

# Medical Slide Kit Lorlatinib – Therapiemanagement Lorlatinib

April 2025

EM-DEU-lor-0115



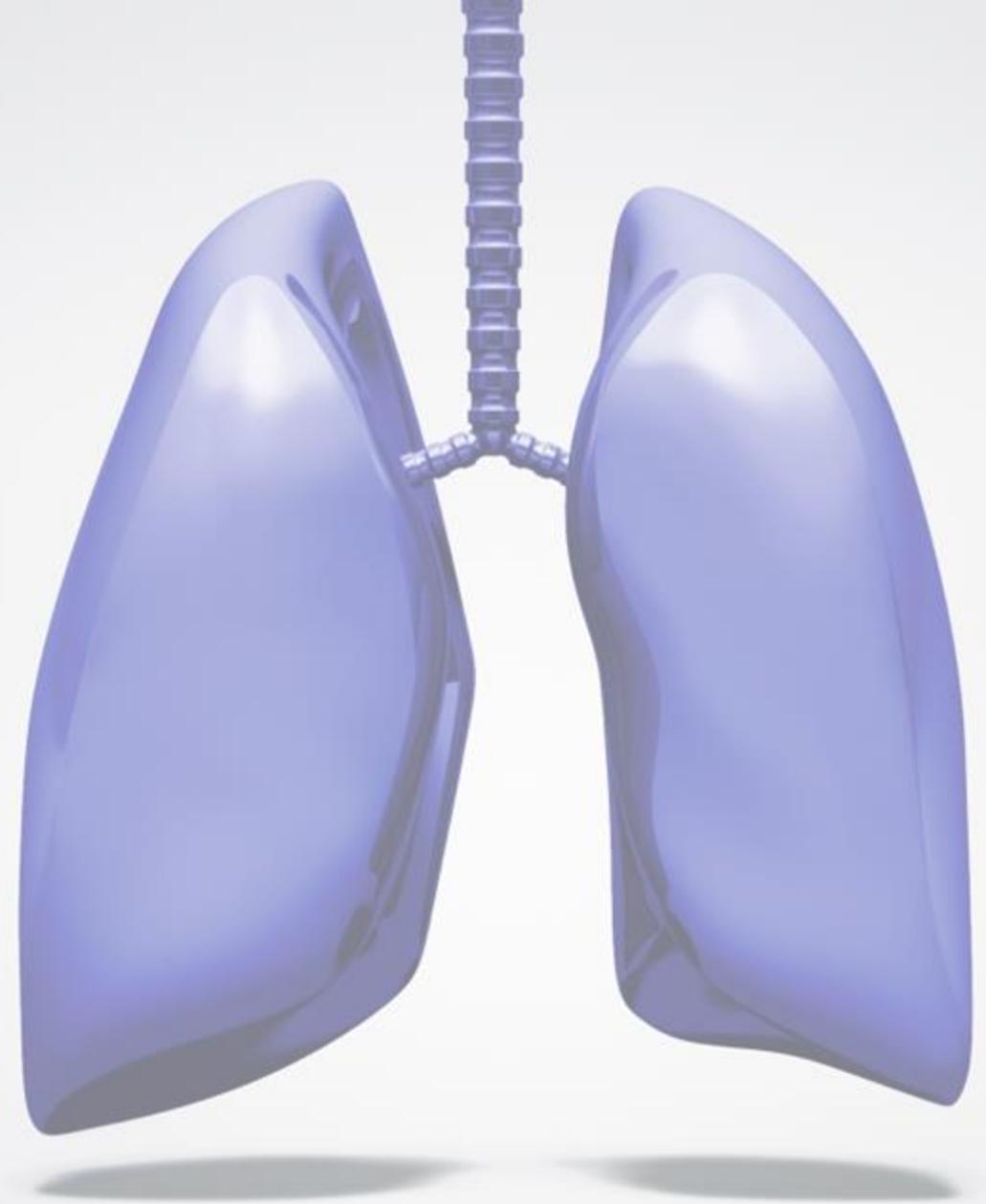
---

# Inhalt

1. „Nutzen-Risiko-Abwägung“ – Was ist durch effektives Therapiemanagement zu erreichen?
2. Dosierung und Dosisreduktion
3. Sonstige Hinweise zum Therapiemanagement
4. Weitere Informationsquellen

