

## Bölüm 28

### HEMATOLOJİDE KULLANILAN MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

Burak ÖNAL<sup>1</sup>

#### BOSUTİNİB

Bosutinib, sinyal iletim inhibitörü bir oral kemoterapötik ilaçtır. Önceden uygulanmış olan tedaviye direnç veya intolerans geliştirmiş kronik akselere veya blast fazında Philedelphia kromozomu pozitif kronik myeloid lösemi (KML) tedavisinde ve kronik faz Philedelphia kromozom pozitif KML'de birinci seçenek tedavi kadar etkindir.

Etki Mekanizması: BCR-ABL tirozin kinazın potansiyel inhibitörüdür. Toplam on sekiz tane olan imatinib dirençli BCR-ABL mutasyonlarının on altısında aktivite gösterir. T315L ve V299L BCR-ABL mutasyonlarında etkisi yoktur. Kanser hücrelerinin adezyonu, migrasyonu, invazyonu, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve canlılığını sürdürmelerinde görev alan Src kinaz ailesinin de potansiyel inhibitörüdür.

Farmakokinetik Özellikler: Oral alım sonrası absorpsiyonu iyidir, maksimum plazma konsantrasyonuna 4-6 saatte ulaşır. Yağ içeriği yüksek bir yemekle alınımı ise daha yüksek ilaç plazma konsantrasyonuyla sonuçlanır. Plazma proteinlerine, %96 gibi yüksek bir oranda bağlanır.

Karaciğerde CYP3A4 mikrozomal enzimi ile metabolize olur. Tüm dozun %91'i feçes ile, %3'ü ise renal yolla atılır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 22,5 saattir.

Doz Aralığı: Önerilen doz yemekle birlikte günde bir kez 500 mg'dır. 8 haftalık tedavi süresince tam hematolojik cevap veya 12 haftada tam sitogenetik cevap gelişmeyen hastalarda, doz günde 600 mg'a çıkarılabilir.

İlaç Etkileşimleri: Ketakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, flukonazol, eritromisin, diltiazem, aprepitant, verapamil, greyfurt suyu ve siprofloksasin gibi CYP3A inhibitörleri bosutinibin metabolizmasını azaltarak plazma konsantrasyonunun artmasına sebep olabilirler.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD, burakonal@yandex.com

**Farmakokinetik Özellikler:** Oral absorpsiyonu yemekle birlikte alınmaktan etkilenmez. Dokulara büyük oranda yayılır ve plazma proteinlerine %75 oranında bağlanır. Oral alımdan 4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Metabolizmasında glukuronidasyon ve hidrolizi takiben  $\beta$ -oksidasyon gerçekleşir. In vitro çalışmalarda, minimal düzeyde P450 biyotransformasyonu olduğu gösterilmiştir. Eliminasyon temel olarak hepatiktir. Ana ilacın yarı ömrü yaklaşık iki saattir.

**Doz Aralığı:** Günde 400 mg oral yol ile kullanımı önerilmektedir.

**İlaç Etkileşimleri:** HDAC inhibitörleri ile birlikte alındığında ciddi trombotopeni ve GİS kanaması görülebilir. Varfarin kullanan hastalarda yakın INR ve PT takibi gerekmektedir.

**Özel Durumlar:** Hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hafif ve orta şiddetteki karaciğer yetmezliğinde başlangıç dozu 300 mg'a düşürülmelidir. Şiddetli yetmezlik için bir veri bulunmamaktadır. Hastalar günde en az iki litre su içmelidir. İlk iki ay iki haftada bir, sonrasında ayda bir tam kan sayımı takibi yapılmalıdır. QT uzaması görülebileceği için EKG takibi gerekmektedir. Serum glikoz seviyeleri özellikle diyabetik hastalarda yakından takip edilmelidir. Tedavi süresince hiperglisemi gelişebilir. Gebelik kategorisi D olarak bildirilmiştir.

**Toksosite:** Bulantı, kusma ve ishal en sık gastrointestinal semptomlardır. Trombotopeni ve anemili myelosupresyon, anoreksi, QT uzaması ile birlikte kardiyak toksosite, hiperglisemi DVT ve pulmoner emboli gibi tromboembolik olayların görülme sıklığında artış gözlenebilir (Duvic et al., 2007; Howman & Prince, 2011; Mann et al., 2007; Olsen et al., 2007).

