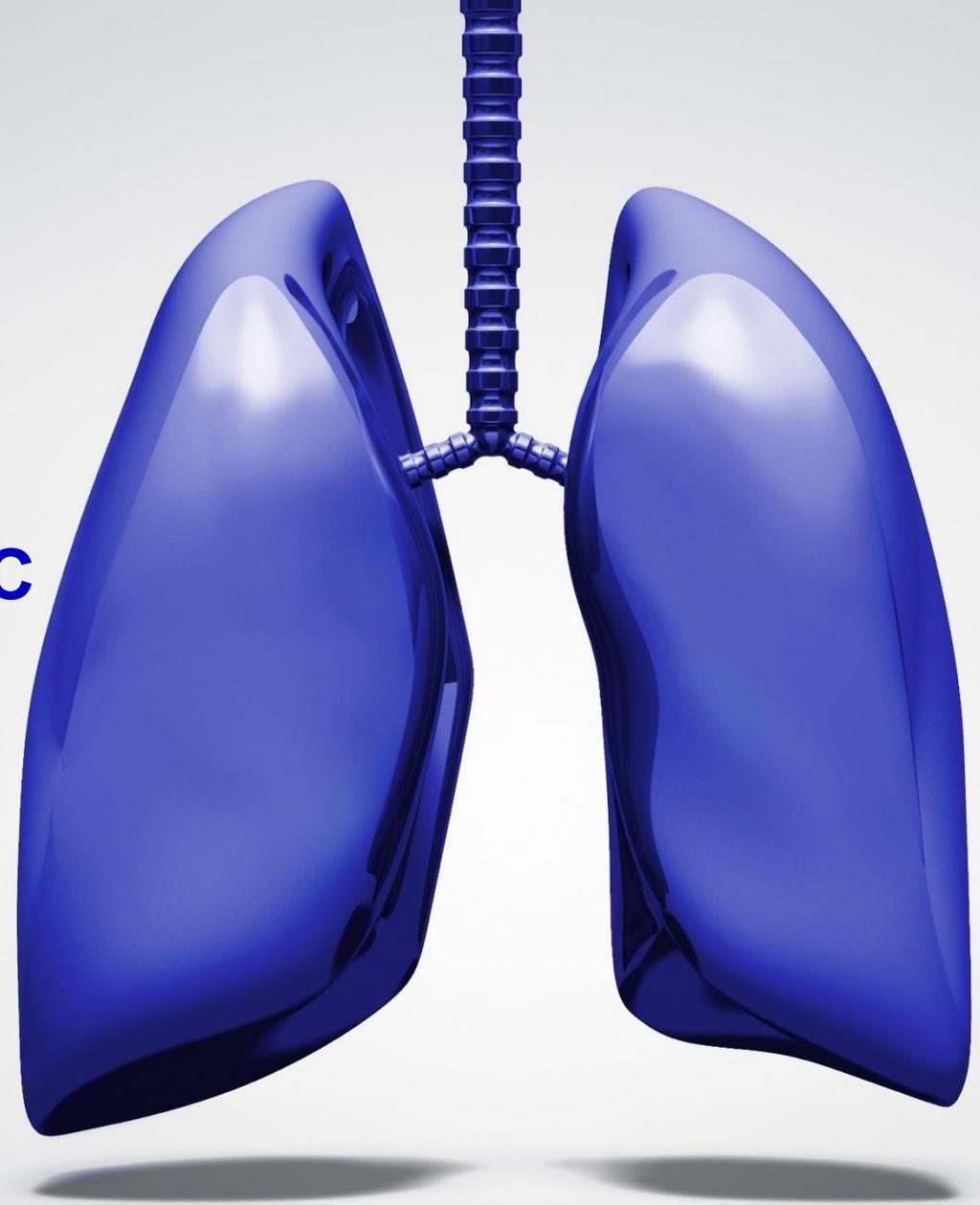


Medical Slide Kit Lorlatinib – Therapielandschaft 1L ALK+ NSCLC

April 2025

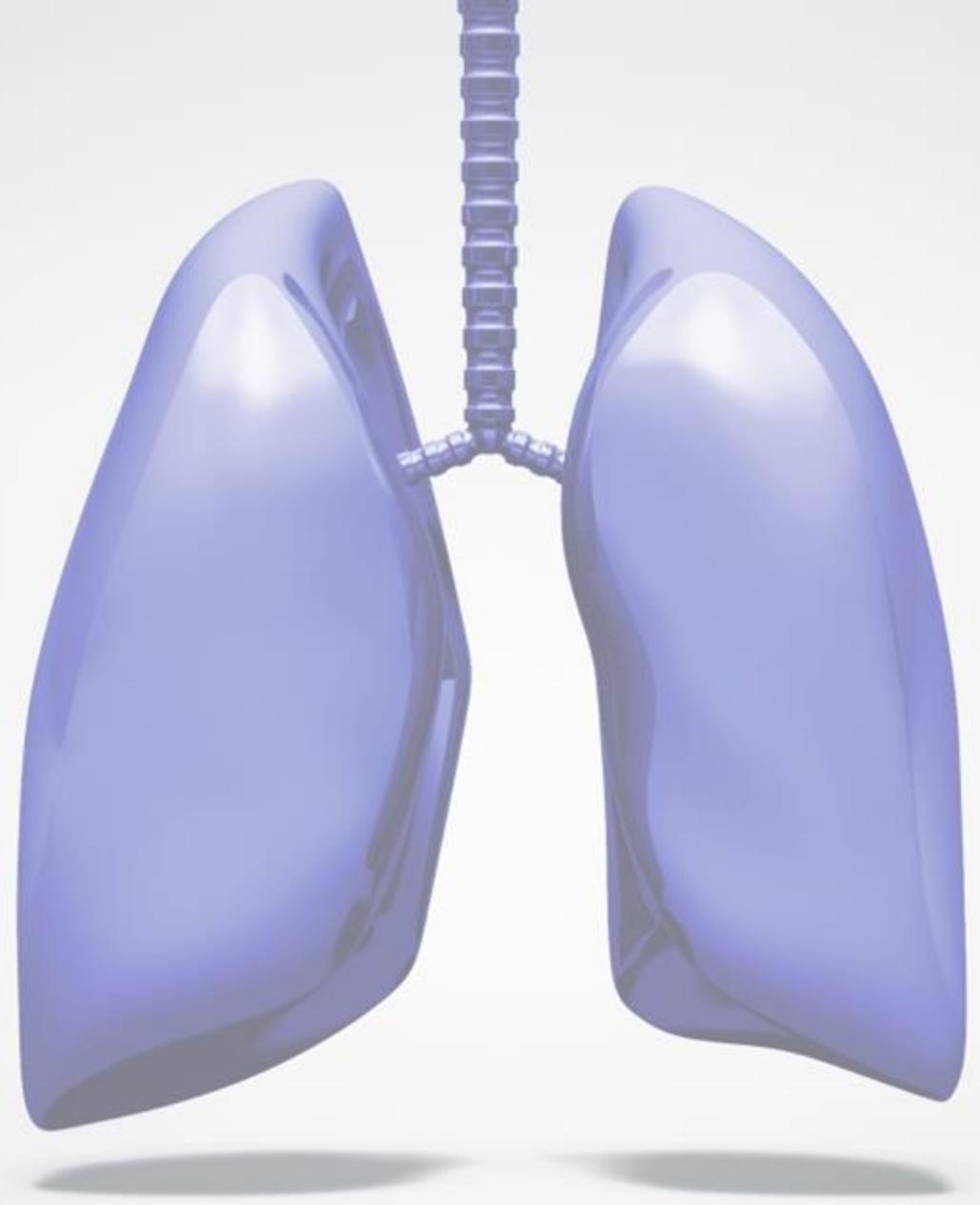
EM-DEU-lor-0114



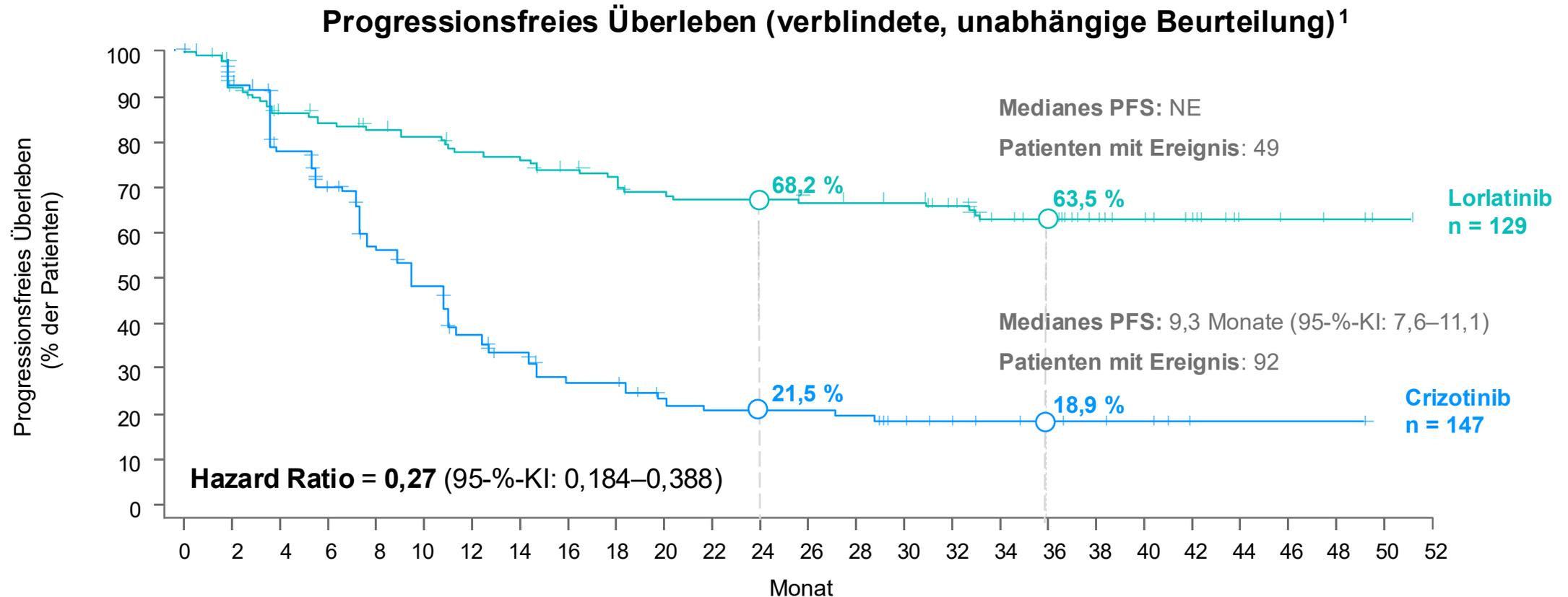
Inhalt

1. ALK-Inhibitoren 1L – Wirksamkeit systemisch
2. ALK-Inhibitoren 1L – Wirksamkeit intrakraniell
3. Metaanalysen ALK+ NSCLC Erstlinie
4. Die Bedeutung einer hohen intrakraniellen Wirksamkeit