**„Nutzen-Risiko-Abwägung“ –**

**Was ist durch effektives  
Therapiemanagement zu  
erreichen?**



# Die verschiedenen ALK-TKIs haben verschiedene Sicherheitsprofile

	Ceritinib (n = 189) <sup>1</sup>		Alectinib (n = 152) <sup>2</sup>		Brigatinib (n = 136) <sup>3</sup>		Lorlatinib (n = 149) <sup>4</sup>	
	Medianes Follow-up: ?		Medianes Follow-up: 18,6 Monate		Medianes Follow-up: 24,9 Monate		Medianes Follow-up: 18,3 Monate	
	Alle Grade, %	Grad 3–5, %	Alle Grade, %	Grade 3–5, %	Alle Grade, %	Grade 3–5, %	Alle Grade, %	Grade 3–5, %
<b>Gesamt UE</b>	100	78	97	41	99	73	100	72
<b>AUE, die zum Abbruch führten</b>	5		11		12		7	
<b>UE bei der Behandlung, die ≥ 20% der Patienten betreffen</b>								
Diarrhöe/Verstopfung	85 / 19	5	12 / 34	0	52 / 18	2	21 / 17	1
Erbrechen/Übelkeit	66 / 69	5 / 3	7 / 14	0 / 1	21 / 30	1 / 2	13 / 15	1
AST/ALT erhöht	53 / 60	17 / 31	14 / 15		26 / 21	4	14 / 17	3
AP/gGT/Lipase erhöht	29 / 37 / -	7 / 29 / -	1 / -	1 / -	10 / - / 23	2 / - / 14	5 / 15 / 9	0 / 6 / 3
Appetitlosigkeit/Bauchschmerzen	34 / 25	2	–	–	9 / 8	1	3	0 / -
Nicht-kardiale Brustschmerzen	20	1	–	–	–	–	11	1
Fatigue	29	4	19	1	19	0	19	1
Gewichtabnahme	24	4	–	–	–	–	–	–
Kreatinin erhöht	22	2	–	–	4	0	–	–
Anämie	15	2	20	5	–	–	19	3
Hypertonie	–	–	–	–	32	12	18	10
Husten/Dyspnoe	24 / 15	0 / 2	–	–	35 / 21	0 / 2	16 / 3	0
CPK erhöht	–	–	–	3	46	24	11	1
Cholesterin/TG erhöht	–	–	–	–	7 / -	–	70 / 64	16 / 20
Ödeme/Gewichtszunahme	–	–	17 / 10	0 / 1	7 / -	1 / -	55 / 38	4 / 17
Kognitive/Neuropathie (periph.)	–	–	–	–	–	–	21 / 34	2 / 2

- › Dargestellt ist eine Auswahl an „Treatment-emergent adverse events“, die bei mindestens einem Medikament in mindestens 20 % der Fälle auftraten.
- › Ein „-“ bedeutet, dass hier keine Daten vorliegen (das bedeutet nicht, dass es nicht aufgetreten ist).
- › **Cross-trial Vergleiche weisen deutliche Limitationen auf.**

# CROWN: Unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitspopulation 5-Jahres-Analyse (1/3)

Unerwünschte Ereignisse (auftretend bei ≥10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen)	Lorlatinib (n=149)		Crizotinib (n=142)	
	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Gesamtzahl UE, n (%)	149 (100)	115 (77)	140 (99)	81 (57)
Hypercholesterinämie <sup>a</sup>	108 (72)	32 (21)	5 (4)	0
Hypertriglyceridämie <sup>a</sup>	99 (66)	37 (25)	8 (6)	0
Ödeme <sup>a</sup>	85 (57)	6 (4)	61 (43)	2 (1)
Periphere Neuropathie <sup>a</sup>	65 (44)	2 (1)	23 (16)	1 (1)
Gewichtszunahme	65 (44)	34 (23)	18 (13)	3 (2)
Fatigue <sup>a</sup>	45 (30)	2 (1)	47 (33)	4 (3)
Arthralgie	41 (28)	1 (1)	20 (14)	0
Kognitive Auswirkungen <sup>a</sup>	41 (28)	5 (3)	10 (7)	0
Hypertension	39 (26)	18 (12)	6 (4)	1 (1)
Anämie	37 (25)	6 (4)	14 (10)	4 (3)
Diarrhoe	34 (23)	3 (2)	75 (53)	1 (1)
Dyspnoe	34 (23)	5 (3)	26 (18)	4 (3)
Kopfschmerzen	33 (22)	0	28 (20)	1 (1)
Stimmungsveränderungen <sup>a</sup>	31 (21)	2 (1)	9 (6)	0
Husten	30 (20)	0	27 (19)	0
Fieber	30 (20)	1 (1)	19 (13)	2 (1)

# CROWN: Unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitspopulation

## 5-Jahres-Analyse (2/3)

Unerwünschte Ereignisse (auftretend bei ≥10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen)	Lorlatinib (n=149)		Crizotinib (n=142)	
	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Alanin-Aminotransferase erhöht	29 (19)	4 (3)	49 (35)	6 (5)
Rückenschmerzen	29 (19)	2 (1)	20 (14)	0
Verstopfungen	29 (19)	0	43 (30)	1 (1)
Sehstörungen <sup>a</sup>	29 (19)	0	57 (40)	1 (1)
Schmerzen in den Extremitäten	28 (19)	0	14 (10)	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	27 (18)	9 (6)	22 (15)	6 (4)
Übelkeit	25 (17)	1 (1)	75 (53)	3 (2)
SARS-CoV-2-Test positiv	25 (17)	0	3 (2)	0
Aspartate-Aminotransferase erhöht	24 (16)	3 (2)	39 (27)	5 (4)
Lipase erhöht	22 (15)	9 (6)	18 (13)	5 (4)
Hyperglykämie	21 (14)	8 (5)	5 (4)	0
Myalgie	21 (14)	0	6 (4)	0
Erbrechen	20 (13)	1 (1)	56 (39)	2 (1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	19 (13)	4 (3)	25 (18)	6 (4)
Schwindel	19 (13)	0	21 (15)	0
Auswirkungen auf den Schlaf <sup>a</sup>	19 (13)	2 (1)	14 (10)	0