## **KAYNAKLAR**

- Apperley, J. F., Cortes, J. E., Kim, D. W., Roy, L., Roboz, G. J., Rosti, G., . . . Stone, R. M. (2009). Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J Clin Oncol*, 27(21), 3472-3479. doi:10.1200/JCO.2007.14.3339
- Assouline, S., Laneuville, P., & Gambacorti-Passerini, C. (2006). Panniculitis during dasatinib therapy for imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, 354(24), 2623-2624. doi:10.1056/NEJMc053425
- Avet-Loiseau, H., Bahlis, N. J., Chng, W. J., Masszi, T., Viterbo, L., Pour, L., . . . Richardson, P. G. (2017). Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*, 130(24), 2610-2618. doi:10.1182/blood-2017-06-791228
- Branford, S., Fletcher, L., Cross, N. C., Muller, M. C., Hochhaus, A., Kim, D. W., . . . Hughes, T. (2008). Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood*, 112(8), 3330-3338. doi:10.1182/blood-2008-04-150680

- Branford, S., Yeung, D. T., Parker, W. T., Roberts, N. D., Purins, L., Braley, J. A., . . . Hughes, T. P. (2014). Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood*, *124*(4), 511-518. doi:10.1182/blood-2014-03-566323
- Byrd, J. C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Flinn, I. W., Burger, J. A., Blum, K. A., . . . O'Brien, S. (2013). Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, *369*(1), 32-42. doi:10.1056/NEJMoa1215637
- Brown, J. R., Byrd, J. C., Coutre, S. E., Benson, D. M., Flinn, I. W., Wagner-Johnston, N. D., . . . Furman, R. R. (2014). Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110delta, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, *123*(22), 3390-3397. doi:10.1182/blood-2013-11-535047
- Cavo, M., Di Raimondo, F., Zamagni, E., Patriarca, F., Tacchetti, P., Casulli, A. F., . . . Baccarani, M. (2009). Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, *27*(30), 5001-5007. doi:10.1200/JCO.2009.22.7389
- Cortes, J. E., Kantarjian, H., Shah, N. P., Bixby, D., Mauro, M. J., Flinn, I., . . . Talpaz, M. (2012). Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*, *367*(22), 2075-2088. doi:10.1056/NEJMoa1205127
- Cortes, J. E., Kim, D. W., Pinilla-Ibarz, J., le Coutre, P., Paquette, R., Chuah, C., . . . Investigators, P. (2013). A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*, *369*(19), 1783-1796. doi:10.1056/NEJMoa1306494
- Cortes, J. E., Kim, D. W., Pinilla-Ibarz, J., le Coutre, P. D., Paquette, R., Chuah, C., . . . Kantarjian, H. M. (2018). Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial.
- Dimopoulos, M. A., Tedeschi, A., Trotman, J., Garcia-Sanz, R., Macdonald, D., Leblond, V., . . . the European Consortium for Waldenstrom's, M. (2018). Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*, *378*(25), 2399-2410. doi:10.1056/NEJMoa1802917
- DiNardo, C. D., Pratz, K. W., Letai, A., Jonas, B. A., Wei, A. H., Thirman, M., . . . Pollyea, D. A. (2018). Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*, *19*(2), 216-228. doi:10.1016/S1470-2045(18)30010-X
- Dreyling, M., Jurczak, W., Jerkeman, M., Silva, R. S., Rusconi, C., Trneny, M., . . . Rule, S. (2016). Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, *387*(10020), 770-778. doi:10.1016/S0140-6736(15)00667-4
- Duvic, M., Talpur, R., Ni, X., Zhang, C., Hazarika, P., Kelly, C., . . . Frankel, S. R. (2007). Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood*, *109*(1), 31-39. doi:10.1182/blood-2006-06-025999
- Flinn, I. W., Kahl, B. S., Leonard, J. P., Furman, R. R., Brown, J. R., Byrd, J. C., . . . Spurgeon, S. E. (2014). Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, *123*(22), 3406-3413. doi:10.1182/blood-2013-11-538546
- Furman, R. R., Sharman, J. P., Coutre, S. E., Cheson, B. D., Pagel, J. M., Hillmen, P., . . . O'Brien, S. M. (2014). Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, *370*(11), 997-1007. doi:10.1056/NEJMoa1315226