ALK-Inhibitoren 1L – Wirksamkeit systemisch



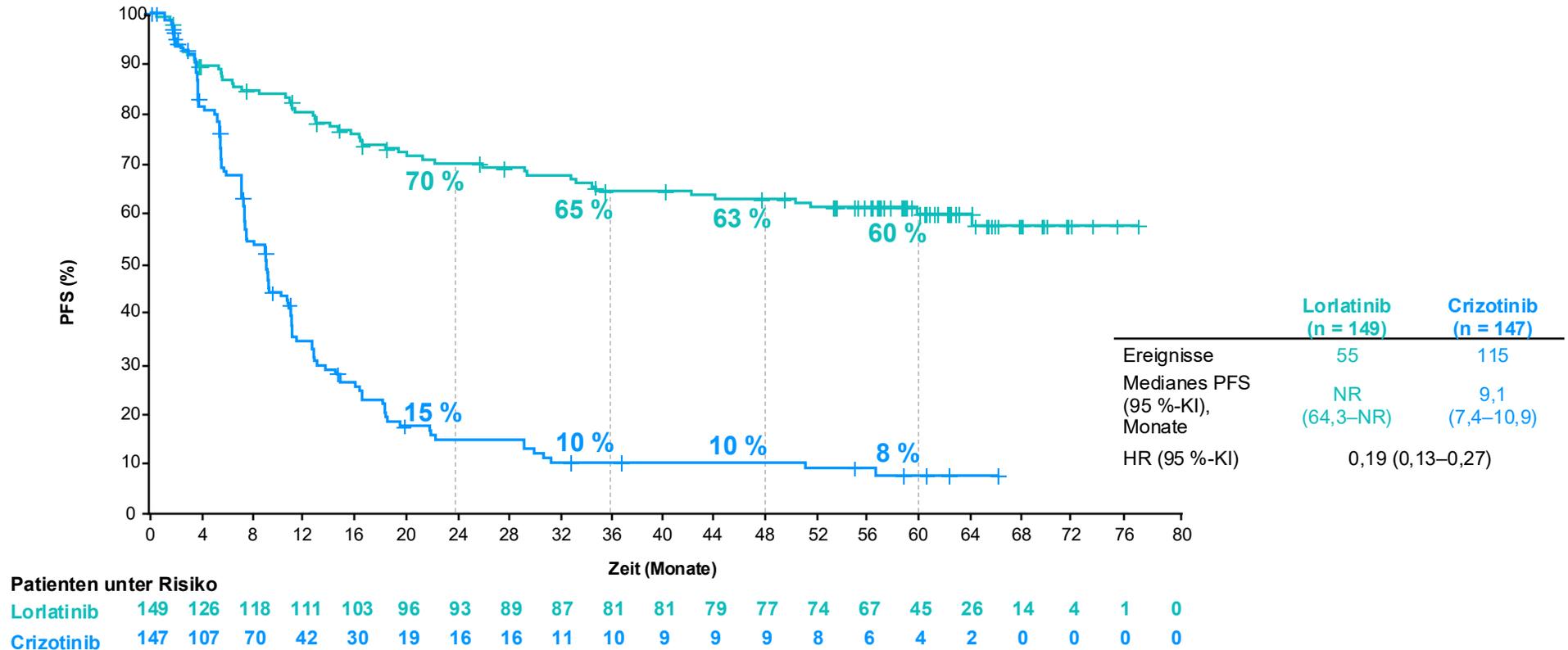
In der CROWN Studie lag die 36-Monats-PFS-Rate unter Lorlatinib bei 63,5 % (bei medianem Follow-Up von 36,7 Monaten)



Patienten unter Risiko

Lorlatinib	149	133	122	118	114	111	105	104	98	95	90	88	88	86	85	83	72	55	50	34	31	23	15	7	4	2	0
Crizotinib	147	126	100	85	64	54	40	33	26	25	19	17	17	16	11	9	7	6	5	4	2	1	1	1	1	0	0

CROWN: 5-Jahres-PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (ITT-Population)



Nach 5 Jahren Follow-Up wurde das mediane progressionsfreie Überleben unter Lorlatinib-Behandlung nicht erreicht; die PFS-Rate gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt betrug 60 %. Dieser über 5 Jahre andauernde PFS-Vorteil ist bis heute das längste PFS bei einem fortgeschrittenen NSCLC

Datenschluss: 31. Oktober 2023.

Eine **Limitation** dieser Studie ist, dass diese aktualisierte 5-Jahres-Analyse, obwohl sie ein wichtiges zusätzliches Follow-Up darstellt, nicht präspezifiziert war. Daher sind die präsentierten Ergebnisse deskriptiv und exploratorisch und formelle statistische Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen sind nicht verfügbar.

Mediane Behandlungsdauer: Lorlatinib: 57,0 Monate; Crizotinib: 9,6 Monate.

Mediane Dauer des Follow-Up für PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt: Lorlatinib: 60,2 Monate; Crizotinib: 55,1 Monate.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NR: Nicht erreicht; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PFS: Progressionsfreies Überleben.

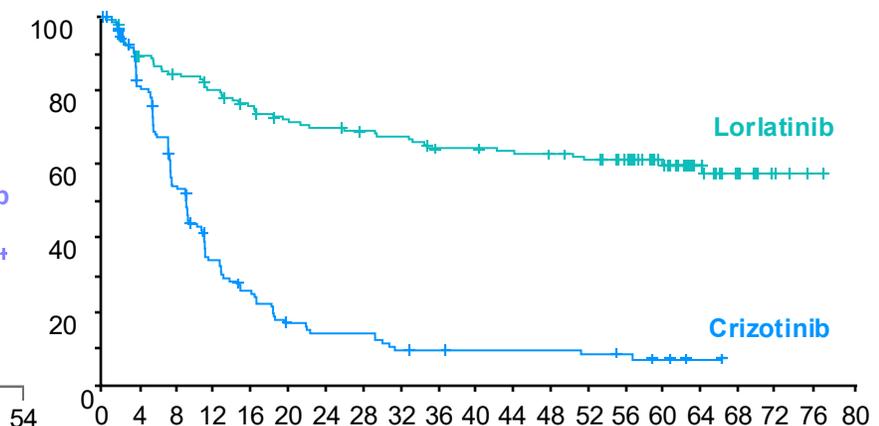
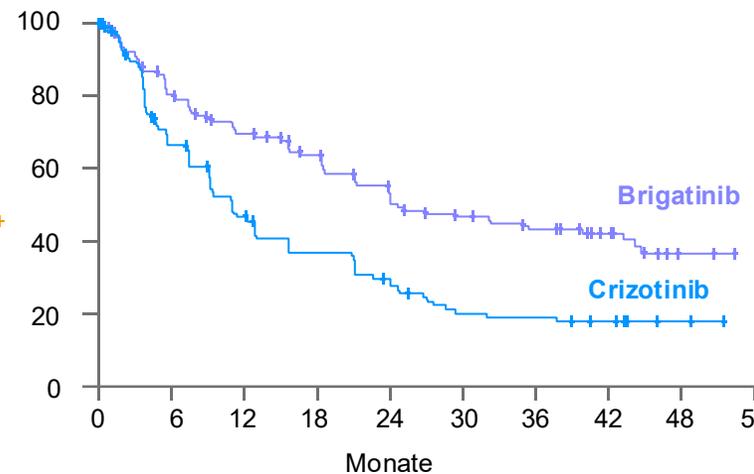
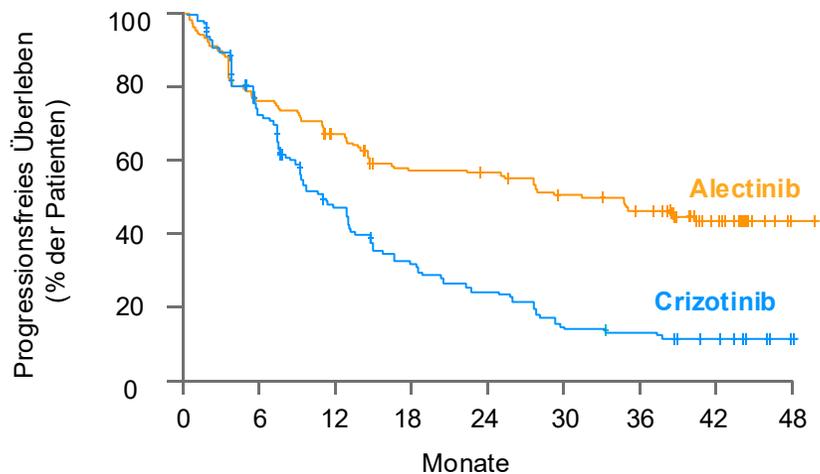
Solomon BJ, et al. J Clin Oncol. 2024. doi:10.1200/JCO.24.00581.

In Langzeit-Daten zum PFS unter Next-Generation ALK TKIs zeigt Lorlatinib die numerisch niedrigste Hazard Ratio[#]

ALEX: Alectinib vs Crizotinib ¹⁻³		
Medianes Follow-up: 37,8 Monate		
Finale Analyse	Alectinib (n = 152)	Crizotinib (n = 151)
PFS (INV), Monate	34,8	10,9
HR (95%-KI)	0,43 (0,32–0,58)	
PFS (IRC), Monate	25,7*	10,4*
HR (95%-KI)	0,50 (0,36–0,70)*	

ALTA-1L: Brigatinib vs Crizotinib ⁴⁻⁶		
Medianes Follow-up: 40,4 Monate		
Finale Analyse	Brigatinib (n = 137)	Crizotinib (n = 138)
PFS (INV), Monate	30,8	9,2
HR (95%-KI)	0,43 (0,31–0,58)	
PFS (IRC), Monate	24,0	11,1
HR (95%-KI)	0,48 (0,35–0,66)	

CROWN: Lorlatinib vs Crizotinib ⁷		
Medianes follow-up: 60,2/55,1 Monate		
Post-hoc-Analyse	Lorlatinib (n = 149)	Crizotinib (n = 147)
PFS (INV), Monate	NE	9,1
HR (95%-KI)	0,19 (0,131–0,274)	
PFS (IRC), Monate	NA	NA
HR (95%-KI)	NA	

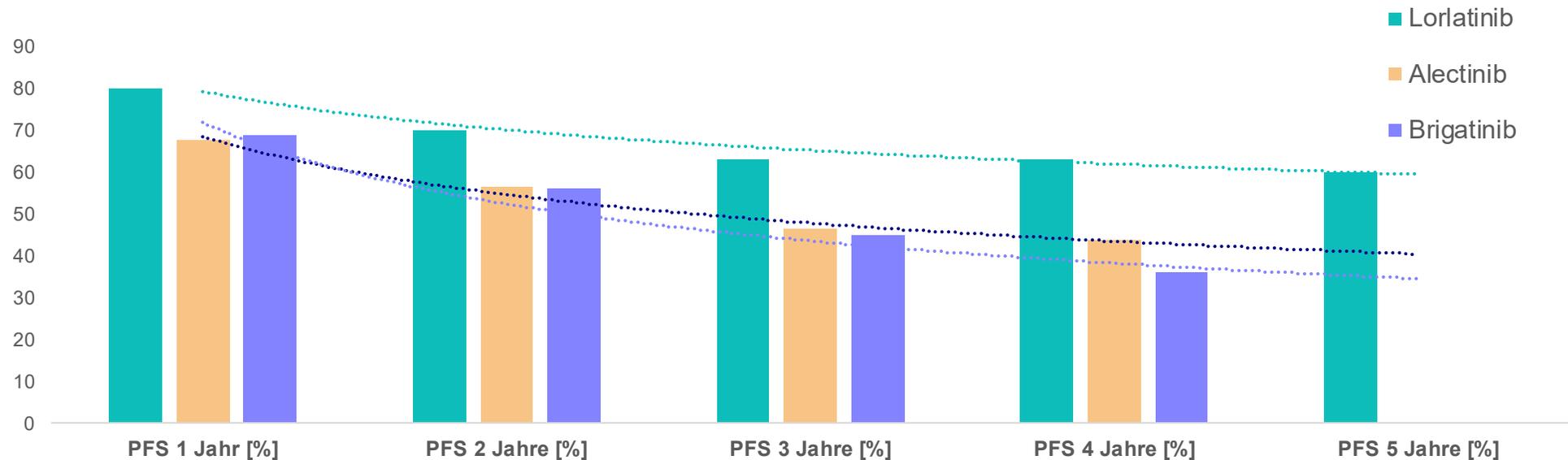


Primärer Endpunkt fett; Grafik zeigt jeweils den primären Endpunkt.