# CROWN: Unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitspopulation 5-Jahres-Analyse (3/3)

Unerwünschte Ereignisse (auftretend bei ≥10 % der Patienten in einer der Behandlungsgruppen)	Lorlatinib (n=149)		Crizotinib (n=142)	
	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)
Brustschmerz	18 (12)	2 (1)	20 (14)	1 (1)
Ausschlag	18 (12)	0	12 (8)	0
Infektion der oberen Atemwege	18 (12)	1 (1)	11 (8)	2 (1)
Amylase erhöht	17 (11)	0	19 (13)	1 (1)
Pneumonie	17 (11)	6 (4)	13 (9)	5 (3)
Hyperlipidämie	16 (11)	3 (2)	0	0
Hyperuricämie	16 (11)	1 (1)	6 (4)	0
Kreatin im Blut erhöht	11 (7)	2 (1)	22 (15)	3 (2)
Neutropenie	11 (7)	1 (1)	21 (15)	13 (9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9 (6)	0	17 (12)	2 (1)
Dysgeusie	9 (6)	0	23 (16)	0
Hypoalbuminämie	8 (5)	1 (1)	18 (13)	6 (4)
Verminderter Appetit	6 (4)	0	35 (25)	4 (3)
Sinusbradykardie	6 (4)	0	16 (11)	1 (1)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	5 (3)	1 (1)	16 (11)	0
Bradykardie	4 (3)	0	20 (14)	0
Neutrophilenzahl verringert	3 (2)	0	18 (13)	12 (9)

# CROWN: Unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitspopulation

## Geplante Interimsanalyse (1/2)

Unerwünschte Ereignisse (≥10 % für alle NCI-CTCAE-Grade oder ≥2 % für die Grade 3-4)	Lorlatinib (n=149)		Crizotinib (n=142)	
	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)
<b>Psychiatrisch</b>				
Stimmungsveränderungen <sup>b</sup>	16	2	5	0
<b>Neurologisch</b>				
Periphere Neuropathie <sup>c</sup>	34	2	15	0.7
Kognitive Auswirkungen <sup>d</sup>	21	2	6	0
Kopfschmerzen	17	0	18	0.7
Schwindel	11	0	14	0
Auswirkungen auf den Schlaf <sup>e</sup>	11	1.3	10	0
<b>Respiratorisch</b>				
Dyspnoe	20	2.7	16	2.1
Husten	16	0	18	0
Respiratorische Insuffizienz	2.7	2	0	0
<b>Vaskulär</b>				
Hypertension	18	10	2.1	0
<b>Ophthalmologisch</b>				
Sehstörungen <sup>f</sup>	18	0	39	0.7
<b>Gastrointestinal</b>				
Diarrhoe	21	1.3	52	0.7
Übelkeit	15	0.7	52	2.1
Verstopfungen	17	0	30	0.7
Erbrechen	13	0.7	39	1.4

a Nebenwirkungen wurden anhand von NCI CTCAE Version 4.03 bewertet. b Stimmungseffekte (einschließlich affektive Störung, Affektlabilität, Agitation, Wut, Angst, bipolare Störung, depressive Stimmung, Depression, depressives Symptom, euphorische Stimmung, vorsätzliche Selbstverletzung, Reizbarkeit, veränderte Stimmung, Stimmungsschwankungen, Stress). c Periphere Neuropathie (einschließlich Dysästhesie, Gangstörung, Hypoästhesie, motorische Dysfunktion, Muskelschwäche, Neuralgie, periphere Neuropathie, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie). d Kognitive Wirkungen (einschließlich Ereignisse aus der SOC Störungen des Nervensystems: Amnesie, kognitive Störung, Aufmerksamkeitsstörung, Gedächtnisstörung, geistige Beeinträchtigung; und auch einschließlich Ereignisse aus der SOC Psychiatrische Störungen: Verwirrtheitszustand, Delirium, Desorientierung). e Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit, Alptraum, Schlafstörung, Somnambulismus). f Sehstörungen (einschließlich Diplopie, Photophobie, Photopsie, verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe, Sehstörungen, Glaskörpertrübungen). NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC, System Organ Class. Lorviqua® Zusammenfassung der Produktmerkmale; Pfizer, 2024. Lorbrena® [US-Verschreibungsinformationen]. New York, NY: Pfizer Inc; 2023

