TDM-informatiedossier

Lorlatinib

Afname	Bewaren en opsturen
Afnamebuis K_2EDTA (paarse dop)	*Bewaren voor opsturen* -20°C
Voorbewerking Volbloed centrifugeren (10 min, 2500 g)	*Opstuurcondities* Kamertemperatuur
Minimaal volume 1.0 mL plasma	*Stabiliteit onder opstuurcondities* Minimaal 168 uur (plasma)
Afname tijd Voor de dosis	*Aanvraagformulier en adres* *Klik hier*

Bepaling	Stabiliteitsgegevens
Bepalingsmethode/validatie LC-MS/MS	Plasma: minimaal 168 dagen bij kamertemperatuur, minimaal 157 dagen bij -20°C.
Bepalingsfrequentie 1x per week	

Farmacologie	
Referentiewaarden	Dalspiegel ≥ 112 ng/mL (gebaseerd op geobserveerde gemiddelde dalspiegel) Dalspiegel ≤ 147 ng/mL (toxiciteit)

Farmacologische aspecten

Lorlatinib is een selectieve tyrosine kinase remmer (TKI) van anaplastisch lymfoomkinase (ALK) en c-ros oncogeen 1 (ROS1).(1) Het is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gevorderd of gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). De behandeling bestaat uit een continu doseerregime van 100 mg eenmaal per dag.(2)

In de registratiestudie werd geen relatie gevonden tussen de blootstelling aan lorlatinib en de effectiviteit o.b.v. objectieve *response rate* (ORR) of intracraniale ORR.(1) Wel was de blootstelling aan lorlatinib significant gecorreleerd aan (graad ≥ 3) bijwerkingen en specifiek met hypercholesterolemie (graad ≥ 3). (1,3) In een cohort van 46 patiënten met NSCLC werd een dalspiegel van 147 ng/mL vastgesteld als drempelwaarde waarboven de kans op ernstige toxiciteit groter is. Deze drempelwaarde werd vervolgens gevalideerd in een cohort van 52 patiënten. (4)

In een fase I/II studie werd een gemiddelde dalspiegel van 114.97 ng/ml gevonden in patiënten met bij aanvang van de studie CZS-metastasen en die eerder zijn behandeld met ≥ 1 ALK-remmer.(3) Wanneer gekeken werd naar alle patiënten met ten minste 1 dosis lorlatinib, werd een mediane dalspiegel van circa 112 ng/ml gevonden.(3) In het registratierapport staat verder beschreven dat de meerderheid van de gemiddelde dalspiegels van lorlatinib tussen de range 70-125 ng/ml viel.(1) Als exploratief target kan 112 ng/ml worden aangehouden, gebaseerd op de geobserveerde gemiddelde dalspiegel.

Gezien er een duidelijke blootstelling-toxiciteit relatie bestaat, wordt routinematig TDM 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. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. Lorviqua European public assessment report. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lorviqua-epar-public-assessment-report_en.pdf.

2. Farmacotherapeutisch kompas. Lorlatinib.

3. Chen J, Ruiz-Garcia A, James LP, Peltz G, Thurm H, Clancy J, *et al.* Lorlatinib Exposure-Response Analyses for Safety and Efficacy in a Phase I/II Trial to Support Benefit–Risk Assessment in Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2021 Nov;110(5):1273-1281

4. Lanser DAC, van Merendonk LN, Veerman GDM, van Beusekom S, Hoop EO, de Bruijn P, Icli A, Paats MS, Huitema ADR, van Schaik RHN, Badrising SK, Dingemans AC, Mathijssen RHJ. Brief Report: Reducing Lorlatinib-Related Adverse Events by Establishing the Optimal Exposure-Toxicity Threshold in Patients With NSCLC. J Thorac Oncol. 2026 Jul 16:104093.