

## Sicherheit der 1L-Lorlatinib-Behandlung in ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC (CROWN 5-Jahres-Analyse): AEs<sup>a</sup>, die bei >25 % der Patienten auftraten<sup>1</sup>

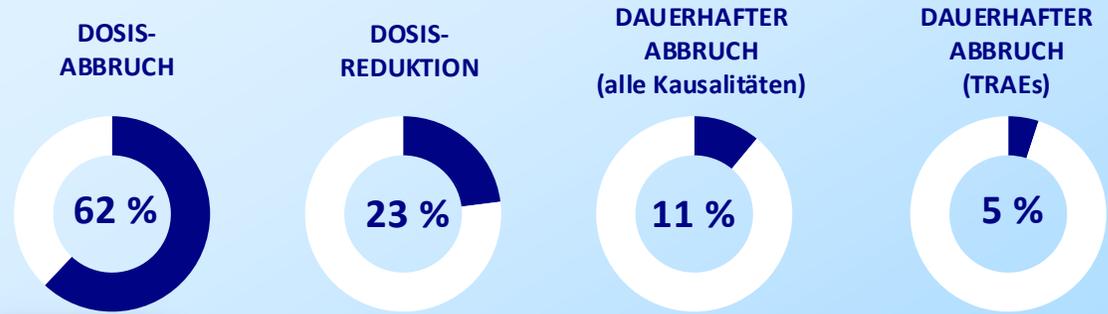
-  Hypercholesterinämie  
Hypertriglyzeridämie
-  Gewichtszunahme
-  kognitive Auswirkungen
-  Ödeme
-  Fatigue
-  Bluthochdruck
-  periphere Neuropathie
-  Arthralgie

AEs jeglicher Kausalität bei ≥ 10 % der Patienten in allen Behandlungsgruppen

CROWN Studiendesign

<sup>a</sup> alle Kausalitäten.

## CROWN 5-Jahres-Analyse: Dosisanpassungen aufgrund von AEs in Lorlatinib-behandelten Patienten (n = 149)<sup>2</sup>



Die Mehrzahl der AE-bedingten Abbrüche waren vorübergehend; generell waren AEs durch Dosisanpassungen oder/und durch Therapie mit begleitender Standardmedikation handhabbar<sup>2,3</sup>

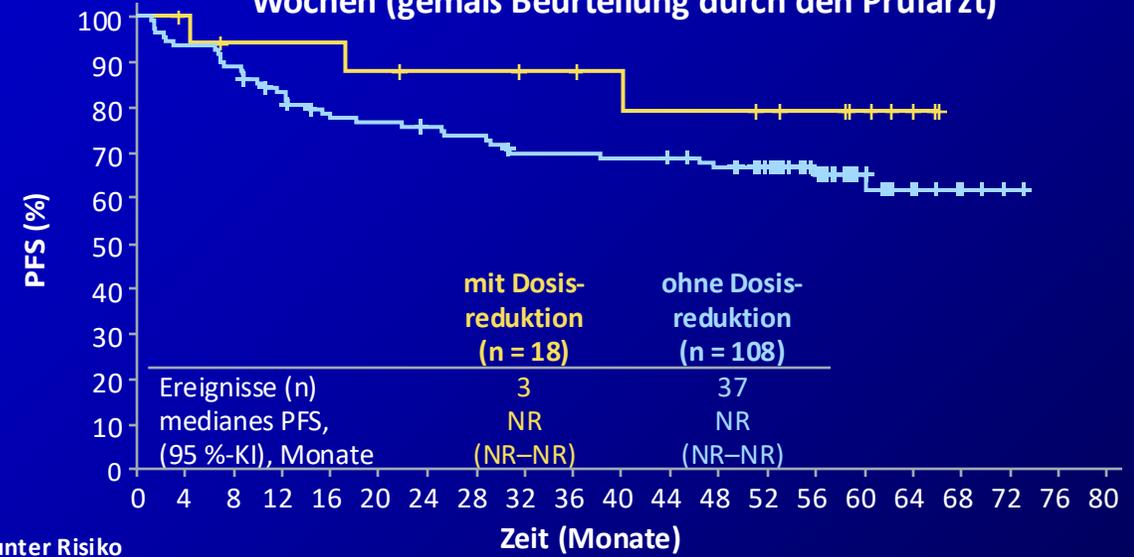
-  Disclaimer
-  Abkürzungen
-  Referenzen

