

Afname	Bewaren en opsturen
<i>Afnamebuis</i> K ₂ EDTA (paarse dop)	<i>Bewaren voor opsturen</i> -20°C
<i>Voorbewerking</i> Volbloed centrifugeren (10 min, 2500 rpm)	<i>Opstuurcondities</i> Kamertemperatuur
<i>Minimaal volume</i> 1.0 mL plasma	<i>Stabiliteit onder opstuurcondities</i> Minimaal 24 uur (plasma)
<i>Afname tijd</i> Voor de dosis	<i>Aanvraagformulier en adres</i> Klik hier

Bepaling	Stabiliteitsgegevens
<i>Bepalingsmethode/validatie</i> LC-MS/MS	Plasma: minimaal 24 uur bij kamertemperatuur en 14 maanden bij -20°C
<i>Bepalingsfrequentie</i> 1x per week	

Farmacologie	
Referentiewaarden	Dalspiegel \geq 50 mg/L
Farmacologische aspecten	
<p>Vemurafenib is een tyrosine kinase remmer (TKI) gericht tegen het BRAF-eiwit en is geregistreerd voor de behandeling van inoperabel of gemetastaseerd BRAF V600-positief melanoom. Het BRAF-eiwit speelt een belangrijke rol in cel proliferatie en tumorgroei. De behandeling kan bestaan uit monotherapie met vemurafenib of een combinatie van vemurafenib en cobimetinib. De behandeling met vemurafenib bestaat op dit moment uit een continu doseerregime van 960 mg tweemaal per dag.(1,2)</p> <p>Uit meerdere onderzoeken blijkt dat er een significante relatie is tussen de blootstelling aan vemurafenib en effectiviteit (progressie vrije overleving (PFS) en tumorprogressie) en tussen de blootstelling en toxiciteit.(1,3,4) Gebaseerd op data van 110 patiënten met monotherapie vemurafenib, werd een target dalspiegel voor effectiviteit van \geq 42 mg/L geadviseerd. Patiënten met een plasmaconcentratie \geq 42 mg/L hadden een kleinere kans op progressieve ziekte dan patiënten waarbij de mediane plasmaconcentratie beneden dit target bleef gedurende het eerste jaar na de start van de behandeling. In een recentere studie met data van 402 patiënten met vemurafenib monotherapie of i.c.m. cobimetinib werd een significante relatie gevonden tussen een target dalspiegel \geq 50 mg/L en PFS en OS. Gezien er meer bewijs is voor de target \geq 50 mg/L, kan dit als target dalspiegel aangehouden worden.(4) Daarnaast is de variatie tussen patiënten (CV 40.9%) en variatie binnen een patiënt (CV 27.8%) erg groot.(3)</p> <p>Uit de registratiestudie kwam ook een significante relatie naar voren tussen de blootstelling aan vemurafenib en het risico op ontwikkelen van plaveiselcarcinoom (PCC). Een verlaagde startdosis of dosisverlagingen om de incidentie van PCC te verlagen, werd echter niet geadviseerd, gezien het overlevingsvoordeel van vemurafenib</p>	

opweegt tegenover het risico van PCC.(1) Daarnaast is vemurafenib geassocieerd met een concentratieafhankelijke verlenging van het QTc-interval.(1) Er is voor toxiciteit nog geen drempelwaarde gedefinieerd.

Routinematig TDM wordt bij dit geneesmiddel geadviseerd en TDM kan een toegevoegde waarde hebben op individuele basis, omdat de blootstelling door verschillende factoren kan verschillen tussen patiënten. Voorbeelden van momenten dat het toegevoegde waarde kan hebben zijn: geneesmiddelinteracties, voedselinteracties, bij vermoeden van verminderde absorptie (zoals bariatrische chirurgie), bij opvallende toxiciteit en/of bij vermoeden van therapieontrouw zijn.

Referenties

1. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Vemurafenib. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). NDA 202-429. 2011. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202429Orig1s000ClinPharmR.pdf
2. Farmacotherapeutisch Kompas. Vemurafenib.
3. Nijenhuis CM, Huitema ADR, Blank C, Haanen JBAG, van Thienen JV, Rosing H, et al. Clinical Pharmacokinetics of Vemurafenib in BRAF-Mutated Melanoma Patients. *J Clin Pharmacol*. 2016 Jun;
4. van der Kleij MBA, Guchelaar NAD, Mathijssen RHJ, Versluis J, Huitema ADR, Koolen SLW, Steeghs N. Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacokinet*. 2023 Oct;62(10):1333-1364. doi: 10.1007/s40262-023-01293-9. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37584840; PMCID: PMC10519871.