[#]Follow-up 18,6 Monate. „Cross-Trial“ Vergleiche weisen deutliche Limitationen auf und sind nicht zulässig. Hier handelt es sich lediglich um zusammenfassende Darstellungen der publizierten Daten, nicht um einen direkten Vergleich.

1. Peters S et al. N Engl J Med. 2017;377(9): 829-838. 2. Camidge DR et al. J Thorac Oncol. 2019;14(7):1233-1243. 3. Mok T et al. Ann Oncol. 2020;31(8):1056-1064. 4. Camidge DR et al. N Engl J Med 2018 Nov 22;379(21):2027-2039. 5. Camidge DR et al. J Clin Oncol. 2020;38(31): 3592-3603. 6. Camidge DR et al. J Thorac Oncol. 2021;16(12):2091-2108. 7. Solomon BJ et al. Lancet Respir Med. 2022; S2213-2600(22)00437-4.

Einordnung der Ergebnisse der CROWN-Studie im Kontext der Therapielandschaft für *ALK+* NSCLC: Systemische Wirksamkeit¹



	Medianes PFS	PFS [%] Jahr 1	PFS [%] Jahr 2	PFS [%] Jahr 3	PFS [%] Jahr 4	PFS [%] Jahr 5
Lorlatinib ²⁻⁴	Nicht erreicht nach 60,2 Monaten	80	70	63	63	60
Alectinib ⁵	34,8 Monate	67,8	56,6	46,4	43,7	NA
Brigatinib ⁶⁻⁸	30,8 Monate	69	56	45	36	NA

PFS nach Prüfarzt-Bewertung in CROWN, ALEX (Alectinib) und ALTA-1L (Brigatinib). NA: nicht verfügbar

Mod. Nach Lin JJ. ASCO Annual Meeting 2024, Chicago.

Studienübergreifende Vergleiche sind mit erheblichen Einschränkungen verbunden.

Die HRs blieben bei allen Substanzen über die Datenschnitte hinweg weitgehend konstant

ALEX: Alectinib vs. Crizotinib

Mediane Dauer der Nachbeobachtung im experimentellen Arm:

Monate	1. Zwischenanalyse	Alectinib (n = 152)	Crizotinib (n = 151)
18,6	PFS (INV), Monate	NR	11,1
	HR (95%-KI)	0,47 (0,34-0,65)	
27,8	PFS (IRC), Monate	25,7	10,4
	HR (95%-KI)	0,50 (0,36-0,70)	
37,8	2. Zwischenanalyse	Alectinib (n = 152)	Crizotinib (n = 151)
	PFS (INV), Monate	34,8	10,9
	HR (95%-KI)	0,43 (0,32-0,58)	
	PFS (IRC), Monate	--	--
	HR (95%-KI)	--	
37,8	Finale Analyse	Alectinib (n = 152)	Crizotinib (n = 151)
	PFS (INV), Monate	34,8	10,9
	HR (95%-KI)	0,43 (0,32-0,58)	
	PFS (IRC), Monate	--	--
	HR (95%-KI)	--	
	PFS (INV) Rate nach 36 Monaten % (95%-KI)	46,4 <i>(CI nicht verfügbar)</i>	13,5 <i>(CI nicht verfügbar)</i>

NEJM 2017 Peters et al
JTO 2019 Camidge et al
ESMO 2019 Mok et al

ALTA-1L: Brigatinib vs. Crizotinib

Mediane Dauer der Nachbeobachtung im experimentellen Arm:

Monate	1. Zwischenanalyse	Brigatinib (n = 137)	Crizotinib (n = 138)
11,0	PFS (INV), Monate	NR	9,2
	HR (95%-KI)	0,45 (0,30-0,68)	
24,9	PFS (IRC), Monate	NR	9,8
	HR (95%-KI)	0,49 (0,33-0,74)	
40,4	2. Zwischenanalyse	Brigatinib (n = 137)	Crizotinib (n = 138)
	PFS (INV), Monate	29,4	9,2
	HR (95%-KI)	0,43 (0,31-0,61)	
	PFS (IRC), Monate	24,0	11,0
	HR (95%-KI)	0,49 (0,35-0,68)	
40,4	Finale Analyse	Brigatinib (n = 137)	Crizotinib (n = 138)
	PFS (INV), Monate	30,8	9,2
	HR (95%-KI)	0,43 (0,31-0,58)	
	PFS (IRC), Monate	24,0	11,1
	HR (95%-KI)	0,44 (0,35-0,66)	
	PFS (IRC) Rate nach 36 Monaten % (95%-KI)	43,0 (34,0-51,0)	19,0 (12,0-27,0)

NEJM 2018 Camidge et al
JCO 2020 Camidge et al
JTO 2021 Camidge et al

CROWN: Lorlatinib vs. Crizotinib

Mediane Dauer der Nachbeobachtung im experimentellen Arm:

Monate	1. Zwischenanalyse	Lorlatinib (n = 147)	Crizotinib (n = 149)
18,3	PFS (INV), Monate	NR	9,1
	HR (95%-KI)	0,21 (0,14-0,31)	
36,7	PFS (IRC), Monate	NR	9,3
	HR (95%-KI)	0,28 (0,19-0,41)	
60,2	2. Zwischenanalyse	Lorlatinib (n = 147)	Crizotinib (n = 149)
	PFS (INV), Monate	NE	9,1
	HR (95%-KI)	0,21 (0,14-0,31)	
	PFS (IRC), Monate	NE	9,3
	HR (95%-KI)	0,27 (0,18-0,39)	
	PFS (IRC) Rate nach 36 Monaten % (95%-KI)	63,5 (54,6-71,1)	18,9 (11,8-27,4)
60,2	Post-hoc-Analyse 5 Jahre	Lorlatinib (n = 147)	Crizotinib (n = 149)
	PFS (INV), Monate	NE	9,1
	HR (95%-KI)	0,19 (0,13-0,27)	
	PFS (IRC), Monate	NA	NA
	HR (95%-KI)	NA	
	PFS (INV) Rate nach 60,2/55,1 Monaten % (95%-KI)	60 (51-68)	8 (3-14)

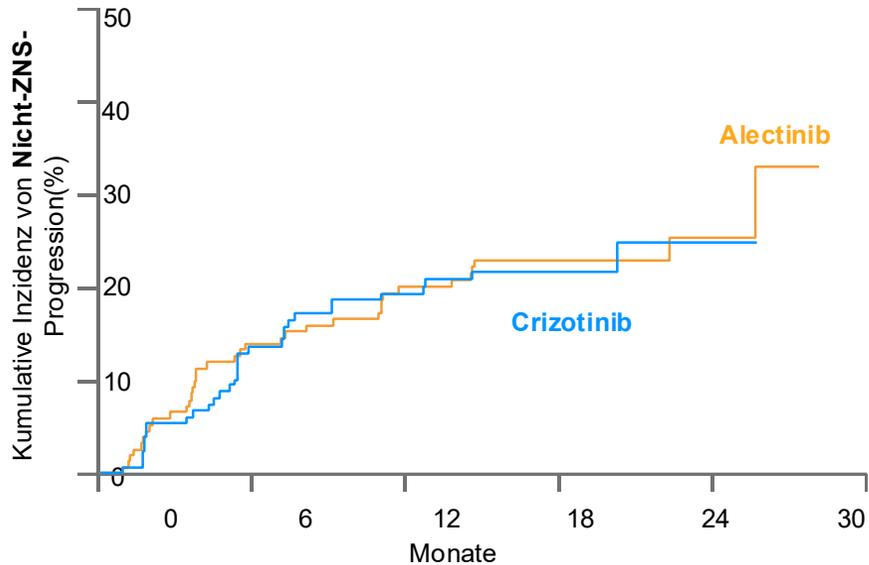
NEJM 2020 Shaw et al
Lancet Resp Med 2022 Solomon et al
J Clin Oncol. 2024 Solomon et al

Studienübergreifende Vergleiche sind mit erheblichen Einschränkungen verbunden.