## CROWN 5-Jahres-Analyse: Auswirkungen der Dosisreduktion auf die Wirksamkeit von Lorlatinib<sup>2</sup>

Die Lorlatinib-Dosisreduktion schien keine Auswirkungen auf das mediane PFS oder die Zeit bis zur IC-Progression zu haben<sup>2</sup>



### PFS nach der ersten Lorlatinib-Dosisreduktion innerhalb von 16 Wochen (gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt)



Patienten unter Risiko	Zeit (Monate)																				
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80
mit Dosisreduktion	18	17	15	15	15	14	12	12	11	11	10	9	9	8	7	5	3	0	0	0	-
ohne Dosisreduktion	108	101	96	88	81	79	77	75	70	70	69	68	65	59	38	21	11	4	1	0	-

5-Jahres-Daten der Zeit bis zur IC-Progression



Die Dosisreduktion kann eine wirksame Strategie zur Abschwächung der Toxizität sein, ohne die systemische- oder die IC-Wirksamkeit zu beeinträchtigen<sup>2</sup>

## Lorlatinib: Dosierung und Anwendung<sup>4</sup>

100 mg

Empfohlene Dosis: **100 mg oral einmal täglich**, mit oder ohne Nahrung, solange der Patient einen klinischen Nutzen hat und AEs handhabbar sind



**Tabletten im Ganzen schlucken**, nicht zerkauen, zerdrücken oder teilen, nicht einnehmen wenn Tabletten zerbrochen, gesprungen oder anderweitig beschädigt sind



Lorlatinib jeden Tag **zur gleichen Zeit einnehmen**<sup>a</sup>

1X  
per day

Patienten **sollten nicht 2 Dosen** zurzeit einnehmen um eine verpasste Dosis nachzuholen

## Lorlatinib Dosisanpassungen<sup>4</sup>

Empfohlene Dosis

LLN 100

100 mg

oral einmal täglich

Erste Dosis-Reduktion

25 LLN 25 LLN 25 LLN

75 mg

oral einmal täglich

Zweite Dosis-Reduktion

25 LLN 25 LLN

50 mg

oral einmal täglich

Setzen Sie Lorlatinib dauerhaft ab, wenn Patienten 50 mg oral einmal täglich nicht vertragen



Disclaimer



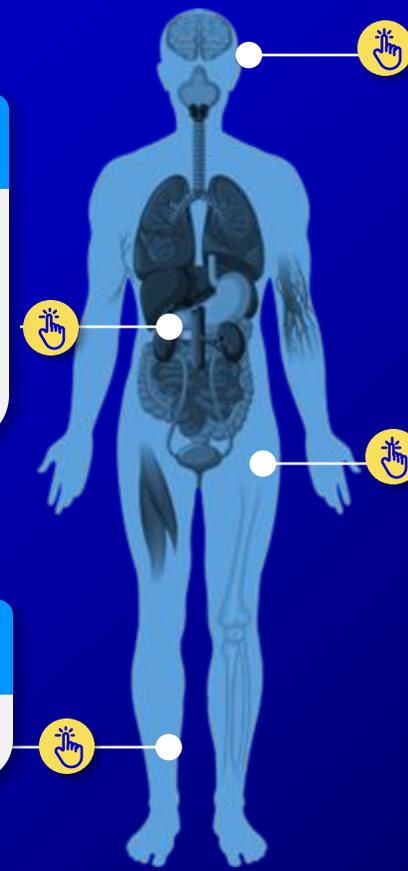
Abkürzungen



Referenzen

## Therapiemanagement bei ausgewählten Lorlatinib-assoziierten AEs<sup>4,5</sup>

HYPERLIPIDÄMIE	
<b>Hypercholesterinämie</b>	
Alle Grade	72%
Grad 3–4	21%
<b>Hypertriglyzeridämie</b>	
Alle Grade	66%
Grad 3–4	25%



ZNS-AUSWIRKUNGEN	
<b>Kognitive Auswirkungen</b>	
Alle Grade	28%
Grad 3–4	3%
<b>Auswirkung auf Stimmung</b>	
Alle Grade	21%
Grad 3–4	1%
<b>Auswirkung auf Sprache</b>	
Alle Grade	6%
Grad 3–4	<1%

