

TDM monografie

Venetoclax

Afname	Bewaren en opsturen
Afnamebuis EDTA	Bewaren voor opsturen -20°C
Vorbewerking Volbloed centrifugeren (10 min, 2500 g)	Opstuurcondities -20°C, droog ijs
Minimaal volume 250 µL plasma	Stabiliteit onder opstuurcondities Max 144 uur (plasma) [1]
Afname tijd Dalspiegel: 30 min voor de gift en vanaf tenminste 7 dagen na eerste gift.	Aanvraagformulier en adres Prinses Máxima Centrum t.a.v. Balie Laboratorium voor Kinderoncologie 3e etage (3-4F1) Heidelberglaan 25 3584 CS Utrecht
Contactgegevens Geneesmiddelen Analyse Lab Prinses Maxima Centrum: Tel: 06-50173226, Mail: druganalysislab@prinsesmaximacentrum.nl	

Bepaling	Stabiliteitsgegevens
Bepalingsmethode/validatie LC-MS/MS	Plasma: maximaal 144 uur bij kamertemperatuur en 6 maanden bij -20 °C
Bepalingsfrequentie Op aanvraag	

Farmacologie	
Referentiewaarden	*Dalspiegel 500-4000 ng/mL
Farmacologische aspecten Venetoclax is een remmer van B-cel lymfoom 2 (BCL-2), een anti-apoptotisch eiwit dat overmatig voorkomt bij kinderen met acute myeloïde leukemie (AML), acute lymfatische leukemie (ALL) en non-Hodgkin lymfoom (NHL), waardoor kankercellen resistent worden tegen celdood. Venetoclax bindt aan de BH3-site van BCL-2 en verdringt pro-apoptotische eiwitten zoals BIM. Hierdoor kunnen deze eiwitten hun werk doen, wat leidt tot veranderingen in de mitochondriën en verhoogde apoptose van leukemiecellen [2-4]. Venetoclax is geregistreerd voor volwassenen met CLL of AML en wordt momenteel onderzocht voor gebruik bij kinderen met recidief of refractaire AML waarbij standaard behandeling onvoldoende effectief is. Bij kinderen met AML wordt venetoclax gecombineerd met lage doses chemotherapie (azacitidine, decitabine, cytarabine of idarubicine) [4-6]. Venetoclax wordt oraal toegediend en heeft een niet-lineaire kinetiek. De C_{max} wordt bereikt na 5-8 uur en steady state wordt bereikt na 7-12 dagen [4-6]. De halfwaardetijd is	

circa 26 uur. Het wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en uitgescheiden via de feces. Er is grote interindividuele variabiliteit in C_{max} en C_{min} bij volwassenen met AML, waardoor TDM noodzakelijk kan zijn [7]. De farmacokinetiek lijkt niet aanzienlijk te veranderen door leeftijd of gewicht, maar wel door voedsel, CYP3A4 interacties of een sterk verminderde leverfunctie. De blootstelling kan verhoogd worden door inname met voedsel t.o.v. inname op een lege maag (3,4x zo hoog bij vetarm voedsel en 5,2x zo hoog bij vetrijk voedsel). Relevante interacties kunnen optreden met sterke of matige CYP3A4 remmers (o.a. azolen) of inductoren (o.a. carbamazepine). Bij ernstige leverinsufficiëntie (bilirubine >3x ULN), moet de dosering met tenminste 50% worden verlaagd [5,8].

Behandeling met venetoclax kan ernstige bijwerkingen met zich meebrengen, zoals tumor lysis syndroom (TLS). Om het risico op TLS en niertoxiciteit te verminderen, wordt de dosis van venetoclax in de eerste dagen geleidelijk verhoogd naar de streefdosering. Bij volwassenen met AML is dat 1dd 100 mg op dag 1, 1dd 200 mg op dag 2 en 1dd 400 mg vanaf dag 3. Voor kinderen zijn de doseringen geselecteerd om een vergelijkbare blootstelling te krijgen als bij volwassenen (volwassen equivalente dosis). Het opbouwschema voor kinderen is afhankelijk van leeftijd (< 2 jaar) en gewicht (≥ 2 jaar) [5]. De exacte doseringen per leeftijd en gewicht zijn te vinden in tabel 1A en 1B.

Tabel 1A: Venetoclax dosering in cyclus 1 en 2 [5].