Kumulative Inzidenz extrakranieller Progressionen – Gesamtpopulation

ALEX: **Alectinib** vs **Crizotinib**¹

Medianes Follow-up: 18,6 Monate

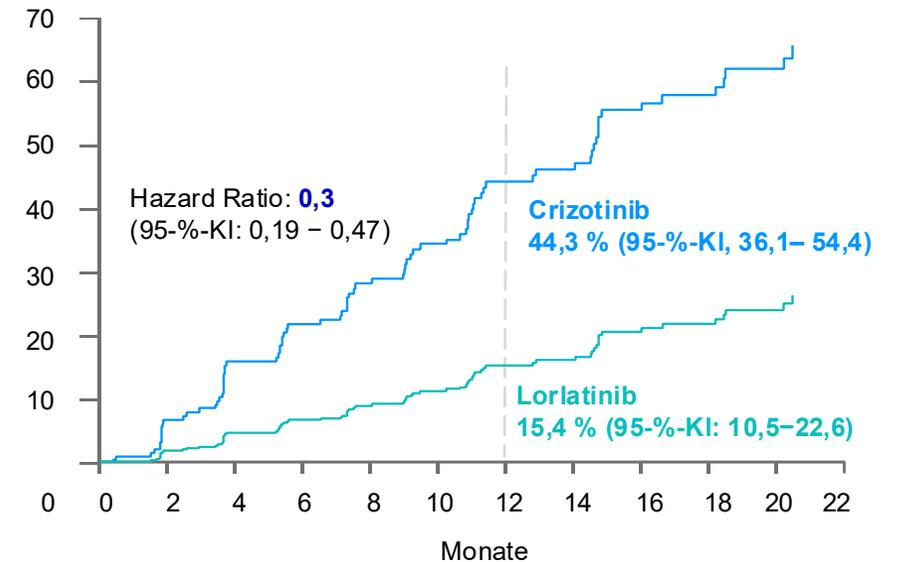


ALTA-1L: **Brigatinib** vs **Crizotinib**

Keine entsprechende Daten/
keine entsprechende
Darstellung publiziert

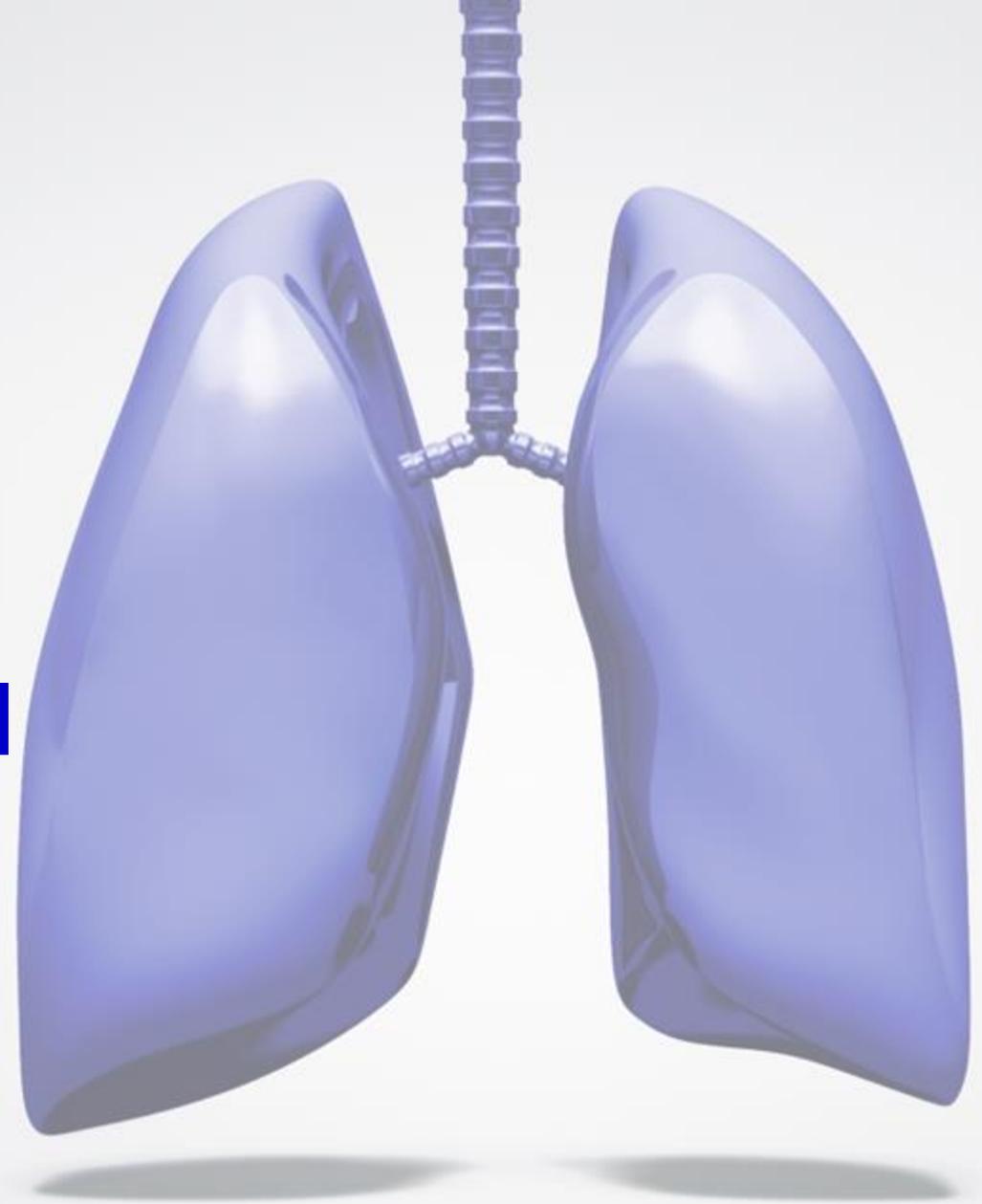
CROWN: **Lorlatinib** vs **Crizotinib**²

Medianes follow-up: 18,3 Monate

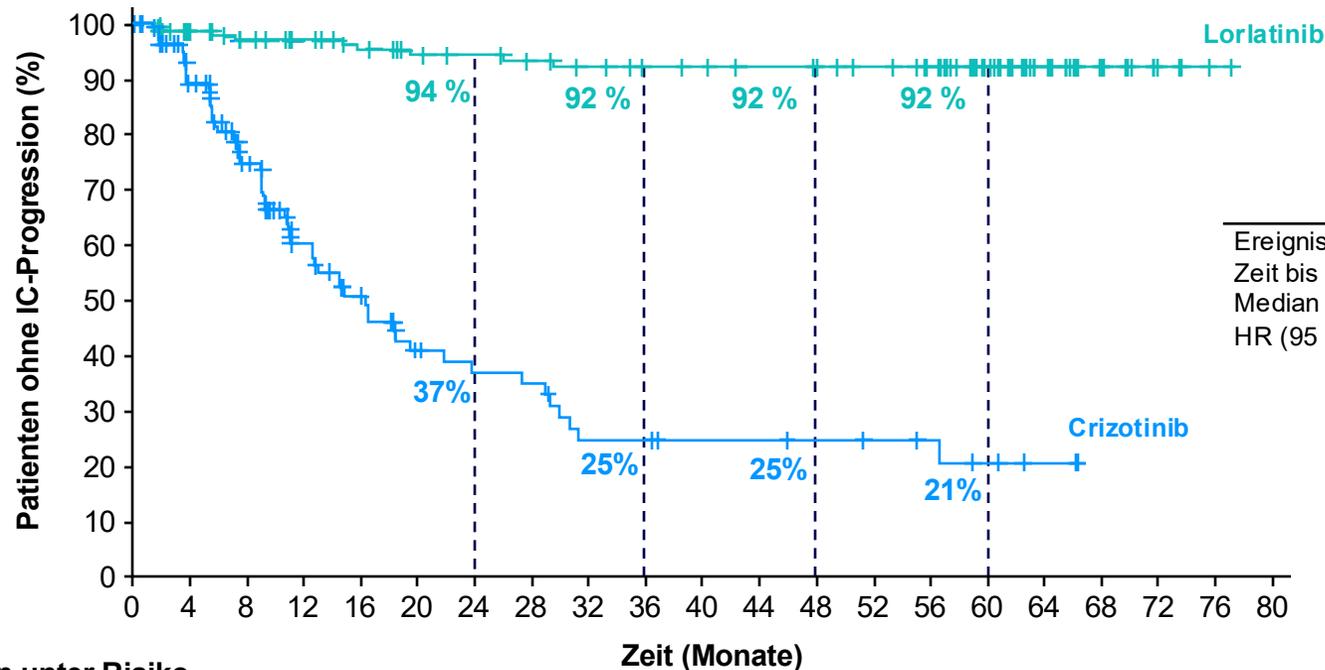


Studienübergreifende Vergleiche sind mit erheblichen Einschränkungen verbunden.

ALK-Inhibitoren 1L – Wirksamkeit intrakraniell



In der CROWN Studie waren nach 5 Jahren 92 % der Patienten unter Lorlatinib ohne ZNS-Progression¹



	Lorlatinib (n = 149)	Crizotinib (n = 147)
Ereignisse, n	9	65
Zeit bis zur IC-Progression, Median (95 %-KI), Monate	NR (NR–NR)	16,4 (12,7–21,9)
HR (95 %-KI)	0,06 (0,03–0,12)	

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
Lorlatinib	149	128	119	112	105	98	96	92	89	86	84	81	79	77	72	50	29	14	5	1	0
Crizotinib	147	107	75	46	34	22	19	18	12	12	10	10	9	8	6	4	2	0	0	0	0

Eine Limitation dieser Studie ist, dass die aktualisierte 5-Jahres-Analyse, obwohl sie ein wichtiges zusätzliches Follow-Up darstellt, nicht präspezifiziert war. Aus diesem Grund sind die präsentierten Ergebnisse deskriptiv und exploratorisch und formelle statistische Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen sind nicht verfügbar.

^a Die Zeit bis zur ZNS-Progression war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten objektiven Progression der ZNS-Erkrankung (entweder durch das Auftreten neuer Hirnmetastasen oder Progression vorbestehender Hirnmetastasen). Der sekundäre Endpunkt Zeit bis zur intrakraniellen Progression war nicht Bestandteil der statistischen Testhierarchie.² Diese Ergebnisse sind nur für descriptive Zwecke und sollten innerhalb dieses Kontextes interpretiert werden.

Datenschluss: 31. Oktober 2023. Mediane Behandlungsdauer: Lorlatinib: 57,0 Monate; Crizotinib: 9,6 Monate.

HR: Hazard Ratio; IC: Intrakraniell; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-To-Treat; NR: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben.

1. Solomon BJ, et al. J Clin Oncol. 2024. doi:10.1200/JCO.24.00581; 2. Shaw AT, et al. N Engl J Med. 2020;383(21):2018–2029.

Zeit bis zum ZNS-Progress/intrakranielles PFS – Gesamtpopulation

ALEX: Alectinib vs. Crizotinib¹ (medianes Follow-up: 18,6 Monate)

1. Zwischenanalyse	Alectinib	Crizotinib
PFS, Monate	-	-
HR (95%-KI)	0,16 (0,10–0,28)	

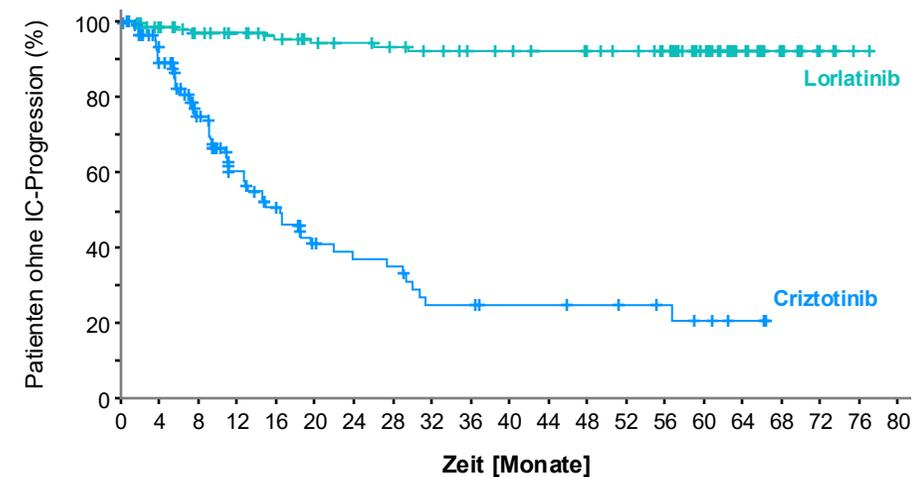
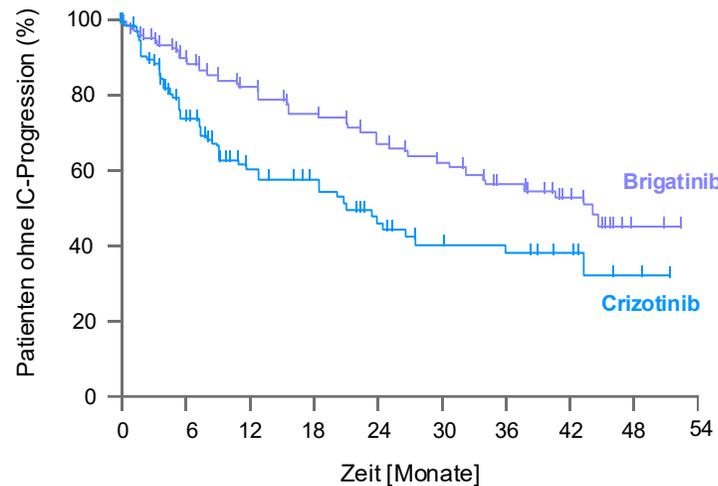
ALTA-1L: Brigatinib vs. Crizotinib² (Medianes Follow-up: 40,4 Monate)

Finale Analyse	Brigatinib (n = 137)	Crizotinib (n = 138)
PFS, Monate	44,1	21,2
HR (95%-KI)	0,44 (0,30–0,65)	

CROWN: Lorlatinib vs. Crizotinib³ (Medianes Follow-up: 36,7 Monate)

2. Zwischenanalyse	Lorlatinib (n = 149)	Crizotinib (n = 147)
PFS, Monate	NR	16,6
HR (95%-KI)	0,08 (0,04–0,17)	

Keine entsprechende Darstellung publiziert



Studienübergreifende Vergleiche sind mit erheblichen Einschränkungen verbunden. Die Operationalisierung der hier gezeigten Endpunkte war nicht exakt gleich.

