelateerde parameters				
- S (l/mg)	0,021 (0,11)	63 (0,32)	0,0076 (0,19)	130 (0,30)
Restvariatie				
- <i>proportional error</i> (%)	34 (0,063)	-	25 (0,001)	-
Schema-afhankelijkheid				
- factor MTT, WX4	1,41 (0,10)	-	-	-
- factor MTT, WX4 en CIV	-	-	1,33 (0,086)	-

RSE: *relative standard error*, IIV: interindividuele variabiliteit, base: aanvangswaarde, MTT: *mean transition time*, WX4: 4 weken lang eenmaal per week, CIV: continue-infusieschema

predictive check uitgevoerd op zowel de nadir als de tijd tot nadir [7]. In totaal zijn honderd datasets gesimuleerd op basis van de originele dataset en de parameterschattingen voor neutrofielen en trombocyten. De geobserveerde mediane waarden voor nadir en tijd tot nadir voor beide celtypen zijn vergeleken met de corresponderende 90 %-predictieintervallen.

Resultaten

Hematologische gegevens waren beschikbaar van 142 patiënten, met in totaal 1052 en 1124 monsters voor respectievelijk neutrofielen en trombocyten.

Het semifysiologische model met een lineaire functie voor het geneesmiddeffect gaf een goede beschrijving van de waargenomen gegevens, zowel voor neutrofiële cellen als voor trombocyten. De parameterschattingen zijn weergegeven in tabel 2. De waarden van de relatieve *standard error* tonen aan dat alle parameters goed geschat konden worden. De MTT voor trombocyten was 104 h en dat is korter dan die voor neutrofielen (160 h), wat overeenkomt met het feit dat de nadir voor trombocyten eerder optreedt dan die voor neutrofielen. Het geneesmiddeffect was groter voor neutrofielen (0,02 l/mg) dan voor trombocyten (0,0076 l/mg), met grote inter-individuele variatie (130 %) in het geval van trombocyten. Voor de andere parameters was de interindividuele variatie beperkt (19-63 %). De restvariabiliteit van 34 % en 25 % voor respectievelijk neutrofielen en trombocyten laat zien dat het model een goede beschrijving van de gegevens geeft. In figuur 2 is het geobserveerde

en voorspelde tijdsverloop van het absolute aantal neutrofielen weergegeven voor een patiënt die behandeld is met 1000 mg/m² indisulam als een 1-uursinfuus.

Onderzocht is of het toegepaste infusieschema van invloed was op de hematologische toxiciteit. In tabel 2 is te zien dat voor neutrofielen in een infusieschema WX4 (4 achtereenvolgende weken eenmaal per week) de MTT verlengd is met een factor 1,41. Voor trombocyten is de MTT verlengd met een factor 1,33 voor het WX4-schema en het continue-infusieschema. Toevoeging van deze extra parameters aan het model was significant.

Validatie

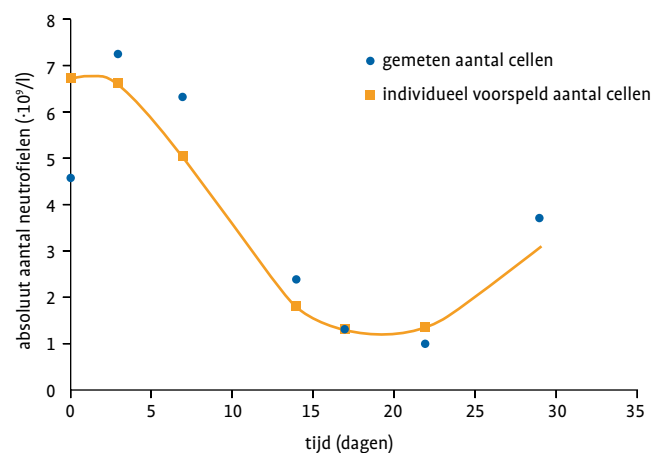
Voor validatie van het model is bekeken of het model in staat is een adequate voorspelling te geven van de nadir en de tijd tot nadir. De mediane waarden van beide vielen binnen de 90 %-predictieintervallen van de gesimuleerde datasets voor elk infusieschema. Alleen bij het continue-infusieschema werd de waarde van de nadir licht onderschat voor trombocyten.