Doseringsgroepen (leeftijd en gewicht)	Absolute dosering (mg) 300mg volwassen equivalente dosis Cyclus 1 dag 1	Absolute dosering (mg) 600mg volwassen equivalente dosis Cyclus 1 dag 2-21 / Cyclus 2 dag 1- 21
1 - <3 maanden	10 mg	20 mg
3 - <6 maanden	*25 mg	50 mg
6 maanden - <1 jaar	50 mg	*125 mg
1 - <2 jaar	100 mg	200 mg
≥2 jaar en 10-< 20 kg	*125 mg	250 mg
≥2 jaar en 20-< 30 kg	150 mg	300 mg
≥2 jaar en 30-< 45 kg	200 mg	400 mg
≥2 jaar en ≥45 kg	300 mg	600 mg

Tabel 1B: Venetoclax dosering tijdens bridging en onderhoudsfase [5].

Doseringsgroepen (leeftijd en gewicht)	Dosering venetoclax op dag 1 en verder, voor 28 dagen
1 - <3 maanden	*15 mg
3 - <6 maanden	40 mg
6 maanden - <1 jaar	100 mg
1 - <2 jaar	150 mg
≥2 jaar en 10-< 20 kg	200 mg
≥2 jaar en 20-< 30 kg	250 mg
≥2 jaar en 30-< 45 kg	300 mg
≥2 jaar en ≥45 kg	400 mg

*Dosering alleen mogelijk met poeder voor orale suspensie.

*Streefwaarden voor therapeutische concentraties van venetoclax bij kinderen zijn nog niet gestandaardiseerd, maar er zijn extrapolaties van volwassen data beschikbaar. Dit is gebaseerd op kinetiek studies met C_{min} en C_{max} metingen bij verschillende venetoclax doseringen en met of zonder combinatietherapie of comedicaatie [8-11].

In de klinische praktijk worden alleen dalspiegels geadviseerd. Voor het beantwoorden van onderzoeksvragen kan eventueel ook een topspiegel worden afgenomen (6 uur na inname venetoclax). Voor de topspiegel wordt een referentiewaarde beschreven van 2000-5500 ng/mL.

Referenties

1. Ping Gao, et al. Simultaneous quantification of venetoclax and voriconazole in human plasma by UHPLC-MS/MS and its application in acute myeloid leukemia patients. *J Pharm Biomed Anal.* 2023 Apr 1;227:115279. doi: 10.1016/j.jpba.2023.115279. Epub 2023 Feb 1.
2. Venetoclax (Venclyxto® AbbVie), Summary of product characteristics, <https://www.ema.europa.eu>
3. Place AE, et al. Accelerating drug development in pediatric cancer: a novel Phase I study design of venetoclax in relapsed/refractory malignancies. *Future Oncol.* 2018 Sep;14(21):2115-2129.
4. Karol SE, et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):551-60.
5. A randomized phase 3 trial of fludarabine/cytarabine/gemtuzumab ozogamicin with or without venetoclax in children with relapsed AML = ITCC-101/APAL2020-D (A subtrial of the PedAL/EuPAL relapsed acute leukemia master protocol): <https://prinsesmaxima.prova.nl/QC/64-VY-87>
6. Courtney D DiNardo, et al. 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.* 2018 Feb;19(2):216-228.
7. X Yang, et al. Quantification of Venetoclax for Therapeutic Drug Monitoring in Chinese Acute Myeloid Leukemia Patients by a Validated UPLC-MS/MS Method. *Molecules.* 2022 Feb 28;27(5):1607.
8. Wang L, et al. Efficacy and safety of coadministration of venetoclax and anti-fungal agents under therapeutic drug monitor in unfit acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with neutropenia: a single-center retrospective study. *Leuk Lymphoma.* 2024 Mar;65(3):353-362.
9. Salem AH, Menon RM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of venetoclax, a selective B-cell lymphoma-2 inhibitor. *Clin Transl Sci.* 2024 May;17(5):e13807.
10. Wen X, et al. Remission rate, toxicity and pharmacokinetics of venetoclax-based induction regimens in untreated pediatric acute myeloid leukemia. *NPJ Precis Oncol.* 2024 Nov 2;8(1):248.
11. Badawi M, et al. Dosing of Venetoclax in Pediatric Patients with Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Analysis of Developmental Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships. *Clin Ther.* 2024 Oct;46(10):759-767. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.09.008. Epub 2024 Oct 5.