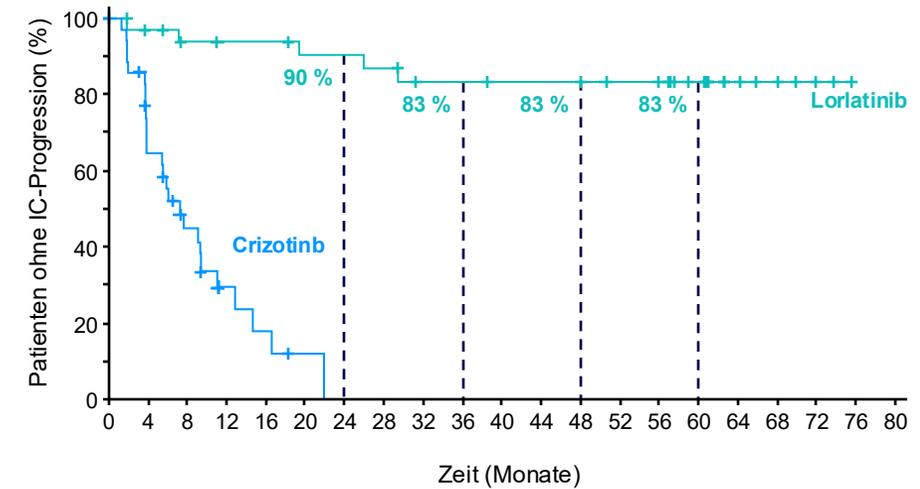
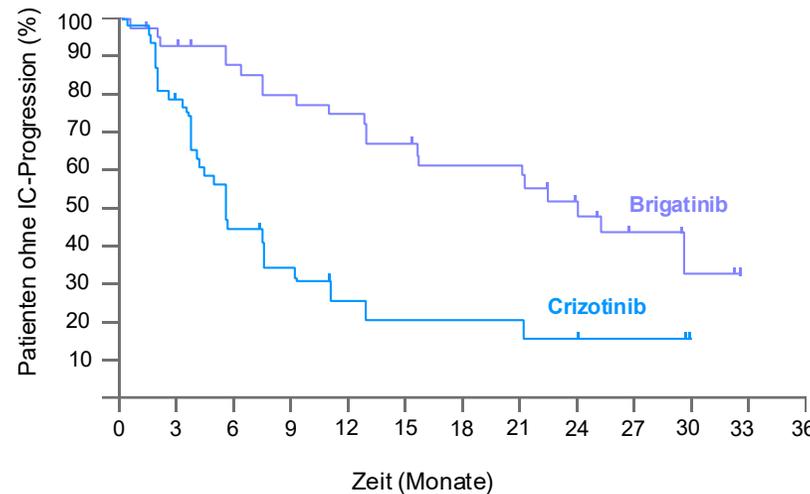
Zeit bis zum ZNS-Progress/intrakranielles PFS – MIT Hirnmetastasen bei Baseline

ALEX: Alectinib vs. Crizotinib ¹ (Medianes Follow-up: 18,6 Monate)		
1. Zwischenanalyse	Alectinib	Crizotinib
PFS, Monate	-	-
HR (95%-KI)	0,18 (0,09–0,36)	

ALTA-1L: Brigatinib vs. Crizotinib ² (Medianes Follow-up: 24,9 Monate)		
2. Zwischenanalyse	Brigatinib (n = 47)	Crizotinib (n = 49)
PFS, Monate	24,0	5,6
HR (95%-KI)	0,31 (0,17–0,56)	

CROWN: Lorlatinib vs. Crizotinib ³ (Medianes Follow-up: 60,2/55,1 Monate)		
Post-hoc-Analyse	Lorlatinib (n = 35)	Crizotinib (n = 38)
PFS, Monate	NE	7,2
HR (95%-KI)	0,03 (0,01–0,13)	

Keine entsprechende Darstellung publiziert



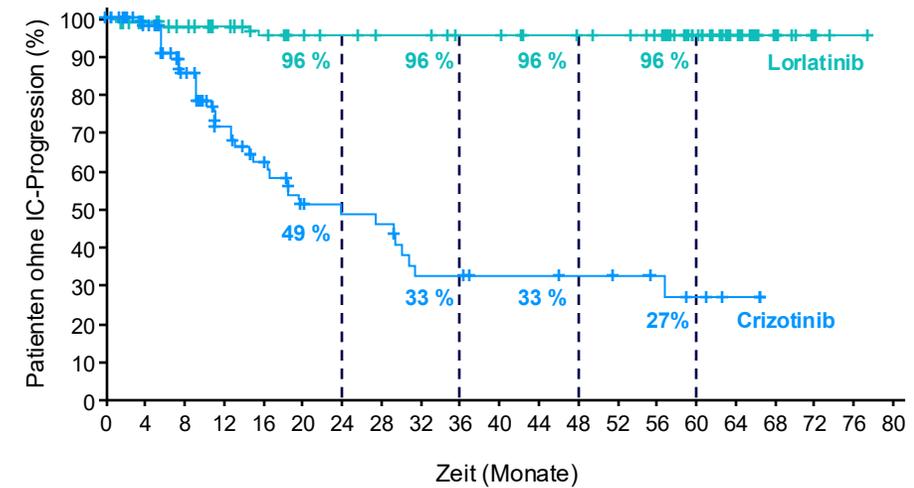
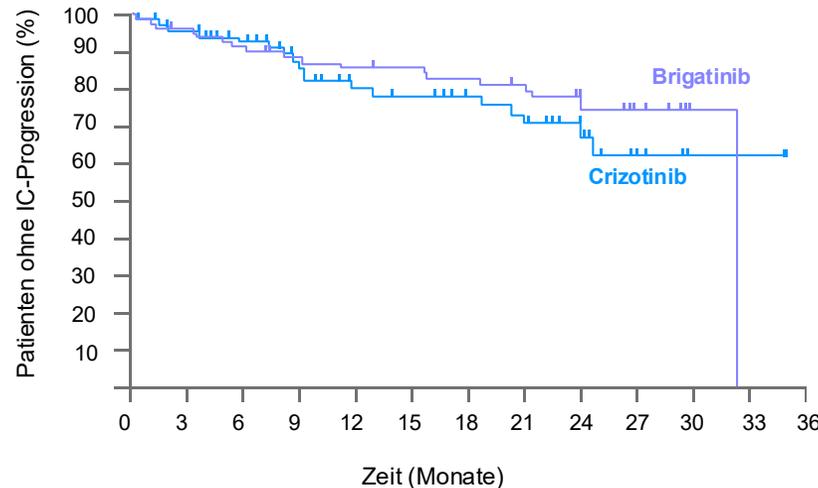
Studienübergreifende Vergleiche sind mit erheblichen Einschränkungen verbunden. Die Operationalisierung der hier gezeigten Endpunkte war nicht exakt gleich.

Zeit bis zum ZNS-Progress/intrakranielles PFS – OHNE Hirnmetastasen bei Baseline

ALEX: Alectinib vs. Crizotinib ¹ (Medianes Follow-up: 18,6 Monate)		
1. Zwischenanalyse	Alectinib	Crizotinib
IC-PFS, Monate	-	-
HR (95%-KI)	0,14 (0,06–0,33)	

ALTA-1L: Brigatinib vs. Crizotinib ² (Medianes Follow-up: 24,9 Monate)		
2. Zwischenanalyse	Brigatinib (n = 90)	Crizotinib (n = 89)
IC-PFS, Monate	32,3	NR
HR (95%-KI)	0,78 (0,41–1,48)	

CROWN: Lorlatinib vs. Crizotinib ³ (Medianes Follow-up: 60,2/55,1 Monate)		
2. Zwischenanalyse	Lorlatinib (n = 114)	Crizotinib (n = 109)
IC-PFS, Monate	NR	30,8
HR (95%-KI)	0,02 (0,002–0,14)	

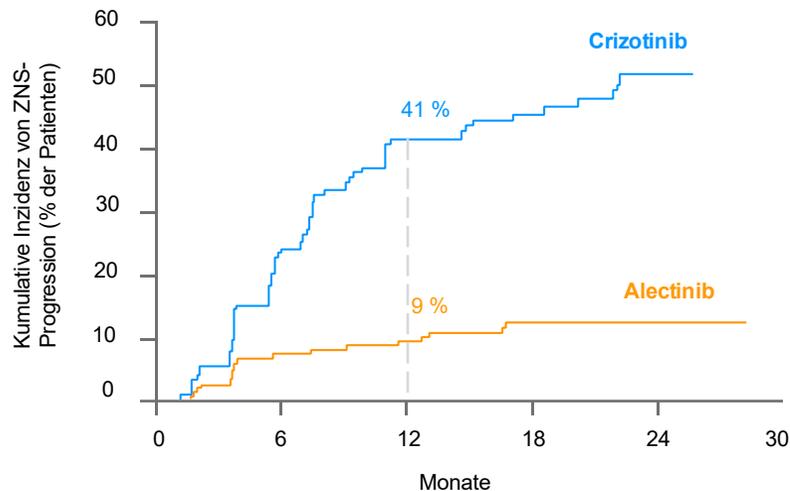


Studienübergreifende Vergleiche sind mit erheblichen Einschränkungen verbunden. Die Operationalisierung der hier gezeigten Endpunkte war nicht exakt gleich.

Zur kumulativen Inzidenz von Hirnmetastasen in der Gesamtkohorte gibt es nur aus CROWN Daten mit >3 Jahren medianem Follow-up

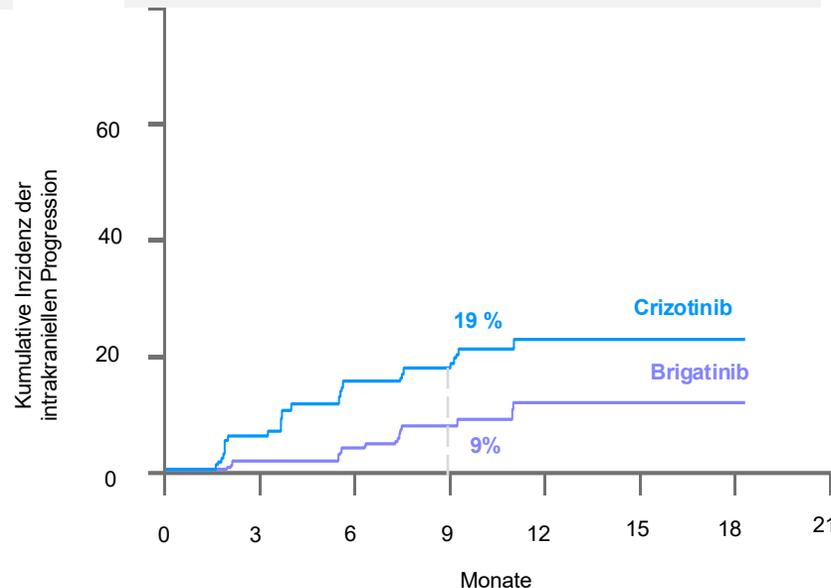
ALEX: Alectinib vs. Crizotinib¹
(Medianes Follow-up: 18,6 Monate)

Unter **Alectinib** hatten **9 %** der Patienten nach 12 Monaten einen zerebralen Progress.