Beschouwing

Bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen is van belang het toxiciteitsprofiel volledig in kaart te brengen, zowel de aard en de ernst als het beloop ervan. Bij oncolytica staat in veel gevallen beenmergsuppressie op de voorgrond, resulterend in ernstige neutropenie en trombocytopenie. Een model dat de farmacokinetische eigenschappen van het nieuwe geneesmiddel kan relateren aan

Figuur 2

Geobserveerd en voorspeld tijdsverloop van het absolute aantal neutrofielen van een patiënt die behandeld is met 1000 mg/m² indisulam, toegediend als een 1-uursinfuus



de waargenomen bijwerkingen, kan eraan bijdragen de farmacologie beter te begrijpen en erop in te spelen. Tot nu toe zijn diverse empirische modellen gebruikt om relaties te beschrijven tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek. Nadirwaarden en percentage daling of percentage overlevende cellen worden gerelateerd aan AUC of tijd boven een bepaalde drempelconcentratie. Deze modellen hebben als nadeel dat het tijdsverloop niet kan worden beschreven. Verder wordt er meestal een beperkt aantal monsters afgenomen voor bepaling van de hematologische toxiciteit, waardoor de werkelijke nadir meestal niet bekend is en dus zal worden overschat. De semimechanistische modellen hebben deze nadelen niet en maken het daarom mogelijk het gehele tijdsverloop te beschrijven. Friberg e.a. hebben dit model toegepast op neutropenie als gevolg van diverse oncolytica en het blijkt dat de meeste parameters (namelijk MTT, aanvangswaarde en feedback) constant zijn voor de verschillende geneesmiddelen en dat alleen het geneesmiddelgerelateerde effect (S) verschilt [8]. De parameters die zijn gevonden voor neutrofiële cellen in deze studie zijn vergelijkbaar met die van Friberg, alleen is in onze studie een langere MTT gevonden (160 h versus 125 h).

Het geneesmiddelgerelateerde effect was bij indisulam groter voor neutrofielen (0,20 l/mg) dan voor trombocyten (0,0076 l/mg), wat suggereert dat neutrofielen gevoeliger zijn voor indisulam dan trombocyten. Dit komt overeen met de resultaten van eerder onderzoek [3].

Deze studie heeft laten zien dat een semifysiologisch model

geschikt is voor de beschrijving van neutropenie en trombocytopenie na toediening van indisulam. De validatie heeft aangetoond dat het model een goede voorspelling kan geven van de nadir en de tijd tot nadir. Dit model kan worden gebruikt voor de verdere klinische ontwikkeling van indisulam, bijvoorbeeld om toxiciteit van mogelijke andere doseer- en infusieschema's te voorspellen.

C. van Kesteren; Apotheek Groene Hart Ziekenhuis, Gouda.

Correspondentie: Charlotte.van.kesteren@ghz.nl.

Gebaseerd op de registratielezing van C. van Kesteren.

Dit onderzoek is ook gepubliceerd in: van Kesteren C, Zandvliet AS, Karlsson MO, et al. Semi-physiological model describing the hematological toxicity of the anti-cancer agent indisulam. *Invest New Drugs*. 2005;23:225-34.

Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door subsidie van KWF

Kankerbestrijding en is uitgevoerd aan de Universiteit van Uppsala in Zweden, Divisie Farmacokinetiek, Departement Pharmaceutical Biosciences, onder supervisie van prof. dr. M.O. Karlsson.

LITERATUUR

- 1 Owa T, Yoshino H, Okauchi T, et al. Discovery of novel antitumor sulfonamides targeting G1 phase of the cell cycle. *J Med Chem*. 1999;42:3789-99.
- 2 van Kesteren C, Mathot RA, Raymond E, et al. Population pharmacokinetics of the novel anticancer agent E7070 during four phase I studies: model building and validation. *Early Clinical Studies Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. J Clin Oncol*. 2002;20:4065-73.
- 3 van Kesteren C, Mathot RA, Raymond E, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the novel anticancer agent E7070 in four phase I studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:553P.
- 4 Friberg LE, Freijs A, Sandstrom M, Karlsson MO. Semi-physiological model for the time course of leucocytes after varying schedules of 5-fluorouracil in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295:734-40.
- 5 van Kesteren C, Zandvliet AS, Karlsson MO, et al. Semi-physiological model describing the hematological toxicity of the anti-cancer agent indisulam. *Invest New Drugs*. 2005;23:225-34.
- 6 Beal SL, Boeckman AJ, Sheiner LB. *NONMEM: User's guides*. San Francisco: University of California at San Francisco; 1988-1992.
- 7 Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*. 2001;28:171-92.
- 8 Friberg LE, Henningsson A, Maas H, et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol*. 2002;20:4713-21.