



Universiteit
Leiden

The Netherlands

From labelled to the optimal clinical dose: model-informed dose optimization in medical oncology practice

Tan, Z.

Citation

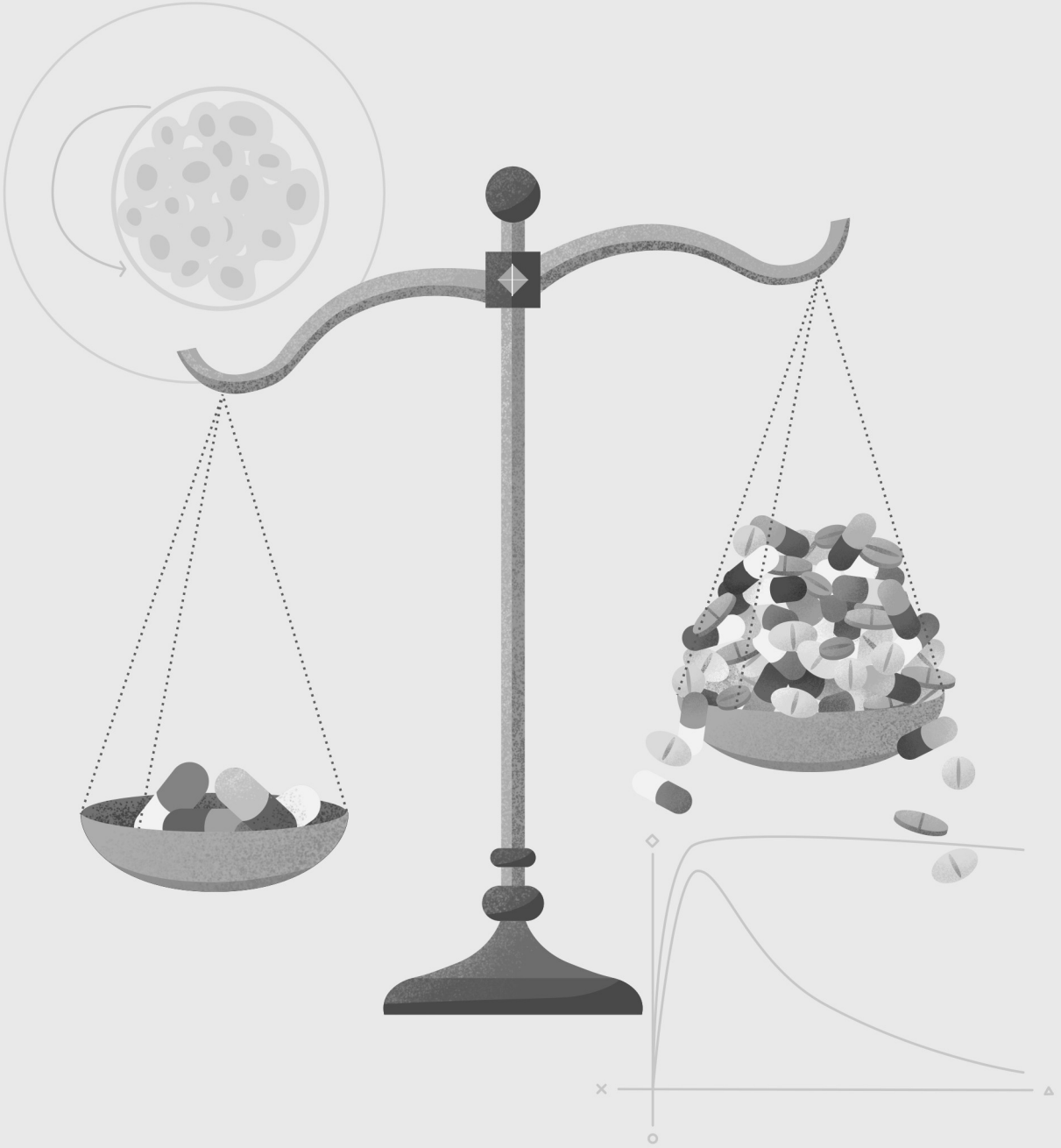
Tan, Z. (2026, March 31). *From labelled to the optimal clinical dose: model-informed dose optimization in medical oncology practice*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4299937>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4299937>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Samenvatting

