

LORVQUA

瘤利剋膜衣錠

Lorlatinib

25mg, 100 mg/Tab

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

### 常見適應症 (藥物於 2018 年 FDA 允許上市)

lorlatinib at the dose of 100 mg orally daily for patients with ALK-positive metastatic NSCLC who progressed on crizotinib and at least one other ALK TKI, or for patients who progressed after first-line treatment with alectinib or ceritinib .

適應症	試驗結果	用法 劑量
FDA 2018, granted accelerated approval study	215 pts The ORR : 48% , with 4% CR and 44% PR . The estimated median response duration was 12.5 months. The intracranial ORR : 60% with 21% complete and 38% partial responses. The estimated median response duration: 19.5 months ADR ( ≥20%) : edema, peripheral neuropathy, cognitive effects, dyspnea, fatigue, weight gain, arthralgia, mood effects, and diarrhea. The most common laboratory abnormalities were hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia.	單用 Dose : 100 mg qd

<p>First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer</p> <p>N Engl J Med 2020; 383:2018-2029</p>	<p>296 pts</p> <p>Lorlatinib vs crizotinib</p> <p>-alive without disease progression at 12 months: 78% vs 39% ( P&lt;0.001).</p> <p>ORR (Objective response rate): 76% vs 58% the crizotinib group; among those with measurable brain metastases, 82% and 23%, respectively, had an intracranial response, and 71% of the patients who received lorlatinib had an intracranial complete response.</p>	<p>Dose: 100mg qd</p> <p>ADR: hyperlipidemia, edema, increased weight, peripheral neuropathy, and cognitive effects.</p> <p>Lorlatinib: more grade 3 or 4 adverse events (mainly altered lipid levels) than crizotinib (in 72% vs. 56%).</p> <p>Discontinuation : 7%</p>
---	---	--

### 作用機轉

Lorlatinib 是一種可逆的有效第三代酪氨酸激酶抑制劑，標靶 ALK 和 ROS1。它具有高度的選擇性，克服了已知的抗 ALK 突變，並可穿透了腦血腦屏障。Lorlatinib 對 ALK 酶的多種突變都具有抗腫瘤活性，包括在使用 Crizotinib 和其他 ALK 抑制劑，但疾病進展，檢測到的某些突變。Lorlatinib 的抗腫瘤活性是劑量依賴性的，並且與 ALK 磷酸化的抑制作用有關。

### 致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (10-30% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：貧血 ( 52%; 3/4級：5% )，血小板減少症 ( 23%; 3/4級：<1% )，淋巴細胞減少症 ( 22%; 3/4級：3% )

## 注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：水腫 ( 57% )，房室傳導阻滯 ( 1% )。
2. 中樞神經系統：周邊神經病變 ( 47%; 3/4級：3% )，認知障礙 ( 27%至29% )，疲勞 ( 26% )，情緒障礙 ( 23%至24% )，頭痛 ( 18% )，頭暈 ( 16% )，語言障礙 ( 12%至14% )，睡眠障礙 ( 10% )，幻覺 ( 7% )，癲癇發作 ( 3% )，精神狀態改變 ( 2% )。因為藥物會進入腦部，可以治療腦轉移，是最常見的副作用。
3. 胃腸道消化系統：血清脂肪酶升高 ( 24% )，腹瀉 ( 22% )，噁心 ( 18% )，便秘 ( 15% )，嘔吐 ( 12% )。藥物的調整，都可達有效的症狀控制
4. 內分泌與代謝系統：高膽固醇血症 ( 96% )，高三酸甘油酯血症 ( 90% )，高血糖症 ( 52% )，低白蛋白血症 ( 33% )，體重增加 ( 24% )，澱粉酶增加 ( 22% )，高血鉀症 ( 21% )，低血鎂症 ( 21% )，低血磷症 ( 21% )。血脂過高，需要治療
5. 肝臟系統：血清天冬氨酸轉氨酶升高 ( AST，又稱GOT ) ( 37% )，血清丙氨酸轉氨酶升高 ( ALT，又稱GPT ) ( 28% )，血清鹼性磷酸酶升高 ( 24% )。停藥後，肝功能可恢復。
6. 神經肌肉系統：關節痛 ( 23% )，肌痛 ( 17% )，背痛 ( 13% )，肢體痛 ( 13% )
7. 視覺系統：視覺障礙 ( 15% )
8. 呼吸系統：呼吸困難 ( 27% )，咳嗽 ( 18% )，上呼吸道感染 ( 12% )，肺炎 ( 3% )，間質性肺疾病 (  $\leq 2\%$  )，肺炎 (  $\leq 2\%$  )，呼吸衰竭 ( 1% ) 若有出現呼吸狀況比過去要差的情況或異常，請立即告知醫師。
9. 皮膚系統：皮疹 ( 14% )
10. 其他：發燒 ( 12% )

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標

準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) · 常使用來描述病人接受化學治療後 · 所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類 · 分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時 · 需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形 · 大多需要住院介入醫療處理。