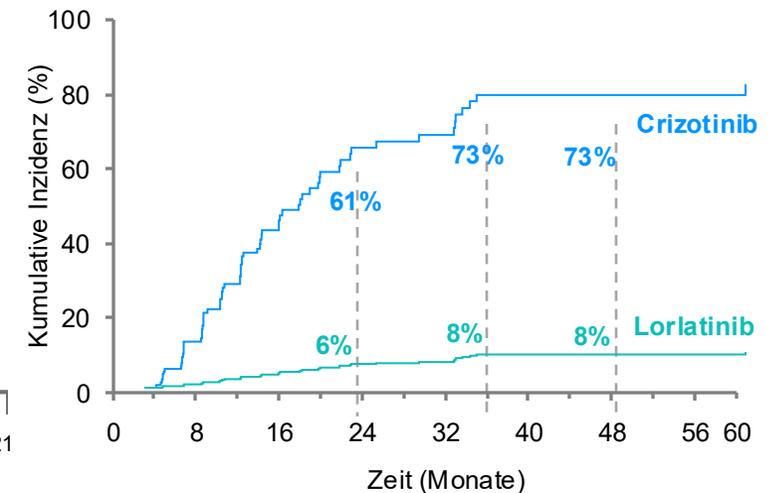
ALTA-1L: Brigatinib vs. Crizotinib²
(Medianes Follow-up: 11,0 Monate)

Unter **Brigatinib** hatten **9 %** der Patienten nach 12 Monaten einen zerebralen Progress.



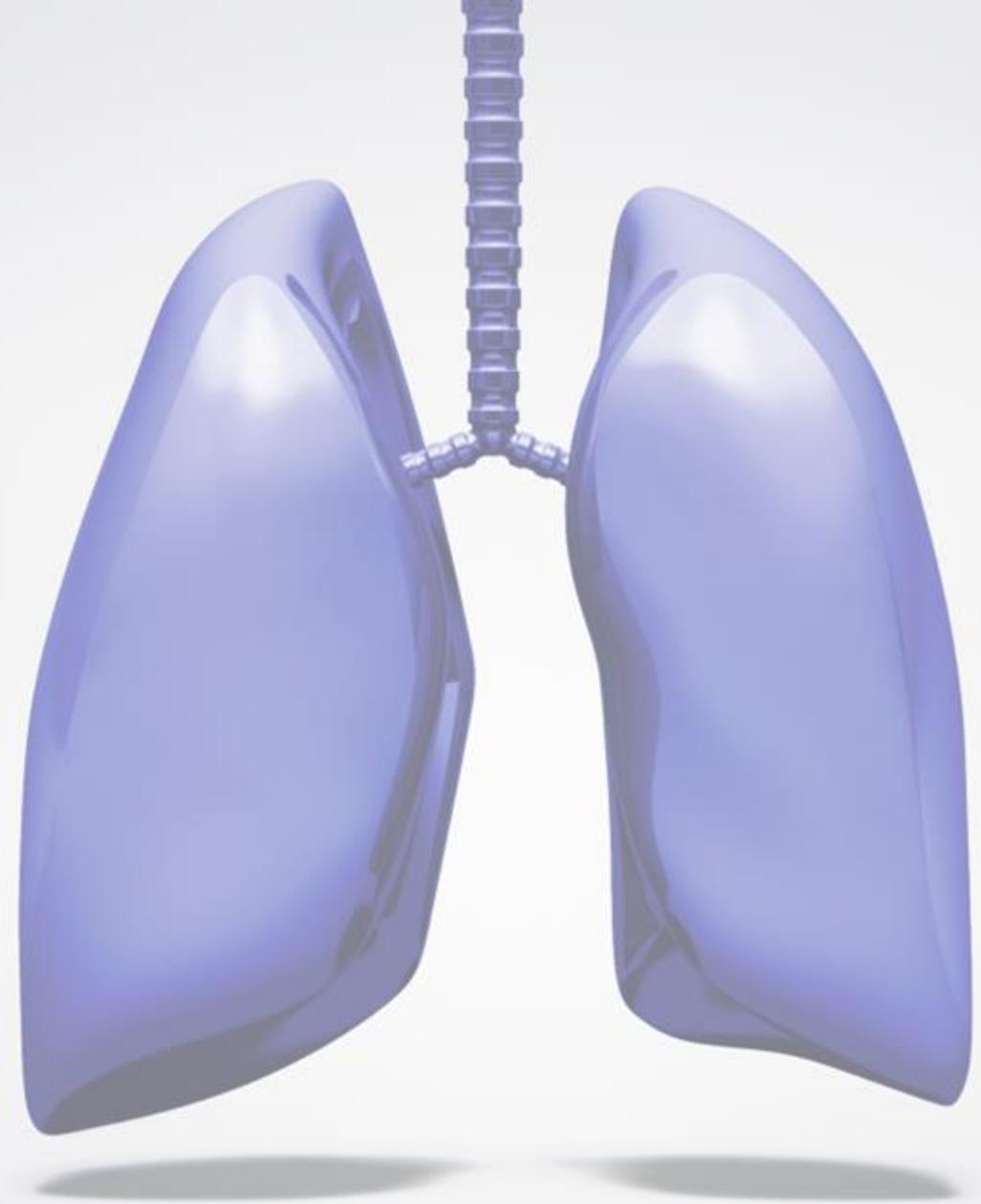
CROWN: Lorlatinib vs Crizotinib³
(Medianes Follow-up: 60,2/55,1 Monate)

Unter **Lorlatinib** hatten **4 %** der Patienten nach 12 Monaten einen zerebralen Progress.



Studienübergreifende Vergleiche sind mit erheblichen Einschränkungen verbunden.

Metaanalysen ALK+ NSCLC Erstlinie*



Im indirekten Vergleich mittels anerkannter statistischer Verfahren zeigt für Lorlatinib nach 3 Jahren Follow-Up eine hohe Wirksamkeit

› Update der Netzwerk-Metaanalyse von 2021 (aktuellere Datenschnitte und weitere Studien)

- Bestätigung der Ergebnisse von 2021: PFS signifikant oder numerisch besser mit Lorlatinib
- Subgruppe mit und ohne Hirnmetastasen: signifikante oder numerische Vorteile für Lorlatinib
- Mehr Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher; weniger Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten

› Zusammenstellung von 9 publizierten unabhängigen Metaanalysen:

- Eingeschlossene Studien: Ando 2021, Chuang 2021, Zhao 2021, Ma 2021, Peng 2021, Wang 2021, Wen 2022, Wu 2021, Peng 2022
- Die Ergebnisse waren weitgehend konsistent mit o.g. Meta-Analyse

Update der NMA-Ergebnisse (Ou et al. 2023) ¹	HR (95%-KI)
PFS ITT	
Lorlatinib vs. Alectinib 600 mg	0,61 (0,39–0,97)
Lorlatinib vs. Brigatinib	0,57 (0,35–0,93)
PFS in Subgruppe mit Hirn/ZNS-Metastasen bei Baseline	
Lorlatinib vs. Alectinib 600 mg	0,71 (0,31–1,63)
Lorlatinib vs. Brigatinib	0,80 (0,31–2,08)
PFS in Subgruppe ohne Hirn/ZNS-Metastasen bei Baseline	
Lorlatinib vs. Alectinib 600 mg	0,75 (0,42–1,31)
Lorlatinib vs. Brigatinib	0,49 (0,27–0,90)
Zeit bis zur intrakraniellen/ZNS Progression	
Lorlatinib vs. Alectinib 600 mg	0,56 (0,24–1,29)
Lorlatinib vs. Brigatinib	0,29 (0,10–0,78)
Grad ≥ 3 oder 3/4 UEs (OR <u>oder</u> RR)	
Lorlatinib vs. Alectinib 600 mg	2,95 (1,58–5,47)
Lorlatinib vs. Brigatinib	1,31 (0,65–2,65)
UEs, die zum Abbruch führten (OR)	
Lorlatinib vs. Alectinib 600 mg	0,81 (0,30–2,20)
Lorlatinib vs. Brigatinib	0,45 (0,14–1,43)

Fettgedruckte Werte zeigen Ergebnisse mit signifikanten Unterschieden.

Im indirekten Vergleich mittels anerkannter statistischer Verfahren zeigt Lorlatinib eine hohe Wirksamkeit – Garcia et al. WCLC 2023

› **MAIC** (*Matched Adjusted Indirect Treatment Comparison*): Ausgleich von Unterschieden bei Patientenpopulationen

	Lorlatinib vs. Alectinib		Lorlatinib vs. Brigatinib	
PFS-INV (HR [95%-KI])	CROWN: 20 Sep 2021 ALEX: 30 Nov 2018	0,55 (0,34–0,89)	CROWN: 20 Sep 2021 ALTA-1L: 29 Jan 2021	0,46 (0,26–0,79)
PFS-IRC (HR [95%-KI])	CROWN: 20 Mar 2020 ALEX: 09 Feb 2017	0,57 (0,33– <1,00)*	CROWN: 20 Sep 2021 ALTA-1L: 29 Jan 2021	0,64 (0,35–1,15)
IC-TTP (HR [95%-KI])	CROWN: 20 Mar 2020 ALEX: 09 Feb 2017	0,37 (0,10–1,31)	CROWN: 20 Mar 2020 ALTA-1L: 19 Feb 2018	0,21 (0,05–0,80)
OR-INV/IRC (RR [95%-KI])	CROWN: 20 Mar 2020 ALEX: 09 Feb 2017	1,19 (0,96–1,47)	CROWN: 20 Sep 2021 ALTA-1L: 29 Jan 2021	1,22 (0,89–1,68)
Grad ≥ 3 UEs (RR [95%-KI])	CROWN: 20 Sep 2021 ALEX: 29 Nov 2019	1,51 (1,15–1,97)	CROWN: 20 Sep 2021 ALTA-1L: 29 Jan 2021	1,24 (0,89–1,72)
UEs, die zum Therapieabbruch führten (RR [95%-KI])	CROWN: 20 Sep 2021 ALEX: 29 Nov 2019	0,77 (0,29–2,08)	CROWN: 20 Sep 2021 ALTA-1L: 29 Jan 2021	0,42 (0,13–1,39)
UEs, die zur Dosisreduktion führten (RR [95%-KI])	CROWN: 20 Sep 2021 ALEX: 29 Nov 2019	1,66 (0,81–3,41)	CROWN: 20 Sep 2021 ALTA-1L: 29 Jan 2021	0,92 (0,43–1,95)
UEs, die zur Dosisunterbrechung führten (RR [95%-KI])	CROWN: 20 Sep 2021 ALEX: 29 Nov 2019	1,15 (0,73–1,81)	CROWN: 20 Sep 2021 ALTA-1L: 29 Jan 2021	0,83 (0,55–1,25)

