

Längeres progressionsfreies Überleben mit Lorlatinib im Vergleich zu Crizotinib bei ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs

Datum: 20.12.2023

Original Titel:

Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study

Kurz & fundiert

- Phase-III-Studie: Erstlinienbehandlung mit Lorlatinib versus Crizotinib bei fortgeschrittenem, ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs
- Aktualisierte Analyse nach drei Jahren: Höhere progressionsfreie Überlebensrate mit Lorlatinib im Vergleich zu Crizotinib
- Geringeres Risiko für intrakranielle Progression mit Lorlatinib

MedWiss – In einer aktualisierten Analyse einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Lorlatinib mit Crizotinib bei fortgeschrittenem, ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs verglichen. Nach drei Jahren Nachbeobachtungszeit wurde mit Lorlatinib ein höhere progressionsfreie Überlebensrate erreicht als mit Crizotinib. Die Behandlung mit Lorlatinib war zudem mit einem geringeren Risiko für intrakranielle Progression assoziiert. Es wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse festgestellt.

Bei 3 – 7 % der Fälle von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs liegt eine Mutation des ALK-Gens vor, welches für die anaplastische Lymphom-Kinase (ALK) kodiert. Eine mutationsbedingt veränderte Form dieses Enzyms kann die Entstehung von Krebs begünstigen und erhöht das Risiko einer Krebserkrankung bei Betroffenen daher deutlich. Seit Januar 2022 ist mit dem ALK-Inhibitor Lorlatinib eine neue zielgerichtete Therapie für ALK-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkrebs zugelassen.

In einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Lorlatinib mit Crizotinib, einem älteren ALK-Inhibitor, als Erstlinienbehandlung verglichen. Für die Studie wurden 296 Patienten randomisiert 1:1 aufgeteilt und erhielten in 28 Tageszyklen entweder Lorlatinib (100 mg täglich) oder Crizotinib (250 mg zweimal täglich).

Phase-III-Studie mit 296 Lungenkrebs-Patienten

Nach einer Nachbeobachtungszeit von drei Jahren zeigte die Studie ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit Lorlatinib im Vergleich zu Crizotinib.

- Progressionsfreies Überleben:

- Lorlatinib: 36,7 Monate; Interquartilsabstand, IQR: 31,3 - 41,9
- Crizotinib: 29,3 Monate; IQR: 10,8 - 35,0
- Progressionsfreie Überlebensrate:
 - Lorlatinib: 64 %; 95 % Konfidenzintervall, KI: 55 - 71 %
 - Crizotinib: 19 %; 95 % KI: 12 - 27 %

Längeres progressionsfreies Überleben mit Lorlatinib vs. Crizotinib

Die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Progression war sowohl bei Patienten, die zu Beginn der Studie keine Hirnmetastasen hatten, als auch bei Patienten mit Hirnmetastasen mit Lorlatinib signifikant geringer als mit Crizotinib. Bei Patienten ohne Hirnmetastasen kam es in der Lorlatinib-Gruppe nur bei einem Patienten (1 %) zu einer intrakraniellen Progression und bei 5 Patienten (25 %) in der Crizotinib-Gruppe.

- Intrakranielle Progression mit Hirnmetastasen mit Lorlatinib vs. Crizotinib: Hazard Ratio, HR: 0,10; 95 % KI: 0,04 - 0,27
- Intrakranielle Progression ohne Hirnmetastasen mit Lorlatinib vs. Crizotinib: HR: 0,02; 95 % KI: 0,002 - 0,14

Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 - 4 traten bei 113 Patienten (76 %) mit Lorlatinib und bei 81 Patienten (57 %) mit Crizotinib auf. Unerwünschte Ereignisse führten bei 11 (7 %) Patienten in der Lorlatinib-Gruppe und bei 14 (10 %) Patienten in der Crizotinib-Gruppe zum Abbruch der Behandlung.

Wahrscheinlichkeit für intrakranielle Progression mit Lorlatinib geringer

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Studie den dauerhaften Vorteil von Lorlatinib gegenüber Crizotinib bei Patienten mit behandlungsnaivem, ALK-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs zeige und den Einsatz von Lorlatinib als Erstlinientherapie bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen unterstütze.

Referenzen:

Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, Goto Y, Kim DW, Wu YL, Jassem J, López FL, Soo RA, Shaw AT, Polli A, Messina R, Iadeluca L, Toffalorio F, Felip E. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med.* 2023 Apr;11(4):354-366. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00437-4 . Epub 2022 Dec 16. PMID: 36535300 .