

Afname	Bewaren en opsturen
<i>Afnamebuis</i> K <sub>2</sub> EDTA (paarse dop)	<i>Bewaren voor opsturen</i> -20°C
<i>Voorbewerking</i> Volbloed centrifugeren (10 min, 2500 g)	<i>Opstuurcondities</i> Kamertemperatuur
<i>Minimaal volume</i> 1.0 mL plasma	<i>Stabiliteit onder opstuurcondities</i> Minimaal 168 uur (plasma)
<i>Afname tijd</i> Voor de dosis	<i>Aanvraagformulier en adres</i> <a href="#">Klik hier</a>

Bepaling	Stabiliteitsgegevens
<i>Bepalingmethode/validatie</i> LC-MS/MS	Plasma: minimaal 168 uur bij kamertemperatuur en 119 dagen bij -20°C
<i>Bepalingsfrequentie</i> 1x per week	

Farmacologie	
<b>Referentiewaarden</b>	<p>Dalspiegel ≤ 88 ng/mL (toxiciteit)</p> <p>Dalspiegel ≥ 51.5 ng/mL voor DTC (gebaseerd op geobserveerde gemiddelde dalspiegel)</p> <p>Dalspiegel ≥ 42.9 ng/mL voor EC en RCC i.c.m. pembrolizumab (gebaseerd op berekende gemiddelde dalspiegel)</p> <p>Dalspiegel ≥ 38.6 ng/mL voor RCC i.c.m. everolimus (gebaseerd op berekende gemiddelde dalspiegel)</p> <p>Dalspiegel ≥ 42.7 ng/mL voor HCC</p>
<b>Farmacologische aspecten</b>	
<p>Lenvatinib is een tyrosine kinase remmer van de vasculaire endotheliale groeifactorreceptor (VEGFR), de fibroblastgroeifactorreceptor (FGFR) en de platelet-derived groeifactorreceptor (PDGFR). Het is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gedifferentieerd thyroïd carcinoom (DTC), hepatocellulair carcinoom (HCC), i.c.m. everolimus of pembrolizumab voor niercelcarcinoom (RCC) en i.c.m. pembrolizumab voor endometriumcarcinoom (EC).(1,2) De behandeling met lenvatinib bestaat uit een continu doseerregime van 24 mg eenmaal per dag voor DTC, 18 mg eenmaal per dag i.c.m. everolimus voor RCC, 20 mg eenmaal per dag i.c.m. pembrolizumab voor RCC en EC en 12 mg eenmaal per dag voor hepatocellulair carcinoom (HCC).(2)</p>	

In de pivotal studie werd een vergelijkbare progressievrije overleving gezien over de hele range van blootstelling (AUC) bij patiënten met DTC. In een PKPD analyse werd echter een correlatie gezien tussen de blootstelling (AUC) en reductie in tumorgrootte.(3) De exploratieve target voor effectiviteit van  $\geq 51.5$  ng/mL voor DTC is gebaseerd op de geobserveerde gemiddelde dalspiegel.(3)

Gezien er geen geobserveerde gemiddelde dalspiegel bekend is voor RCC en EC, is deze berekend aan de hand van de doseringen en de dalspiegel bij DTC met 24 mg lenvatinib. Als exploratief target bij een dosering van 20 mg (EC en RCC i.c.m. pembrolizumab) en 18 mg (RCC i.c.m. everolimus) kan een berekende gemiddelde dalspiegel van circa 42.9 ng/ml en 38.6 ng/ml, respectievelijk, aangehouden worden.

In patiënten met HCC werd een significant hogere objectieve response rate (ORR) gevonden bij een dalspiegel  $\geq 42.68$  ng/ml. Deze dalspiegel kan als target voor effectiviteit bij HCC worden gebruikt.(4)

Huidige studies suggereren een relatie tussen de blootstelling aan lenvatinib en toxiciteit, met een hogere incidentie van graad 3 of hogere misselijkheid, hypertensie en proteïnurie bij een hoge blootstelling aan lenvatinib. De exploratieve target voor toxiciteit is een dalspiegel  $\leq 88$  ng/mL.(5) Daarnaast is de interindividuele variabiliteit van lenvatinib gematigd tot hoog.(1)

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 Lenvatinib Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. (2014). Beschikbaar via: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/206947Orig1s000ClinPharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206947Orig1s000ClinPharmR.pdf)
2. Farmacotherapeutisch Kompas. Lenvatinib.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency Lenvatinib European Public Assessment report. (2015). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lenvima-epar-public-assessment-report_en.pdf)
4. Hata K, Suetsugu K, Egashira N, Makihara Y, Itoh S, Yoshizumi T, *et al.* Association of lenvatinib plasma concentration with clinical efficacy and adverse events in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (2020) 86:803-813
5. 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.