# CROWN: Unerwünschte Ereignisse in der Sicherheitspopulation

## Geplante Interimsanalyse (2/2)

Unerwünschte Ereignisse (≥10 % für alle NCI-CTCAE-Grade oder ≥2 % für die Grade 3-4)	Lorlatinib (n=149)		Crizotinib (n=142)	
	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)	Alle Grade (%)	Grad 3 oder 4 (%)
<b>Muskuloskeletal/Bindegewebe</b>				
Arthralgie	19	0.7	11	0
Myalgie <sup>b</sup>	15	0.7	7	0
Rückenschmerzen	15	0.7	11	0
Schmerzen in den Extremitäten	17	0	8	0
<b>Allgemein</b>				
Ödeme <sup>c</sup>	56	4	40	1.4
Gewichtszunahme	38	17	13	2.1
Fatigue <sup>d</sup>	19	1.3	32	2.8
Fieber	17	1.3	13	1.4
Brustschmerz	11	1.3	14	0.7
<b>Infektionen</b>				
Infektion der oberen Atemwege <sup>e</sup>	11	0.7	7.7	1.4
Pneumonie	7.4	2	8.5	3.5
Bronchitis	6.7	2	2.1	0
<b>Haut</b>				
Ausschlag <sup>f</sup>	11	0	8.5	0

a Nebenwirkungen wurden nach NCI CTCAE Version 4.03 eingestuft. b Myalgie (einschließlich muskuloskeletale Schmerzen, Myalgie).c Ödeme (einschließlich Ödeme, periphere Ödeme, Augenlidödeme, Gesichtsödeme, generalisierte Ödeme, lokalisierte Ödeme, periorbitale Ödeme, periphere Schwellungen, Schwellungen).d Müdigkeit (einschließlich Asthenie, Müdigkeit).e Infektionen der oberen Atemwege (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege).f Ausschlag (einschließlich akneiforme Dermatitis, makulopapulöser Ausschlag, Hautausschlag). NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC, System Organ Class.Lorviqua® Zusammenfassung der Produktmerkmale; Pfizer, 2024. Lorbrena® [US-Verschreibungsinformationen]. New York, NY: Pfizer Inc; 2023

# CROWN: Zusammenfassung UE in der Sicherheitspopulation 5-Jahres-Analyse

Unerwünschte Ereignisse n (%)	Lorlatinib (n=149)	Crizotinib (n=142)
<b>UE aller Grade</b>	149 (100)	140 (99)
therapieassoziiert	145 (97)	133 (94)
<b>UE Grad 3/4</b>	115 (77)	81 (57)
therapieassoziiert	99 (66)	55 (39)
<b>Tod</b>	14 (9)	7 (5)
therapieassoziiert	2 (1)	0
<b>Alle schwerwiegenden UE</b>	65 (44)	45 (32)
therapieassoziiert	14 (9)	9 (6)
<b>UE, die zu einer Dosisreduzierung führten</b>	34 (23)	21 (15)
<b>UE, die zu vorübergehenden Therapieabbrüchen führten</b>	92 (62)	68 (48)
<b>UE, die zu dauerhaften Therapieabbrüchen führten</b>	16 (11)	15 (11)

Bei längerer Nachbeobachtung haben sich keine neuen Sicherheitssignale gezeigt.

## Sicherheitsprofil von Lorlatinib<sup>\*,1</sup>

## CROWN 5-Jahres-Analyse<sup>§,6</sup>

	Inzidenz (Grads 1/2 / Grade 3/4)	Mediane Zeit bis Beginn (Spanne), Tage	Lorlatinib Dosis- Anpassungen <sup>1,4,5</sup>
			Grad 1   Grad 2   Grad 3   Grad 4
<b>Hyperlipidämie</b>	 Hypercholesterinämie  Hypertriglyceridämie	Hypercholesterolämie: 15 (1–784) Hypertriglyceridämie: 15 (1–796)	
<b>ZNS-Effekte</b>	 Kognitiv  Stimmung  Sprache	Kognitiv: 109 (NR) Stimmung: 43 (NR) Sprache: 49 (NR)	
<b>Gewichtszunahme</b>	 Gewichtszunahme	112 (57–253) <sup>†,2</sup>	
<b>Ödeme</b>	 Ödeme	NR	
<b>ILD/Pneumonitis</b>	 ILD/Pneumonitis	NR	
<b>Hypertension</b>	 Hypertension	208 (1–1028)	
<b>Gastrointestinal</b>	 Diarrhoe  Übelkeit  Verstopfungen  Erbrechen <sup>‡,3</sup>	NR	
<b>Periphere Neuropathie</b>	 Periphere Neuropathie	104.5 (36–218) <sup>†,2</sup>	
<b>Hyperglykämie</b>	 Hyperglykämie	145 (1–1058)	
<b>Lipase-Anstieg</b>	 Erhöhung der Lipase	NR	

	Inzidenz (Grade 1/2 / Grade 3/4)
 Hypercholesterinämie  Hypertriglyceridämie	
 Kognitiv  Stimmung  Sprache	
 Gewichtszunahme	
 Ödeme	
NR	
 Hypertension	
 Diarrhoe  Übelkeit  Verstopfungen  Erbrechen	
 Periphere Neuropathie	
 Hyperglykämie	
 Erhöhung der Lipase	