Signifikant zugunsten Lorlatinib

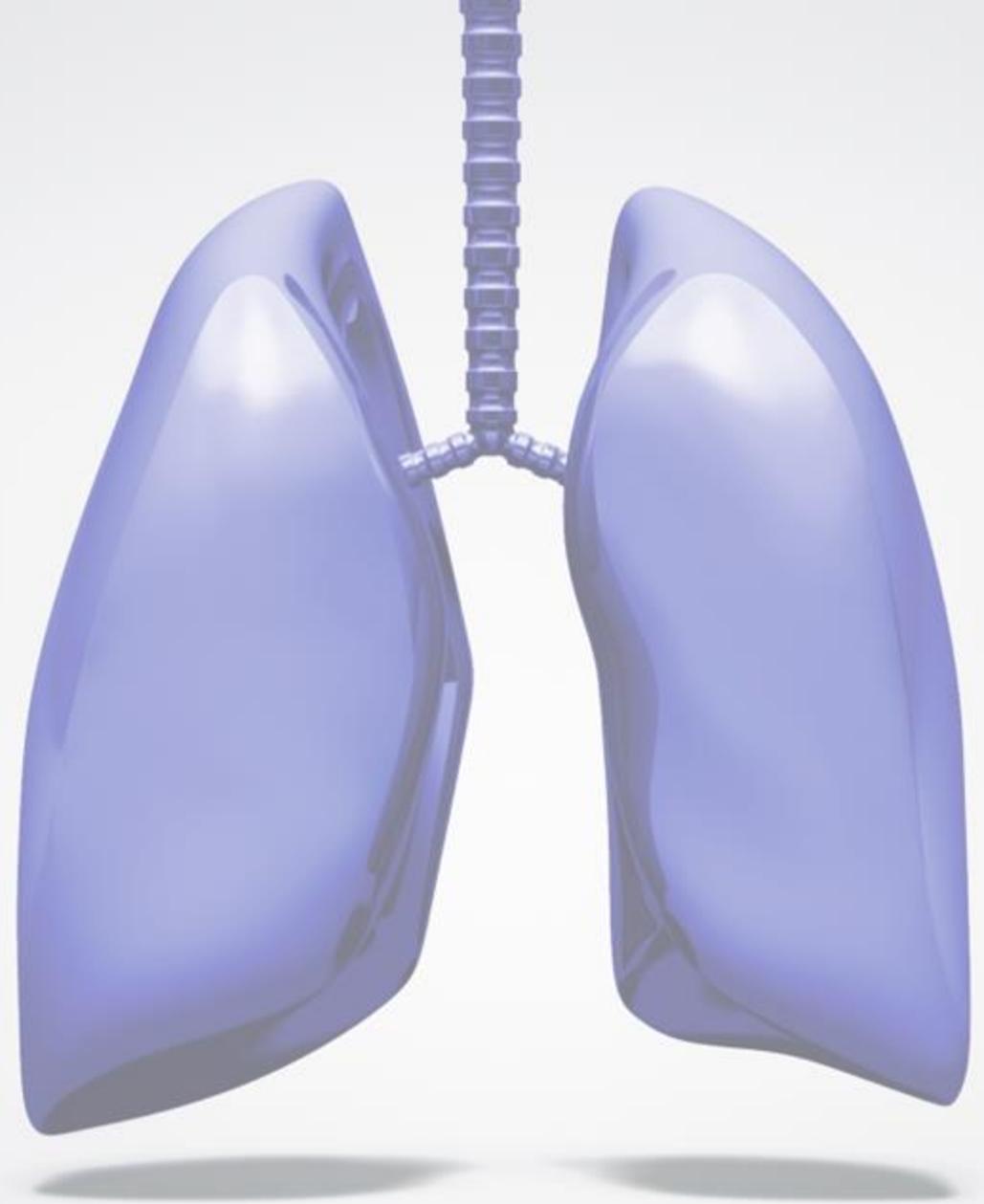
Numerisch zugunsten Lorlatinib

Numerisch zugunsten des Komparators

Signifikant zugunsten des Komparators

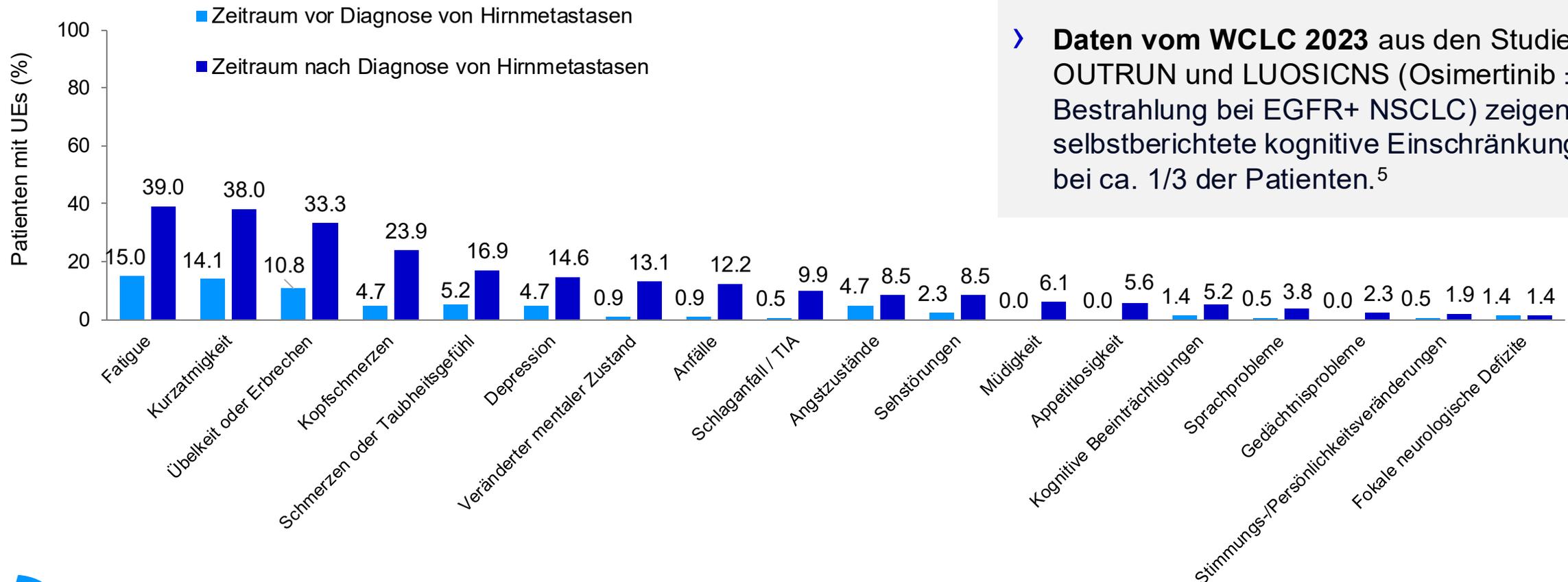


Die Bedeutung einer hohen intrakraniellen Wirksamkeit



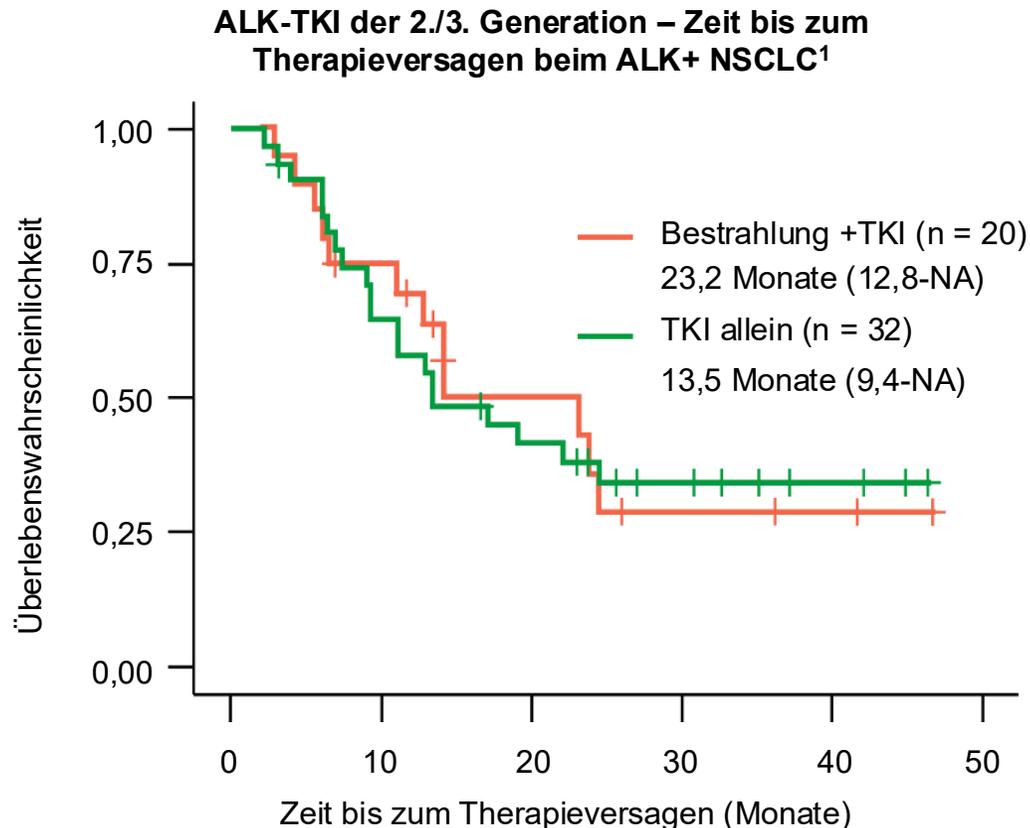
Hirnmetastasen beim ALK+ NSCLC gehen mit vielen belastenden Symptomen einher

Symptome in der Zeit vor und nach Diagnose von Hirnmetastasen¹ (Retrospektive Studie mit ALK+ NSCLC Patienten mit Hirnmetastasen, n = 213)



- > Auch anderen Arbeiten beschreiben belastende Nebenwirkungen durch Hirnmetastasen bei Lungenkrebs²⁻⁴.
- > **Daten vom WCLC 2023** aus den Studien OUTRUN und LUOSICNS (Osimertinib ± Bestrahlung bei EGFR+ NSCLC) zeigen selbstberichtete kognitive Einschränkungen bei ca. 1/3 der Patienten.⁵

Mit einer intrakraniell gut wirksamen systemischen Therapie ist eine zusätzliche Bestrahlung scheinbar nicht erforderlich



Patienten unter Risiko	0	10	20	30	40	50
Bestr.+TKI	20	14	7	3	2	0
TKI allein	32	20	12	7	3	0

Auch eine exploratorische Analyse von Real-World Daten aus der Flatiron-Datenbank (USA) bei Patienten mit zerebral metastasiertem ALK+ NSCLC (n = 146) zeigte **keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben**, wenn zusätzlich zu einem ALK-TKI eine zerebrale Bestrahlung erfolgte.²