- Gustine, J. N., Meid, K., Dubeau, T., Severns, P., Hunter, Z. R., Guang, Y., . . . Castillo, J. J. (2018). Ibrutinib discontinuation in Waldenstrom macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound. *Am J Hematol*, 93(4), 511-517. doi:10.1002/ajh.25023
- Hanfstein, B., Shlyakhto, V., Lauseker, M., Hehlmann, R., Saussele, S., Dietz, C., . . . the German, C. M. L. S. G. (2014). Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*, 28(10), 1988-1992. doi:10.1038/leu.2014.153
- Howman, R. A., & Prince, H. M. (2011). New drug therapies in peripheral T-cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther*, 11(3), 457-472. doi:10.1586/era.11.4
- Jones, J. A., Mato, A. R., Wierda, W. G., Davids, M. S., Choi, M., Cheson, B. D., . . . Byrd, J. C. (2018). Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 19(1), 65-75. doi:10.1016/S1470-2045(17)30909-9
- Kantarjian, H., Shah, N. P., Hochhaus, A., Cortes, J., Shah, S., Ayala, M., . . . Baccarani, M. (2010). Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 362(24), 2260-2270. doi:10.1056/NEJMoa1002315
- Kantarjian, H. M., Giles, F., Gattermann, N., Bhalla, K., Alimena, G., Palandri, F., . . . le Coutre, P. (2007). Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*, 110(10), 3540-3546. doi:10.1182/blood-2007-03-080689
- Kantarjian, H., Giles, F., Wunderle, L., Bhalla, K., O'Brien, S., Wassmann, B., . . . Ottmann, O. G. (2006). Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*, 354(24), 2542-2551. doi:10.1056/NEJMoa055104
- Khoury, H. J., Cortes, J. E., Kantarjian, H. M., Gambacorti-Passerini, C., Baccarani, M., Kim, D. W., . . . Brummendorf, T. H. (2012). Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*, 119(15), 3403-3412. doi:10.1182/blood-2011-11-390120
- Lacy, M. Q., Hayman, S. R., Gertz, M. A., Dispenzieri, A., Buadi, F., Kumar, S., . . . Rajkumar, S. V. (2009). Pomalidomide (CC4047) plus low-dose dexamethasone as therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 27(30), 5008-5014. doi:10.1200/JCO.2009.23.6802
- Lampson, B. L., Kasar, S. N., Matos, T. R., Morgan, E. A., Rassenti, L., Davids, M. S., . . . Brown, J. R. (2016). Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood*, 128(2), 195-203. doi:10.1182/blood-2016-03-707133
- Lipton, J. H., Chuah, C., Guerci-Bresler, A., Rosti, G., Simpson, D., Assouline, S., . . . investigators, E. (2016). Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 17(5), 612-621. doi:10.1016/S1470-2045(16)00080-2
- Mato, A. R., Islam, P., Daniel, C., Strelec, L., Kaye, A. H., Brooks, S., . . . Schuster, S. J. (2016). Ibrutinib-induced pneumonitis in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 127(8), 1064-1067. doi:10.1182/blood-2015-12-686873
- Mann, B. S., Johnson, J. R., He, K., Sridhara, R., Abraham, S., Booth, B. P., . . . Pazdur, R. (2007). Vorinostat for treatment of cutaneous manifestations of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res*, 13(8), 2318-2322. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2672

- Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., . . . Group, T.-M. S. (2016). Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, *374*(17), 1621-1634. doi:10.1056/NEJMoa1516282
- Montemurro, M., Schoffski, P., Reichardt, P., Gelderblom, H., Schutte, J., Hartmann, J. T., . . . Leyvraz, S. (2009). Nilotinib in the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to both imatinib and sunitinib. *Eur J Cancer*, *45*(13), 2293-2297. doi:10.1016/j.ejca.2009.04.030
- Negrin, R. S., & Schiffer, C. A. (2017). Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia. In: UpToDate.
- Nicolini, F. E., Basak, G. W., Kim, D. W., Olavarria, E., Pinilla-Ibarz, J., Apperley, J. F., . . . Cortes, J. E. (2017). Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer*, *123*(15), 2875-2880. doi:10.1002/cncr.30558
- O'Brien, S., Jones, J. A., Coutre, S. E., Mato, A. R., Hillmen, P., Tam, C., . . . Stilgenbauer, S. (2016). Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, *17*(10), 1409-1418. doi:10.1016/S1470-2045(16)30212-1
- Olsen, E. A., Kim, Y. H., Kuzel, T. M., Pacheco, T. R., Foss, F. M., Parker, S., . . . Duvic, M. (2007). Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, *25*(21), 3109-3115. doi:10.1200/JCO.2006.10.2434
- Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita, T., Merla, E., Capparella, V., Callea, V., . . . Galli, M. J. T. L. (2006). Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *367*(9513), 825-831.
- Palumbo, A., Larocca, A., Falco, P., Sanpaolo, G., Falcone, A. P., Federico, V., . . . Boccadoro, M. (2010). Lenalidomide, melphalan, prednisone and thalidomide (RMPT) for relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*, *24*(5), 1037-1042. doi:10.1038/leu.2010.58
- Rajkumar, S. V., Hayman, S., Gertz, M. A., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Greipp, P. R., . . . Witzig, T. E. (2002). Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*, *20*(21), 4319-4323. doi:10.1200/JCO.2002.02.116
- Raedler, L. A. (2016). Ninlaro (Ixazomib): First Oral Proteasome Inhibitor Approved for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Am Health Drug Benefits*, *9*(Spec Feature), 102-105.
- Richardson, P. G., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., . . . San-Miguel, J. F. (2016). Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, *127*(6), 713-721. doi:10.1182/blood-2015-09-665018
- Richardson, P. G., Schlossman, R. L., Alsina, M., Weber, D. M., Coutre, S. E., Gasparotto, C., . . . Lonial, S. (2013). PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood*, *122*(14), 2331-2337. doi:10.1182/blood-2013-01-481325
- Richardson, P. G., Siegel, D., Baz, R., Kelley, S. L., Munshi, N. C., Laubach, J., . . . Anderson, K. C. (2013). Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood*, *121*(11), 1961-1967. doi:10.1182/blood-2012-08-450742

- Roberts, A. W., Davids, M. S., Pagel, J. M., Kahl, B. S., Puvvada, S. D., Gerecitano, J. F., . . . Seymour, J. F. (2016). Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 374(4), 311-322. doi:10.1056/NEJMoa1513257
- San-Miguel, J. F., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., . . . Richardson, P. G. (2014). Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(11), 1195-1206. doi:10.1016/S1470-2045(14)70440-1
- Saglio, G., Kim, D. W., Issaragrisil, S., le Coutre, P., Etienne, G., Lobo, C., . . . Investigators, E. N. (2010). Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 362(24), 2251-2259. doi:10.1056/NEJMoa0912614
- Shah, J. J., Stadtmauer, E. A., Abonour, R., Cohen, A. D., Bensinger, W. I., Gasparetto, C., . . . Durie, B. G. (2015). Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. *Blood*, 126(20), 2284-2290. doi:10.1182/blood-2015-05-643320
- Singhal, S., Mehta, J., Desikan, R., Ayers, D., Roberson, P., Eddlemon, P., . . . Barlogie, B. (1999). Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 341(21), 1565-1571. doi:10.1056/NEJM199911183412102
- Stilgenbauer, S., Eichhorst, B., Schetelig, J., Coutre, S., Seymour, J. F., Munir, T., . . . Wierda, W. G. (2016). Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 17(6), 768-778. doi:10.1016/S1470-2045(16)30019-5
- Stilgenbauer, S., Eichhorst, B., Schetelig, J., Hillmen, P., Seymour, J. F., Coutre, S., . . . Wierda, W. G. (2018). Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*, 36(19), 1973-1980. doi:10.1200/JCO.2017.76.6840
- Talpaz, M., Shah, N. P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., . . . Sawyers, C. L. (2006). Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*, 354(24), 2531-2541. doi:10.1056/NEJMoa055229
- Tam, C. S., Anderson, M. A., Pott, C., Agarwal, R., Handunnetti, S., Hicks, R. J., . . . Roberts, A. W. (2018). Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 378(13), 1211-1223. doi:10.1056/NEJMoa1715519
- Wang, M. L., Lee, H., Chuang, H., Wagner-Bartak, N., Hagemester, F., Westin, J., . . . Zhang, L. (2016). Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17(1), 48-56. doi:10.1016/S1470-2045(15)00438-6
- Weber, D., Rankin, K., Gavino, M., Delasalle, K., & Alexanian, R. (2003). Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 21(1), 16-19. doi:10.1200/JCO.2003.03.139
- Yui, J. C., Dispenzieri, A., & Leung, N. (2017). Ixazomib-induced thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol*, 92(4), E53-E55. doi:10.1002/ajh.24662
- Yin, O. Q., Giles, F. J., Baccarani, M., le Coutre, P., Chiparus, O., Gallagher, N., . . . Larson, R. A. (2012). Concurrent use of proton pump inhibitors or H2 blockers did not adversely affect nilotinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*, 70(2), 345-350. doi:10.1007/s00280-012-1881-3