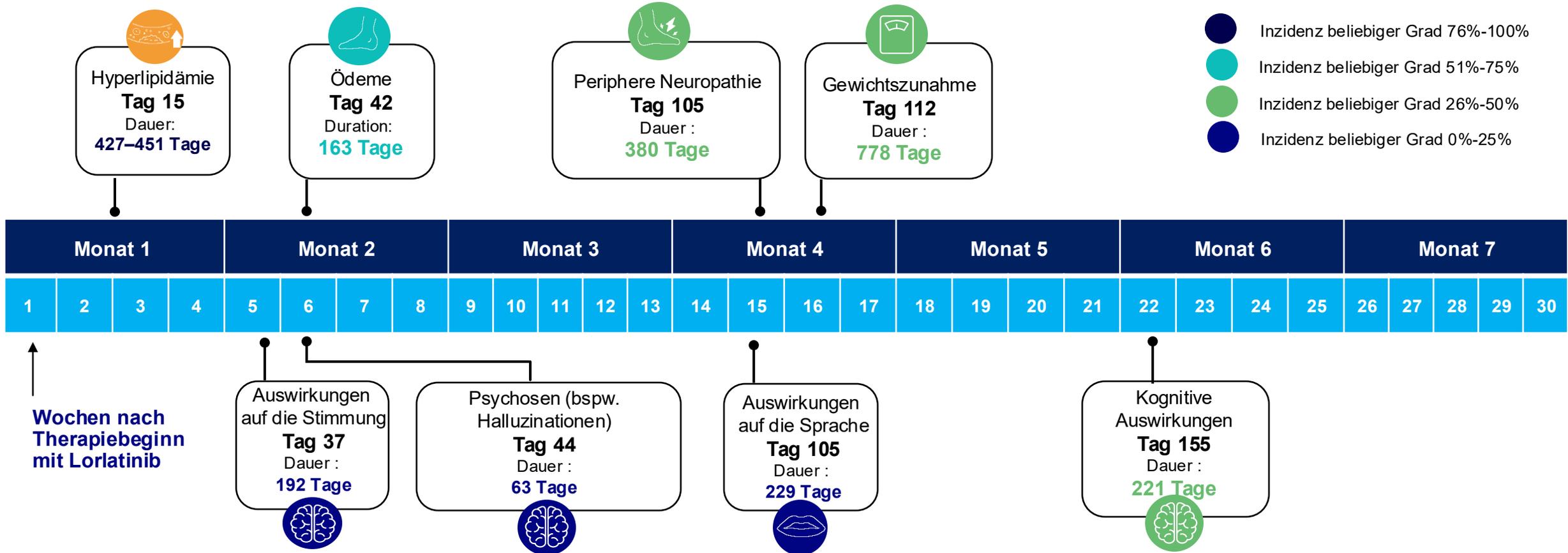
■ Grade 1/2  
 ■ Grade 3/4  
 □ Keine  
 ▶ Weiter  
 || Pausieren  
 ■ Beenden  
 ⚠ Pausieren/beenden, wenn keine Besserung

■ Grade 1/2  
 ■ Grade 3/4  
 □ Keine



\*Wenn nicht anders angegeben, stammen die Daten aus der gepoolten Analyse (n=476) der CROWN-Studie (geplante Interimsanalyse) und der Phase-1/2-Studie, die in der Fachinformation vorgestellt werden. <sup>1</sup> †Daten stammen nur aus der CROWN-Studie (3-Jahres-Analyse). <sup>2</sup> ‡ Daten stammen nur aus der CROWN-Studie (geplante Zwischenanalyse). <sup>§</sup>Daten stammen nur aus CROWN (5-Jahres-Analyse). <sup>6</sup> AV, atrioventrikulär; ZNS, zentrales Nervensystem; ILD, interstitielle Lungenerkrankung; NR, nicht berichtet; SmPC, Zusammenfassung der Produktmerkmale. 1. Lorviqua®. Zusammenfassung der Produktmerkmale. Pfizer, Inc. 2024. 2. Solomon BJ, et al. Lancet Respir Med. 2023;11:354-366. 3. Lorviqua®. Prescribing Information. New York, NY: Pfizer, Inc. 2023. 4. Bauer TM, et al. Oncologist. 2019;24:1103-1110. 5. Reed M, et al. Adv Ther. 2020;37:3019-3030. 6. Solomon BJ, et al. J Clin Oncol. 2024. Supplementary Appendix. doi:10.1200/JCO.24.00581.

# Mediane Zeit bis zum Auftreten und Dauer ausgewählter Nebenwirkungen unter Lorlatinib<sup>1,\*</sup>



\* Die hier aufgeführten Werte stellen die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten für jede Nebenwirkung dar. Zugrunde liegt eine Verteilung, bei individuellen Patienten können diese früher oder später als diese Medianwerte auftreten.