ÖDEME	
Alle grade	57%
Grad 3–4	4%

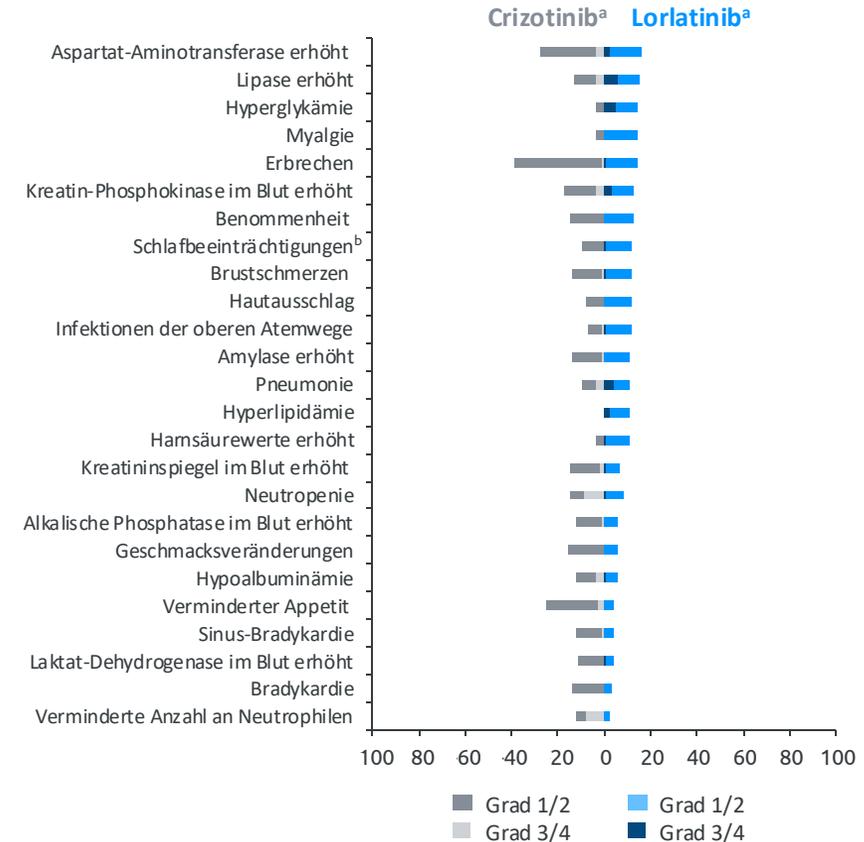
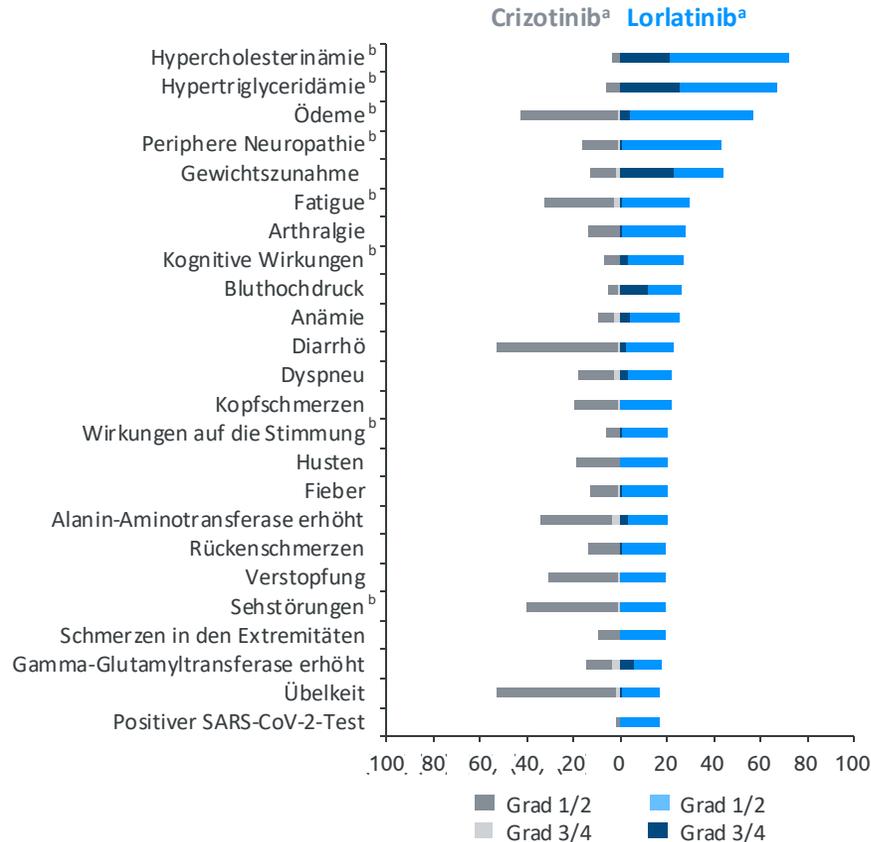
GEWICHTSZUNAHME	
Alle Grade	44%
Grad 3–4	23%



