

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, 2500g)	<i>Opstuurcondities</i> Kamertemperatuur
<i>Minimaal volume</i> 1.0 mL plasma	<i>Stabiliteit onder opstuurcondities</i> Minimaal 120 uur (plasma)
<i>Afname tijd</i> Voor de dosis	<i>Aanvraagformulier en adres</i> Klik hier

Bepaling	Stabiliteitsgegevens
<i>Bepalingmethode/validatie</i> LC-MS/MS	Plasma: minimaal 120 uur bij kamertemperatuur en 1 maand bij -20°C
<i>Bepalingsfrequentie</i> 1 x per week	

Farmacologie	
Referentiewaarden	Dalspiegel ≥ 53.3 ng/mL (gebaseerd op geobserveerde gemiddelde dalspiegel)
Farmacologische aspecten	
<p>Binimetinib is een reversibele tyrosinekinaseremmer van mitogeen-geactiveerde extracellulair signaalgeruleerd kinase 1 en 2 (MEK1 en MEK2). Deze eiwitten maken deel uit van de MAPK/ERK-route. Binimetinib remt de activering van MEK door BRAF en remt zo de groei van melanoomcellen met een BRAF V600 mutatie. In combinatie met encorafenib heeft binimetinib een groter antiproliferatief effect. Deze combinatiebehandeling is sinds juni 2018 FDA geregistreerd voor niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600E/K mutatie.(1,2) Binimetinib wordt volgens een vast schema tweemaal per dag 45 mg gedoseerd, in combinatie met encorafenib.(2)</p> <p>Uit registratiestudies blijkt dat patiënten met een lagere blootstelling aan binimetinib significant minder dosisaanpassingen en –reducties hadden dan patiënten met een hogere blootstelling. Aan de andere kant hadden patiënten met een lagere blootstelling meer kans op ernstige bijwerkingen vergeleken met patiënten met een hogere blootstelling aan binimetinib.(3) De kans op retinale problemen (bijv. netvliesloslating) was wel significant hoger bij een hoger voorspelde piekspiegel op steady-state (C_{max,ss}). Deze correlatie ontbrak voor andere parameters zoals de blootstelling op steady-state (AUC_{tau,ss}) en de dalspiegel op steady-state (C_{min,ss}). Dit suggereert dat retinale problemen gerelateerd zouden kunnen zijn aan hoge piekconcentraties, er is echter nog geen drempelwaarde gedefinieerd.(5)</p> <p>Er is uit de registratiestudies geen associatie gevonden tussen blootstelling aan binimetinib en ORR en PFS.(3) In een later gepubliceerd populatie farmacokinetisch model is aangegeven dat een hogere blootstelling aan binimetinib geassocieerd zou kunnen zijn aan een langere PFS.(4) Omdat er nog geen target is gedefinieerd voor binimetinib, kan de gemiddelde dalspiegel van 53.3 ng/mL als target worden aangehouden.(3)</p> <p>Routinematig TDM wordt bij dit geneesmiddel daarom niet geadviseerd, maar 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,</p>	

voedselinteracties, bij vermoeden van verminderde absorptie (zoals bariatrische chirurgie), bij opvallende toxiciteit en/of bij vermoeden van therapieontrouw zijn.

Referenties

1. MEKTOVI (binimetinib) tablets for oral use, Food and Drug Administration. Prescribing information (2018)
2. Farmacotherapeutisch Kompas: Binimetinib
3. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (2018) NDA Multi-Disciplinary Review and Evaluation NDA 210498 MEKTOVI™ (binimetinib).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210498Orig1s000MultidisciplineR.pdf
4. Poster: Wollenberg et al. 2018: Development of a Population Pharmacokinetic Model for Binimetinib with Subsequent Exposure-Response Analyses in NRAS Mutant Melanoma
<https://www.certara.com/app/uploads/Resources/Posters/Development-of-a-Pop-Pharm-Model-Merdjan-.pdf>
5. Summary of Risk Management Plan (RMP); MEKTOVI (Binimetinib). 2019. Marketing authorization holder: Pierre Fabre Pharma.