1. Liu G, et al. *Lung Cancer*. 2024;191:107535.

# Management von selektierten laborbasierten UEs

Vorbereitung	Monitoring (nach einem Monat)		Neubeurteilung (regelmäßig bis stabil/verbessert)
<b>Bestimmung der Lipidwerte</b>  Wenn Lipidwerte erhöht sind, beginnen oder erhöhen Sie die lipidsenkende Therapie.	<b>Normale Lipidwerte</b>	 <b>Monitoring</b> der Lipidwerte bei jeder Follow-up-Visite	  Bei <b>unkontrollierter Hyperlipidämie</b> , erhöhen, ändern oder fügen Sie zusätzliche lipidsenkende Therapie hinzu.  Wenn <b>maximale Dosen</b> von lipidsenkenden Mitteln erreicht sind, verringern Sie die Lorlatinib-Dosis um 25 mg.
	<b>Erhöhte Lipidwerte</b>	 <b>Beginn, Erhöhung oder Anpassung</b> einer lipidsenkenden Therapie	
	<b>Stark erhöhte Lipidwerte</b> (lebensbedrohlich gemäß CTCAE)  Gesamtcholesterin >500 mg/dL (12,93 mmol/L) oder Triglyceride >1.000 mg/dL (11,29 mmol/L)	 →  <b>Beginn</b> einer lipidsenkenden Therapie <b>und Pausieren</b> von Lorlatinib, bis Gesamtcholesterinspiegel unter 400 mg/dL (10,34 mmol/L) und Triglyceride unter 500 mg/dL (5,65 mmol/L) liegen, dann erneuter Beginn.	

 Pause: Dosis pausieren

 Fortfahren: Beibehalten der Dosis

 Reduzierung: Dosisreduktion (in 25 mg-Schritten)

 Erhöhen: Dosiserhöhung (maximal 100 mg/Tag)

UE, Unerwünschtes Ereignis.  
Liu G, et al. *Lung Cancer* 2024;191:107535.

# Management von selektierten nicht-laborbasierten AEs

Toxizität	Wie beeinträchtigt ist die Toxizität?*			Neu bewerten monatlich bis stabil/verbessert
	Keine Beeinträchtigung	Mild/Moderat	Stark	
Gewichtszunahme <sup>†</sup>	Keine Intervention	Lifestyle Modifikation and Toxizitätsmanagement		Falls schlechter : 
Ödeme	Lifestyle Modifikation and therapeutische Intervention			Falls stabil: 
Periphere Neuropathie	Toxizitätsmanagement	 →  oder 	 → 	Falls besser:  oder 
ZNS <sup>†</sup> (Stimmung, Kognition, Sprache, Reizbarkeit, Psychose)		 → 		

 Pause: Dosis pausieren    
  Fortfahren: Beibehalten der Dosis    
  Reduzierung: Dosisreduktion (von 25 mg Schritten)    
  Erhöhen: Dosiserhöhung (maximal 100 mg/Tag)

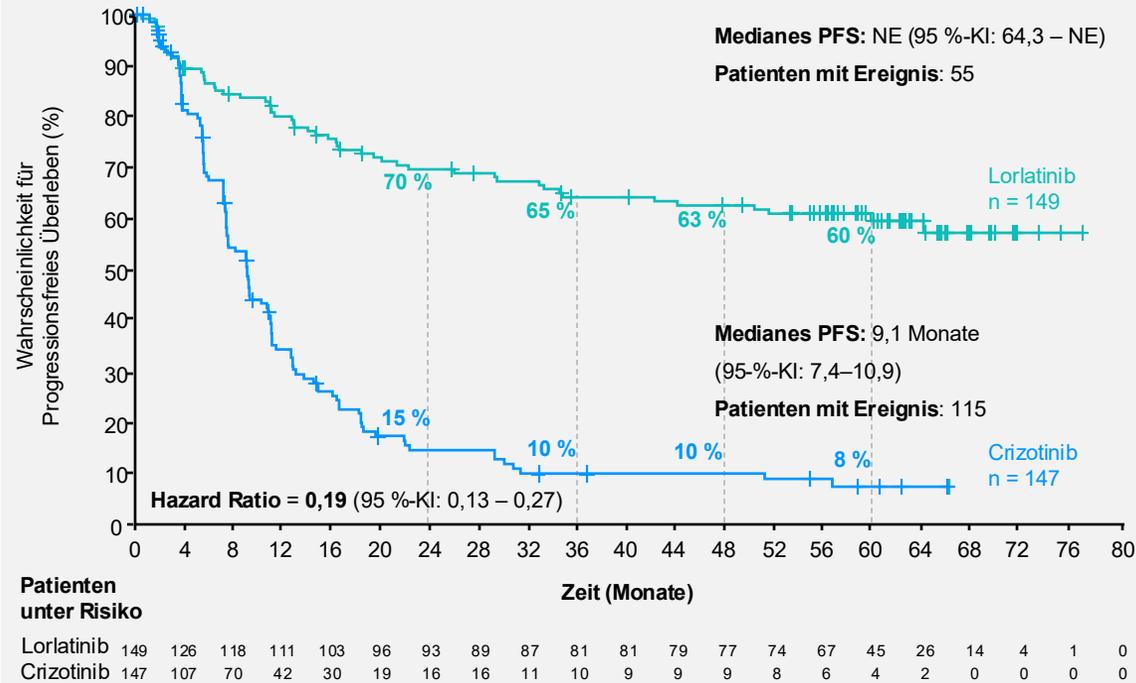
\*. Wenn der Schweregrad zunimmt, fügen Sie die Verwaltung von links nach rechts hinzu. Beispielsweise sollten Sie bei stark störenden Ödemen eine Änderung des Lebensstils, eine therapeutische Intervention, eine Dosisunterbrechung und eine Dosisreduktion in Betracht ziehen. Beachten Sie, dass alle Nebenwirkungen subjektiv sind; Wenn ein Patient ein mäßig störendes UE befürwortet, das funktionell beeinträchtigt oder funktionell schädlich ist, kann dies nach einem Patienten-Arzt-Gespräch als insgesamt stark störend interpretiert werden. Dies gilt insbesondere für ZNS-Toxizitäten, bei denen eine starke Belästigung einer Beeinträchtigung der ZNS-Funktion gleichkommen kann. <sup>†</sup>ZNS-Toxizitäten sind tendenziell störend und reagieren weniger wahrscheinlich auf Minderungsstrategien; Daher kann eine frühzeitige Dosisreduktion in Kombination mit einer vorübergehenden Dosisunterbrechung bevorzugt werden, und eine Dosissteigerung nach Abklingen der Symptome wird nicht empfohlen