AEs mit Lorlatinib sind weitgehend mit Dosisanpassungen und begleitenden Therapien handhabbar<sup>2,3</sup>

<sup>a</sup> Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte sie eingenommen werden, sobald der Patient sich daran erinnert, es sei denn, es ist <4 Stunden vor der nächsten Dosis, in diesem Fall sollte der Patient die vergessene Dosis nicht einnehmen.

# CROWN 5-Jahres-Follow-Up: AEs aller Kausalitäten, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in allen Behandlungsgruppen auftraten<sup>1</sup>



<sup>a</sup> Für jedes gelistete Ereignis stellt der angegebene kombinierte Prozentsatz die Häufigkeit von AEs jeglichen Grades dar.

<sup>b</sup> Diese Kategorie umfasste eine Gruppe von AEs, die ähnliche klinische Symptome oder Syndrome darstellen können.

AE: Nebenwirkung.

# Was ist die CROWN-Studie?<sup>6-8</sup>



## HAUPT-EINSCHLUSSKRITERIEN

- Stadium IIIB/IV ALK-positives NSCLC identifiziert durch VENTANA ALK (D5F3) CDx
- Keine vorhergehende systemische Behandlung für eine metastasierte Erkrankung
- ECOG PS 0-2
- Asymptomatische ZNS-Metastasen (behandelt oder unbehandelt) waren erlaubt
- $\geq 1$  extrakranielle messbare Ziel-Läsion (RECIST v1.1), die keine vorhergehende Bestrahlung benötigte
- Patienten mit schweren akuten oder chronischen psychiatrischen Beschwerden waren ausgeschlossen<sup>a</sup>

n = 296

1:1  
RANDOMISIERUNG

**Lorlatinib**  
100 mg QD  
(n = 149)

### Stratifizierung

- Vorhandensein von Hirnmetastasen (ja vs. nein)
- Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch)

**Crizotinib**  
250 mg BID  
(n = 147)

Die Behandlung wurde bis zur Progression, Tod, Rücknahme der Einwilligung oder einer nicht-akzeptablen Toxizität fortgesetzt

## PRIMÄRER ENDPUNKT

- PFS<sup>b</sup> gemäß BICR

## WICHTIGE SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

- PFS (beurteilt durch Prüfarzt), ORR gemäß BICR und Prüfarzt, IC-ORR, DOR und IC-DOR gemäß BICR, IC-TTP gemäß BICR, OS
- Sicherheit (z. B. AEs und Änderungen der Laborwerte)
- QoL

