

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 g)	<i>Opstuurcondities</i> Kamertemperatuur (beschermd tegen licht)
<i>Minimaal volume</i> 1.0 mL plasma	<i>Stabiliteit onder opstuurcondities</i> Maximaal 120 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 120 uur bij kamertemperatuur beschermd tegen licht en 119 dagen bij -20°C
<i>Bepalingsfrequentie</i> 1x per week	

Farmacologie	
Referentiewaarden	Dalspiegel ≥ 435 ng/mL
Farmacologische aspecten	
<p>Alectinib is een tyrosine kinase inhibitor (TKI) gericht tegen anaplastisch lymfoomkinase (ALK) en RET. In preklinisch onderzoek leidde de remming van de ALK-tyrosinekinase-activiteit tot blokkering van daaropvolgende signaalroutes waaronder STAT3 en PI3K/AKT en de inductie van tumorcel dood (apoptose). Alectinib is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ALK-positieve gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), die eerder behandeld zijn met crizotinib.(1) De behandeling met alectinib bestaat op dit moment uit een continu doseerregime van 600 mg tweemaal per dag.(1)</p> <p>Alectinib laat een toegenomen anti-tumor activiteit zien bij toegenomen blootstelling.(2-4) Ook is een dalspiegel (C_{min}) ≥ 435 ng/mL geassocieerd met een grotere reductie in tumorgroote en langere PFS.(1-4). Er is geen relatie aangetoond tussen de blootstelling aan alectinib en het voorkomen van bijwerkingen.(2) Op basis van deze resultaten wordt een dalspiegel ≥ 435 ng/mL gebruikt als target voor TDM.</p> <p>Er is tevens onderzoek gedaan naar de relatie tussen alectinib en de actieve metaboliet M4 concentraties en anti-tumor activiteit bij toegenomen blootstelling. Hierbij werd een toegenomen PFS gezien bij hogere blootstelling, met als drempelwaarde 475 ng/ml.(4) Gezien er meer onderzoek nodig is naar de relatie tussen M4 en anti-tumor activiteit, wordt vooralsnog alleen de alectinib blootstelling als target aangehouden. Omdat M4 farmacologische activiteit laat zien, wordt M4 wel gemeten. Deze kan op aanvraag worden gerapporteerd.</p> <p>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.</p>	

Referenties

1. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Alectinib Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. 2016; Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208434Orig1s000ClinPharmR.pdf
2. Hsu JC, Carnac R, Henschel V, Bogman K, Martin-Facklam M, Guerini E, et al. Population pharmacokinetics (popPK) and exposure-response (ER) analyses to confirm alectinib 600 mg BID dose selection in a crizotinib-progressed or intolerant population. ASCO Annu. Meet. 2016. p. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr e20598).
3. Groenland SL, Geel DR, Janssen JM, de Vries N, Rosing H, Beijnen JH, et al. Exposure-Response Analyses of Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors Crizotinib and Alectinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(2):394-402. doi: 10.1002/cpt.1989.
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.