## 劑量調整

- 腎功能不全劑量調整：by the Cockcroft-Gault formula
  - CrCl  $\geq$ 30 to 90 mL/minute: 不須調整。
  - CrCl <30 mL/minute: 75mg qd mL/minute: Reduce dose to 75 mg once daily.
  - End-stage renal impairment requiring dialysis: 無資料
- 肝功能不全劑量調整
  - Mild impairment (total bilirubin  $\leq$  ULN with AST > ULN or total bilirubin >1 to 1.5 times ULN with any AST): 不須調整
  - Moderate impairment (total bilirubin  $\geq$ 1.5 to 3 times ULN with any AST) or severe impairment (total bilirubin >3 times ULN with any AST): 無資料
- 依藥物副作用下 · 劑量調整

副作用發生	
開始劑量	100mg/天
第一次發生後	開始75 mg/天
第二次發生後	開始 50mg/天
第三次發生	停用

## 警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心血管作用：接受lorlatinib的病人很少會發生PR間隔延長和房室傳導阻滯，包括3級事件。一些病人甚至需要放置節律器。

副作用	嚴重度Severity	Lorlatinib 劑量調整
開始使用lorlatinib 前先控制好血壓		
Cardiovascular toxicity 心臟血管副作用		
Atrioventricular (AV) block 房室阻斷	二級房室阻滯(Second-degree AV block)	停lorlatinib 直到 PR 間隔 <200 msec, 降一階劑量，重新開始給藥。
	First occurrence of complete AV block(首次出現完全心臟房室阻滯的發生)	停lorlatinib 直到放節律器或PR 間距 <200 msec. 如果放了節律器，維持原lorlatinib 劑量。 如果沒放節律器，降階 lorlatinib 劑量。
	Recurrent complete AV block(再次發生完全心臟房室阻滯)	放節律器或永久停藥

- 中樞神經系統：可能發生中樞神經問題（包括癲癇發作、精神問題、認知功能、情緒（包括自殺意念）、言語、精神狀態和睡眠改變）。總體而言，接受lorlatinib的病人中有一半以上發生了中樞神經系統作用。在一項研究中，接受lorlatinib（任何劑量）的近三分之一病人發生了認知問題。這些事件中有一小部分是嚴重的（3或4級）。大約四分之一的病人出現情緒影響；嚴重事件很少發生。言語問題、幻覺和意識改變也有報導，包括罕見的嚴重事件。觀察到癲癇發作。也有睡眠變化的報導。任何中樞神經系統開始發生的中位時間為1.4個月（範圍：1天至3.4年）。

CNS effects 中樞神經系統		
副作用	嚴重度Severity	Lorlatinib 劑量調整
中樞神經問題（包括癲癇發作、精神問題、認知功能、情緒（包括自殺意念）、言語、精神狀態和睡眠改變）	Grade 1	維持原劑量續用lorlatinib 或停藥直恢復至基準值。維持原劑量或降階一級劑量。
	Grade 2 or 3	停藥直到 grade 0 or 1, 降階一級劑量開始。
	Grade 4	永久停用 lorlatinib.

- 高血糖症：已經報告了高血糖症，包括3級或4級事件。高血糖發作的中位時間為4.8個月（範圍：1天至2.9年）。

Metabolic effects 代謝作用		
副作用	嚴重度Severity	Lorlatinib 劑量調整
高血糖 Hyperglycemia	Grade 3 (空腹血糖 > 250 mg/dL 儘管適合降血糖治療或 grade 4	停用lorlatinib，直到適當控制高血糖為止，然後降一階的劑量重新給藥。

		如果無法通過最佳醫療手段充分控制高血糖，請永久停用lorlatinib。
--	--	--------------------------------------

- 高脂血症：接受lorlatinib的病人血清膽固醇和甘油三酸酯可能升高。據報導，總膽固醇或甘油三酯升高達3或4級作用。發生中位時間（高膽固醇血症和高甘油三酯血症）均為15天。大多數患有高膽固醇血症和高甘油三酯血症的患者通常在開始lorlatinib後約17天時才需要開始降脂藥物治療。在高脂血症病人中一開始就併用降血脂藥（或增加劑量）。

副作用	嚴重度Severity	Lorlatinib 劑量調整
Hyperlipidemia 高血脂	Grade 4 高膽固醇血症 (hypercholesterolemia) or grade 4 或高三酸甘油酯血症 (hypertriglyceridemia)	停用lorlatinib，直到高膽固醇血症和/或高三酸甘油酯血症恢復至≤2級，維持原有劑量lorlatinib重新給藥。 如果嚴重的高膽固醇血症和/或高三酸甘油酯血症再次發作，降階劑量重新開始lorlatinib。高脂血症可能需要一開始（或增加劑量）降血脂藥。

- 高血壓：可能會發生高血壓，包括3級和4級事件。高血壓發作的中位時間為6.4個月（範圍：1天至2.8年）。在開始lorlatinib使用之前要控制好血壓。

副作用	嚴重度Severity	Lorlatinib 劑量調整
Hypertension <sup>a</sup>	3 Grade (systolic BP [SBP] ≥160 mm Hg or diastolic BP [DBP] ≥100 mm Hg;需醫療介入; > 1種以上降血壓藥或需要比	停lorlatinib 直到高血壓恢復到 ≤ grade 1 (SBP <140 mm Hg and DBP <90 mm Hg),維持相同劑量重新開始。 如果 3級高血壓再發生, 停lorlatinib 直到

副作用	嚴重度Severity	Lorlatinib 劑量調整
	以前進行更強化的治療)	恢復到 ≤ 1 級,降階劑量重新開始。 如果高血壓無法在優化的醫療管理下得到控制, 永久停用lorlatinib.