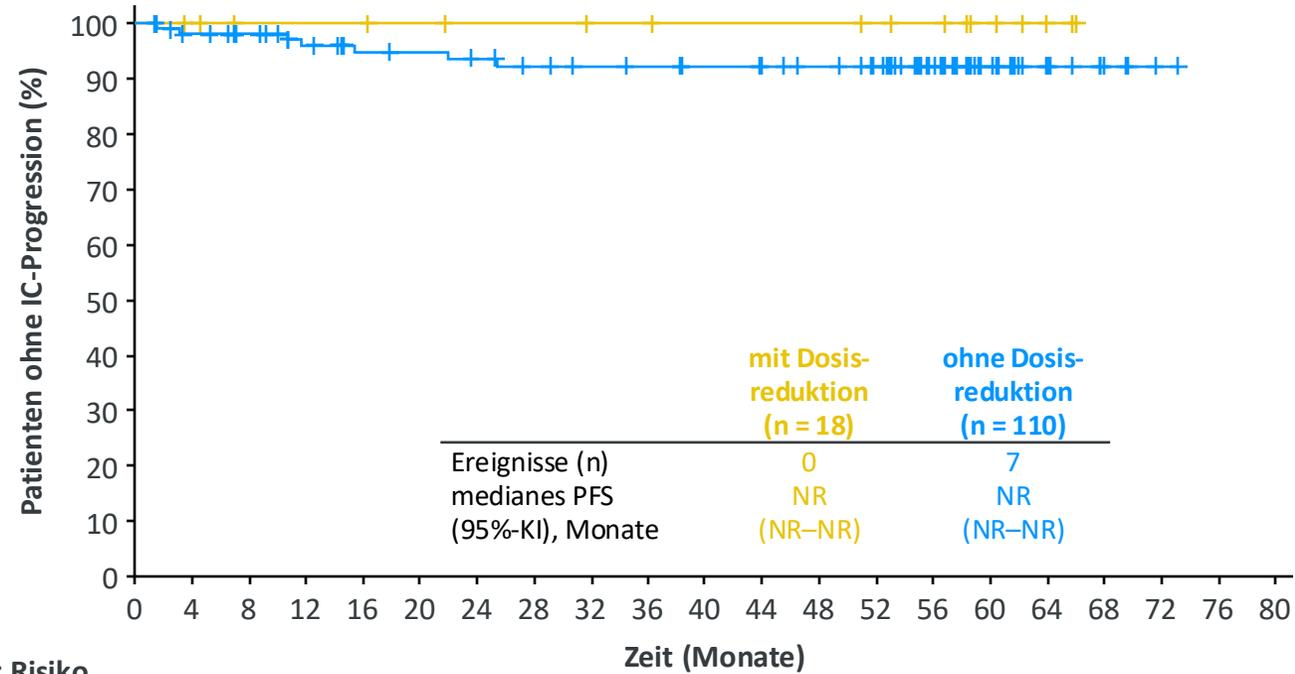
Ein Crossover zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt

<sup>a</sup> Einschließlich kürzlicher (innerhalb des letzten Jahres) oder aktueller suizidaler Absicht oder suizidalen Verhaltens.

<sup>b</sup> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur RECIST-definierten Progression oder Tod aus jeglichem Grund.

AE: Nebenwirkung; ALK: anaplastische Lymphomkinase; BICR: Blinded Independent Central Review; BID: zweimal täglich; DOR: Ansprechdauer; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; IC: intrakraniell; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; QD: einmal täglich; QoL: Lebensqualität; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTP: Zeit bis zur Tumorprogression; ZNS: Zentralnervensystem.  
ClinicalTrials.gov-Nummer: NCT03052608 (Studie B7461006)

# CROWN 5-Jahres-Analyse: Zeit bis zur IC-Progression, gemäß Beurteilung durch Prüfarzt, in Patienten mit oder ohne erste Lorlatinib-Dosisreduktion innerhalb von 16 Wochen<sup>2</sup>



Patienten unter Risiko																						
—	mit Dosisreduktion	18	17	15	15	15	14	12	12	11	11	10	10	10	9	8	5	3	0	0	0	-
—	ohne Dosisreduktion	110	102	97	90	83	82	80	77	75	73	71	69	67	63	42	24	11	5	1	0	-

Daten-Cutoff: 31. Oktober 2023.

IC: intrakraniell; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben.



## Zu Beginn

## Nach Erholung

Grad 2 oder 3

Grad 4

von Grad 2 oder 3  
bis Grad 1

Grad 4

Lorlatinib-Dosierung aussetzen

Lorlatinib dauerhaft absetzen

Wiederaufnahme von Lorlatinib  
mit einer reduzierten Dosis<sup>b</sup>

N/A  
(dauerhafter Abbruch zu Beginn)

In CROWN, waren  
**56 %** der ZNS-AEs  
**vorübergehend**<sup>9</sup>

**33 %** der ZNS-AEs klangen  
**ohne Intervention** ab<sup>9</sup>

**23 %** der ZNS-AEs klangen  
**mit Intervention** ab<sup>a,9</sup>

### Proaktive Beratung zu ZNS-Nebenwirkungen:



Auf Veränderungen der Sprache, der Stimmung und andere ZNS-AEs achten



Vorbereitung auf Auswirkungen auf die alltäglichen Aktivitäten (z. B. Erinnerungen setzen)



Benachrichtigung des Anbieters, wenn sich die kognitiven Fähigkeiten verändern

<sup>a</sup> Die Interventionen umfassten die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, Dosisreduzierungen und/oder Dosisunterbrechungen.