In dit proefschrift hebben we uitgebreid geëvalueerd welke mogelijkheden model-gebaseerde dosisoptimalisatie biedt voor een aantal goedgekeurde doelgerichte therapieën, immunotherapieën en chemotherapieën binnen de medische oncologie. Het proefschrift begint met een uitgebreide review en systematische evaluatie van de huidige goedgekeurde doseringsschema's van pazopanib, cabozantinib, axitinib, sunitinib, everolimus en nivolumab bij gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC), in de context van Project Optimus waarvan het doel is om zorgen rondom de traditionele Maximum Tolerated Dose (MTD) benadering van dosisselectie aan te pakken, wat kan leiden tot onvoldoende geëvalueerde doseringen en schema's voor moleculair gerichte therapieën voordat cruciale fase 3 onderzoeken beginnen. Door een combinatie van literatuuronderzoek, gegevens uit de klinische praktijk over toxiciteit en effectiviteit, en model-geïnformeerde simulaties hebben we geoptimaliseerde doseringsschema's geïdentificeerd die de verdraagbaarheid van deze geneesmiddelen kunnen verbeteren met behoud van effectiviteit. We bevelen aan om deze geoptimaliseerde schema's te overwegen voor gebruik in de klinische praktijk, en om het optimale blootstellingsbereik op te nemen in de productinformatie en behandelrichtlijnen ter ondersteuning van geneesmiddelconcentratiegeleide dosisindividualisering.

Na deze review hebben we specifiek twee doelgerichte therapieën bij mRCC bestudeerd, te weten cabozantinib en pazopanib. Hierbij hebben we op basis van gegevens uit de routine patiëntenzorg kwantitatief de kloof tussen de geregistreerde dosis en de optimale klinische dosis gekarakteriseerd en proberen te overbruggen. Voor cabozantinib bleek het publiek beschikbare PopPK-model van de FDA, met herberekende klaring (CL), de farmacokinetische gegevens uit de routine klinische praktijk goed te voorspellen. Op basis hiervan zijn alternatieve doseringsschema's voorgesteld – zowel met als zonder rekening te houden met de bekende voedselinteractie met een vetrijke maaltijd. Deze alternatieve doseerschema's vormen mogelijke strategieën om de geneesmiddelkosten van cabozantinib aanzienlijk te verlagen. Voor pazopanib werd een startdosis van 600 mg nuchter, gevolgd door model-geïnformeerde precisiedosering (MIPD) om de $C_{\min,ss}$ tussen 20–34 mg/L te houden, geïdentificeerd als een aanpak die waarschijnlijk de balans tussen effectiviteit en toxiciteit verbetert en behandelingsonderbrekingen beperkt.

In het daaropvolgende deel van het proefschrift lag de focus op ontwikkeling van PK-modellen voor toekomstige implementatie van MIPD voor 5-FU en pembrolizumab in de klinische praktijk van de ziekenhuisfarmacie. Voor 5-FU stelden we op basis van een PopPK-model (met gegevens uit vier klinische studies) voor om de startdosis te

verlagen naar 200 mg/m² als bolus plus 2400 mg/m² als continue infusie. Bij uitsluitend continue infusie stelden we daarentegen voor de startdosis te verhogen naar 2800 mg/m², om op populatieniveau het beoogde AUC_{0-inf} doel van 20–30 mg·h/L beter te bereiken. Het gebruik van optimale bemonstering in combinatie met de ontwikkelde MIPD Shiny-applicatie maakt een precieze schatting van de 5-FU AUC_{0-inf} mogelijk. Dit kan leiden tot aanbevelingen voor dosisindividualisering die ernstige bijwerkingen verminderen zonder dat dit ten koste gaat van de effectiviteit.

Voor pembrolizumab zijn, na externe evaluatie en verfijning van een gepubliceerd PopPK-model, modelgebaseerde simulaties uitgevoerd om de verlenging van het doseerinterval op basis van individuele CL-reductie te verkennen. Hieruit bleek dat bij patiënten met een ≥ 30% reductie van de CL het doseerinterval verlengd kan worden van 200 mg eens per 3 weken (Q3W) naar 200 mg eens per 6 weken (Q6W). Een afname van de CL met < 10% bij de vierde cyclus ging gepaard met een slechtere “best overall response” (beste algehele respons) op pembrolizumab in deze populatie.

In al deze analyses hebben we nieuwe lessen geleerd over het overbruggen van de kloof tussen de geregistreerde en de optimale klinische dosis, vanuit het perspectief van blootstelling, effectiviteit, veiligheid en financiële overwegingen. We delen onze inzichten als referentie voor een succesvolle ontwikkeling van en toekomstige implementatie van MIPD in de medische oncologie, waarbij uiteenlopende aspecten aan bod komen van a priori dosisoptimalisatie, een optimaal bemonsteringsontwerp en Bayesiaanse dosisoptimalisatie tot de ontwikkeling van een gebruiksvriendelijke MIPD-applicatie.