- 肺臟副作用：嚴重或危及生命的肺不良反應與lorlatinib很少發生與間質性肺疾病 (ILD) /肺炎一致，包括3級和4級事件。及時評估新的或惡化的呼吸道症狀 (例如呼吸困難, 咳嗽, 發燒) 可能是間質性肺疾病 (ILD) /肺炎。

副作用	嚴重度Severity	Lorlatinib 劑量調整
Treatment-related interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis 治療引起間質性肺疾病 (ILD) /肺炎	Any grade	馬上停用lorlatinib, 一旦發生任何等級的間質性肺疾病 (ILD) /肺炎

其他不良反應Other adverse reactions		
	Grade 1 or 2	續用lorlatinib 或降階劑量.
	Grade 3 or 4	停lorlatinib 直到症狀降至 ≤ grade 2 或基準值, 然後降階劑量重新給藥。



## 藥物交互作用

- Substrate of CYP3A4 (major); Note: Assignment of Major/Minor substrate status based on clinically relevant drug interaction potential; Induces CYP2B6 (weak), CYP2C9 (weak), CYP3A4 (moderate), P-glycoprotein/ABCB1
- 藥物交互作用：存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物交互作用數據庫以獲取更多詳細訊息。

## 臨床監測項目

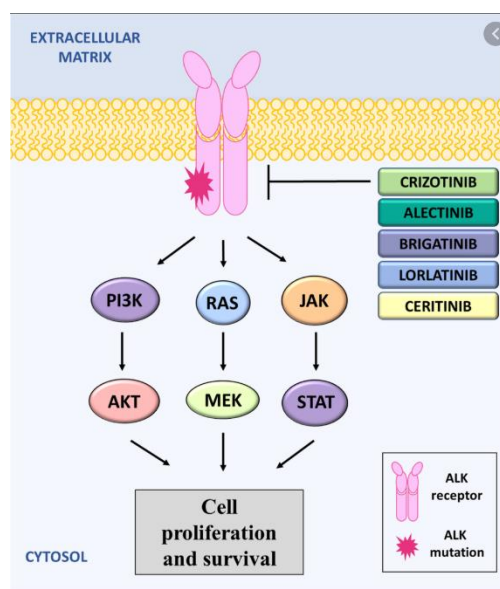
1. ALK陽性（在腫瘤標本中）。
2. 監測血清膽固醇和三酸甘油酯（在治療之前，開始治療後1個月和2個月，並在其後定期進行）
3. 肝功能LFT（如臨床需要）
4. 空腹血糖（在治療之前和之後定期進行）。
5. 評估妊娠狀況（在有懷孕女性接受治療之前）。
6. 監測心電圖（在開始接受治療之前，其後定期進行）和
7. 血壓（在開始接受lorlatinib後2週，之後至少每月一次）。
8. 監測中樞神經系統不良事件和間質性肺疾病/肺炎的症狀。
9. 監控醫囑遵從性。
10. 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有HBV感染的檢測，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

## 機轉

Lorlatinib is a reversible potent third generation tyrosine kinase inhibitor that targets ALK and ROS1; it is highly selective, overcomes known ALK resistance mutations, and penetrates the blood brain barrier (Shaw 2017).

Lorlatinib has antitumor activity against multiple mutant forms of the ALK enzyme, including some mutations detected in tumors at the time of

disease progression on crizotinib and other ALK inhibitors. Antitumor activity of lorlatinib is dose-dependent and correlates with inhibition of ALK phosphorylation. Lorlatinib also exhibits activity against TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2, and ACK.



### 藥師小叮嚀

1. 藥品可以與食物一起或空腹服用，固定時間服用。服用時要整粒吞服，不可以磨碎。
2. 如果忘記服藥，在12小時以內想起，需要補吃。如果離下次吃藥時間短於12小時，就不要補吃。
3. 間質性肺炎的症狀為持續咳嗽、呼吸困難及發燒，如有發生此情形請盡速就醫。
4. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人在用藥至停藥後3個月應採有效避孕措施並避免哺乳。
5. 副作用等級3/4級即表示該副作用需要處理(調整藥物劑量與臨床處理)或住院接受治療。
6. 臨床監測: 肝腎功能、血糖、血脂、電解質、心臟(心電圖)、胸腔X光檢查。