<sup>b</sup> Die empfohlenen Dosisreduktionen sind Lorlatinib 75 mg PO QD für die erste Dosisreduktion und Lorlatinib 50 mg PO QD für die zweite Dosisreduktion.

Setzen Sie Lorlatinib bei Patienten, die 50 mg PO QD nicht vertragen, dauerhaft ab.

AE: Nebenwirkung; ZNS: Zentralnervensystem; N/A: nicht zutreffend; PO: oral; QD: einmal täglich.



## Zu Beginn

### Grad 1 oder 2

Lipidsenkende Therapie einleiten oder anpassen

### Grad 3

Lipidsenkende Therapie einleiten oder Dosis der bestehenden Therapie erhöhen oder auf andere lipidsenkende Therapie umstellen

### Grad 4

Aussetzen von Lorlatinib bis zum Abklingen der Hyperlipidämie auf milden bis moderaten Schweregrad

Fortsetzen der Lorlatinib-Behandlung bei gleicher Dosis und ohne Unterbrechung

- Überwachung des Serumcholesterins und der Triglyceride vor Beginn der Behandlung mit Lorlatinib<sup>4</sup>
- Überwachung der Lipide 2, 4 und 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Lorlatinib und danach in regelmäßigen Abständen<sup>4</sup>

Statine<sup>a</sup> zur Behandlung der Lorlatinib-assoziierten Hyperlipidämien<sup>5,10</sup>:



**Pitavastatin**

2 mg PO QD



oder  
**Pravastatin**

40 mg PO QD



oder  
**Rosuvastatin**

5–10 mg PO QD  
(Therapie moderater Intensität)  
20–40 mg PO QD  
(Therapie hoher Intensität)

## Nach Erholung

### Grad 1 oder 2

N/A (keine Änderung der Startdosis)

### Grad 3

### von Grad 4 bis Grad ≤3 oder Baseline

Wiederaufnahme derselben Lorlatinib-Dosis bei maximierter lipidsenkender Therapie

Wiederauftretende Hyperlipidämie trotz maximaler lipidsenkender Therapie

Lorlatinib-Reduktion um eine Dosisstufe (25 mg)<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Pitavastatin, Pravastatin oder Rosuvastatin sollten zunächst aufgrund ihrer geringen Beteiligung an spezifischen CYP450-Enzymen, die mit Lorlatinib interagieren können, in Betracht gezogen werden.

<sup>b</sup> Die empfohlenen Dosisreduktionen sind: Lorlatinib 75 mg PO QD für die erste Dosisreduktion und Lorlatinib 50 mg PO QD für die zweite Dosisreduktion.

Setzen Sie Lorlatinib bei Patienten, die 50 mg PO QD nicht vertragen, dauerhaft ab.<sup>4</sup>

N/A: nicht zutreffend; PO: oral; QD: einmal täglich.



## Zu Beginn

## Nach Erholung

### Grad 1 oder 2

### Grad 3

### Grad 1 oder 2

### von Grad 3 bis Grad $\leq 2$ oder Baseline

Fortsetzen der Lorlatinib-Behandlung bei gleicher oder reduzierter Dosis<sup>a</sup>

Aussetzen von Lorlatinib

N/A (Entscheidung gemäß Startdosis)

Nach Abklingen der Symptome auf Grad  $\leq 2$  oder Baseline

Strategien zur Gewichtskontrolle umfassen:



Ernährungsberatung



Sport, körperliche Aktivität



Diätberatung durch Diätassistenten

Wiederaufnahme von Lorlatinib, reduziert um eine Dosisstufe (25 mg)<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Die empfohlenen Dosisreduktionen sind Lorlatinib 75 mg PO QD für die erste Dosisreduktion und Lorlatinib 50 mg PO QD für die zweite Dosisreduktion. Setzen Sie Lorlatinib bei Patienten, die 50 mg PO QD nicht vertragen, dauerhaft ab.<sup>4</sup>

<sup>b</sup> Wenn es nicht als Sicherheitsrisiko für den Patienten angesehen wird.

N/A: nicht zutreffend; PO: oral; QD: einmal täglich.