Ein Verzögern von Hirnmetastasen bedeutet auch eine Verzögerung von Behandlungskomplikationen

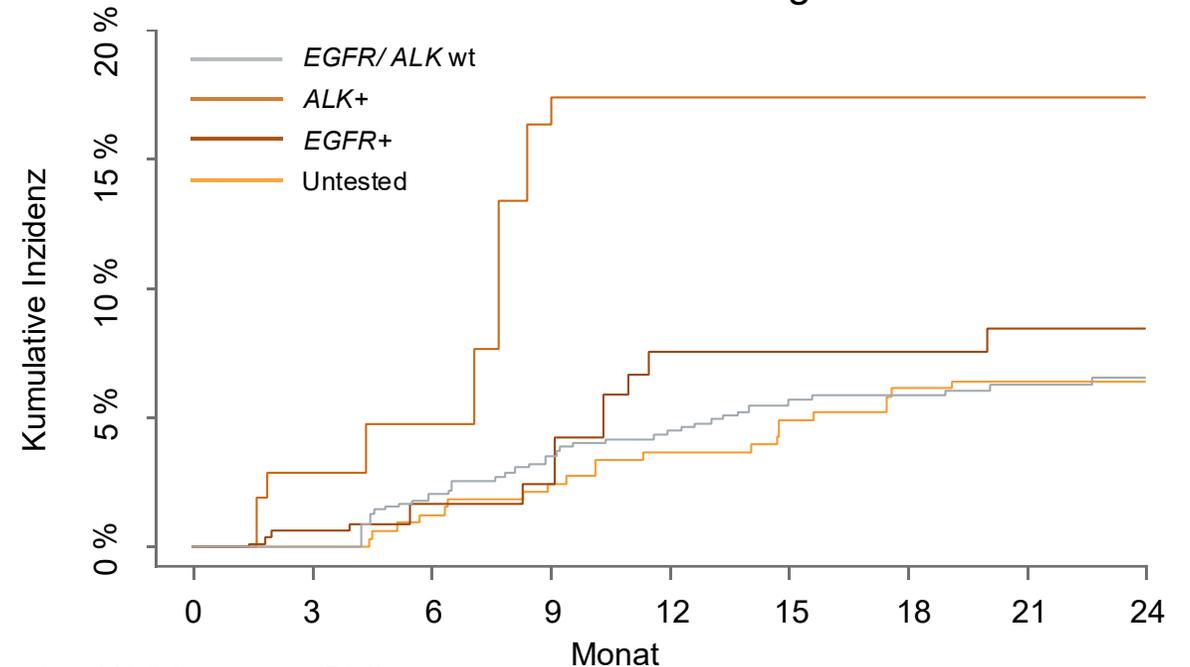
- › Bestrahlung gehen häufig mit (teils schweren) Nebenwirkungen einher¹
- › Strahlennekrosen scheinen beim ALK+ NSCLC besonders häufig zu sein (s. Abb.)^{2,3}
- › Eine erfolgte Bestrahlung könnte auch ein Risikofaktor für ZNS-Effekte unter Lorlatinib sein⁴

› In **CROWN (ASCO 2023)** waren ZNS-Bestrahlungen unter Lorlatinib seltener und traten später auf als unter Crizotinib.⁵

(4 vs. 20 Patienten mit ZNS-Bestrahlung, 18 vs. 11 Monate mediane Zeit zur ZNS-Bestrahlung)

› **Daten vom WCLC 2023** zeigen eine Korrelation von Hirnmetastasen mit höheren Behandlungskosten und somit pharmakoökonomische Vorteile einer Therapie mit geringer Inzidenz von Hirnmetastasen.⁶

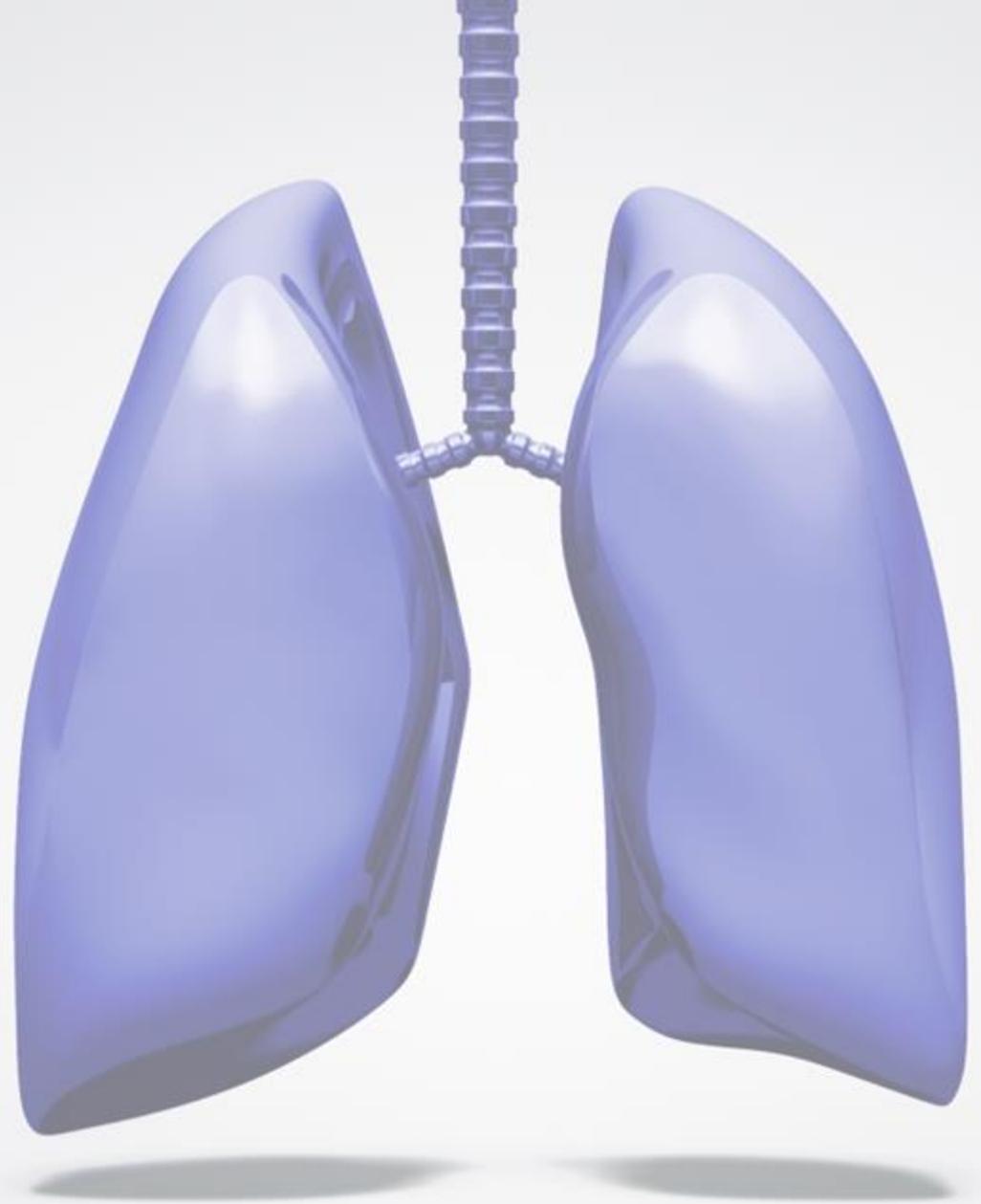
Inzidenz von Strahlennekrosen nach zerebraler Bestrahlung



Anzahl Läsionen unter Risiko

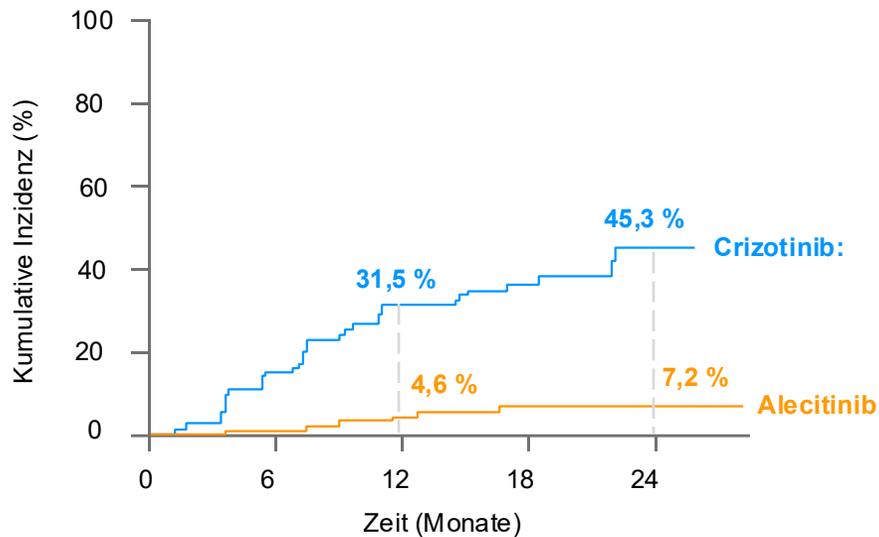
EGFR/ALK wt	335	314	273	239	214	159	150	113	90
ALK+	105	102	99	86	80	80	64	51	51
EGFR+	119	114	110	103	92	88	88	85	65
Untested	1713	1555	1253	1031	841	642	549	452	353

Appendix



Zur kumulativen Inzidenz von Hirnmetastasen bei Patienten **OHNE** Baseline-Hirnmetastasen gibt es nur aus der CROWN Studie Daten vom aktuellsten Datenschnitt

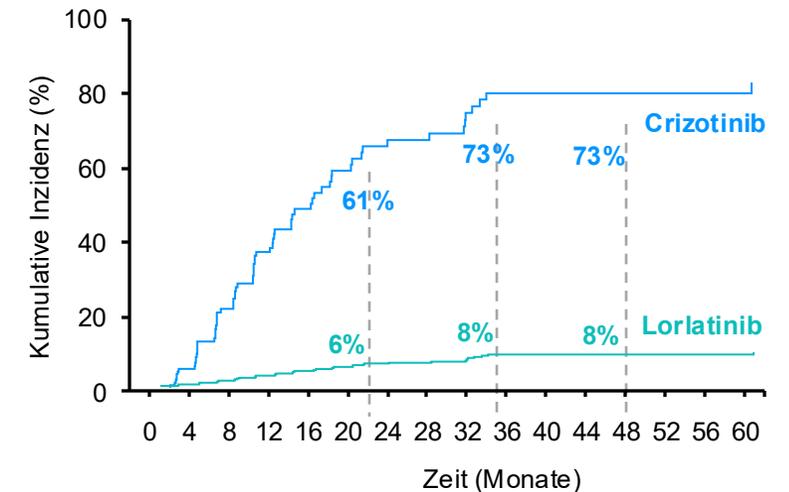
ALEX: Alectinib vs. Crizotinib^{1,2}
(Medianes Follow-up: 18,6 Monate)



ALTA-1L: Brigatinib vs. Crizotinib

Keine entsprechende Darstellung publiziert

CROWN: Lorlatinib vs Crizotinib³
(Medianes Follow-up: 36,7 Monate)



Studienübergreifende Vergleiche sind mit erheblichen Einschränkungen verbunden.