## Zu Beginn

## Nach Erholung

### Grad 1 oder 2

### Grad 3

### Grad 1 oder 2

### von Grad 3 bis Grad ≤2 oder Baseline

Fortsetzen der Lorlatinib-Behandlung bei gleicher oder reduzierter Dosis<sup>a</sup>

Aussetzen von Lorlatinib

N/A (Entscheidung gemäß Startdosis)

Nach Abklingen der Symptome auf Grad ≤2 oder Baseline

### Therapie von Ödemen<sup>b</sup>:

#### Ödeme (niedrige Grade)

- Kompressionsstrümpfe
- Beine hochlagern
- Anpassungen im Lebensstil (Sport, Salz reduzieren)
- Diuretika (üblicherweise Furosemid)



#### Bei Furosemid-Monotherapie-refraktären Ödemen

- Gabe von Spironolacton

Wiederaufnahme von Lorlatinib, reduziert um eine Dosisstufe (25 mg)<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Die empfohlenen Dosisreduktionen sind Lorlatinib 75 mg PO QD für die erste Dosisreduktion und Lorlatinib 50 mg PO QD für die zweite Dosisreduktion.

Setzen Sie Lorlatinib bei Patienten, die 50 mg PO QD nicht vertragen, dauerhaft ab.<sup>4</sup>

<sup>b</sup> Basierend auf der Phase-I/II-Sicherheitsanalyse.

<sup>c</sup> Wenn kein Sicherheitsrisiko für den Patienten besteht.

N/A: nicht zutreffend; PO: oral; QD: einmal täglich.



*Die in diesem Dokument enthaltenen Informationen stellen keine medizinische Beratung dar und sind nicht dazu bestimmt, das unabhängige medizinische Urteil eines Arztes über die Behandlung einzelner Patienten zu ersetzen.*

*Dies ist keine vollständige Liste der unerwünschten Ereignisse; weitere Informationen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [LORVIQUA® \(lorlatinib\) Summary of Product Characteristics](#).*

## Abkürzungen



1L: Erstlinie

AE: Nebenwirkung

KI: Konfidenzintervall

ZNS: Zentralnervensystem

IC: intrakraniell

NR: nicht erreicht

PFS: progressionsfreies Überleben

TRAE: behandlungsassoziierte Nebenwirkung

## Referenzen



1. Solomon BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2024. Supplementary Appendix. doi:10.1200/JCO.24.00581.
2. Solomon BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2024. doi:10.1200/JCO.24.00581.
3. Solomon BJ, et al. *Lancet Respir Med*. 2023;11:354–366.
4. Lorviqua® Summary of Product Characteristics. Pfizer; 2024.
5. Bauer TM, et al. *Oncologist*. 2019;24:1103–1110.
6. Shaw AT, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:2018–2029.
7. Solomon B, et al. Lorlatinib vs. Crizotinib in the First-line Treatment of Patients with Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the Phase 3 CROWN Study. ESMO September 2020.
8. Protocol supplement to Shaw AT, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:2018–2029.
9. Solomon BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40:3593–3602.
10. Reed M, et al. *Adv Ther*. 2020;37:3019–3030.



*The information contained in this document does not constitute medical advice and is not intended to replace an HCP's independent medical judgement regarding the treatment of individual patients.*

*This is not a comprehensive list of adverse events; please refer to the [LORVIQUA<sup>®</sup> \(lorlatinib\) Summary of Product Characteristics](#) for more information.*

## Abbreviations



AE, adverse event

CI, confidence interval

CNS, central nervous system

IC, intracranial

NR, not reached

PFS, progression-free survival

TRAE, treatment-related adverse event

## References



1. Solomon BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2024. Supplementary Appendix. doi:10.1200/JCO.24.00581.
2. Solomon BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2024. doi:10.1200/JCO.24.00581.
3. Solomon BJ, et al. *Lancet Respir Med*. 2023;11:354–366.
4. Lorviqua® Summary of Product Characteristics. Pfizer; 2024.
5. Bauer TM, et al. *Oncologist*. 2019;24:1103–1110.
6. Shaw AT, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:2018–2029.
7. Solomon B, et al. Lorlatinib vs. Crizotinib in the First-line Treatment of Patients with Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the Phase 3 CROWN Study. ESMO September 2020.
8. Protocol supplement to Shaw AT, et al. *N Engl J Med*. 2020;383:2018–2029.
9. Solomon BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40:3593–3602.
10. Reed M, et al. *Adv Ther*. 2020;37:3019–3030.