UE, Unerwünschtes Ereignis; ZNS, Zentrales Nervensystem.  
Liu G, et al. *Lung Cancer* 2024;191:107535.

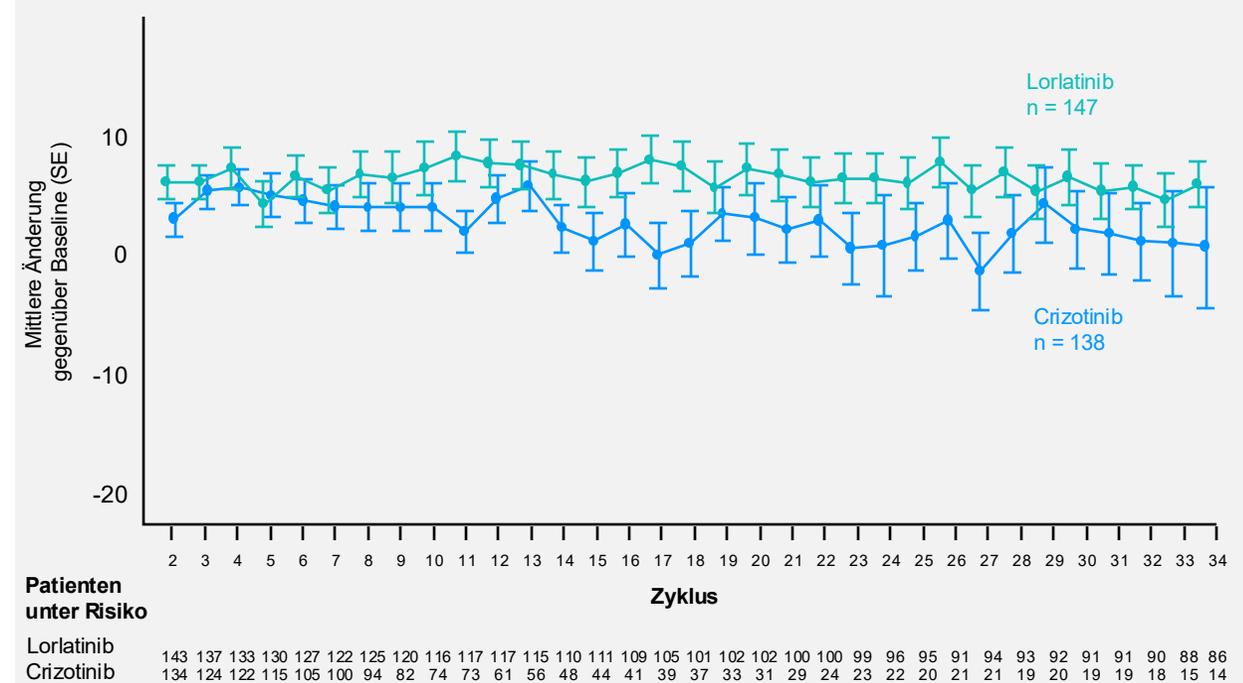
# Mit Lorlatinib kann für viele Patienten eine hohe Wirksamkeit bei guter Lebensqualität (QoL) erzielt werden

- Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug 11 %, nur 5% der Patienten brachen die Therapie aufgrund behandlungsassoziierter Nebenwirkungen ab.<sup>1</sup>

## Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt-bewertet)<sup>1</sup>



## Veränderung des EQ-VAS von Baseline<sup>2</sup>



**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.

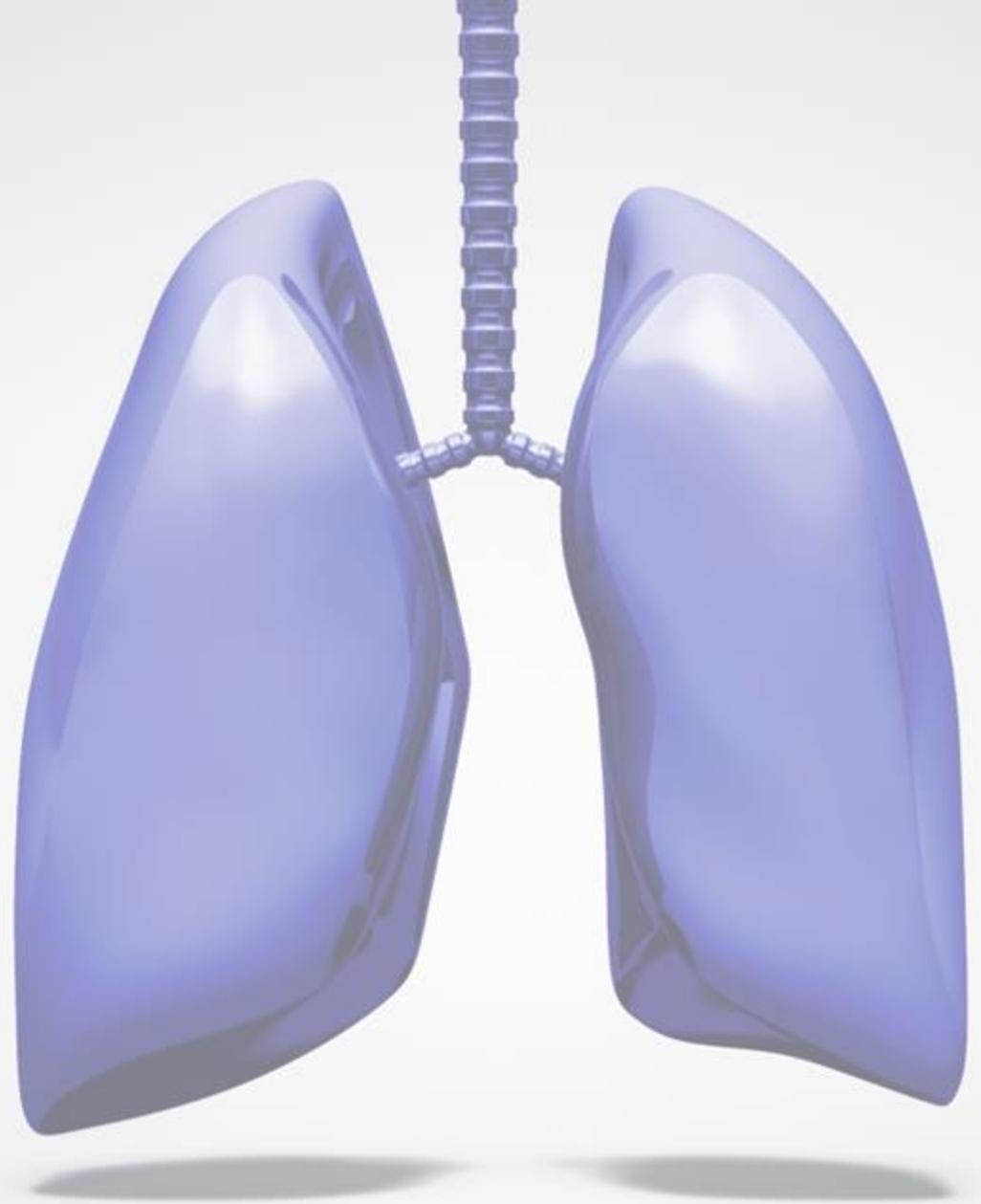
Mediane Behandlungsdauer: Lorlatinib: 57,0 Monate; Crizotinib: 9,6 Monate.

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.

# Dosierung und Dosisreduktion



# Startdosis erst bei Nebenwirkungen reduzieren<sup>1-3</sup>

- 100 mg ist die empfohlene Dosierung für Lorlatinib<sup>1</sup> beim *ALK+* aNSCLC<sup>1</sup>
  - Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden mit dieser Dosierung umfangreich untersucht<sup>2-4</sup>
  - Diese Dosierung ermöglicht eine ausreichende Penetration der Blut-Hirn-Schranke und Abdeckung der wichtigsten Resistenzmutationen<sup>4-7</sup>
  - In der CROWN-Studie hatte eine Dosisreduktion aufgrund von Toxizität keinen negativen Einfluss auf das PFS unter Lorlatinib<sup>4</sup>

---

# Warum wurde in CROWN 100 mg einmal täglich als Anfangsdosis für Lorlatinib der ersten Wahl gewählt?

- Lorlatinib wurde als Blut-Hirn-Schranke überwindende Substanz entwickelt, um ZNS-Metastasen zu kontrollieren und einen Schutz vor Resistenzmutationen zu ermöglichen
- Die empfohlene und zugelassene Dosis von 100 mg einmal täglich wurde auf der Grundlage von Daten aus der Phase-1/2-Studie (1001) festgelegt, die an Patienten mit ALK- und ROS1-Umlagerungen durchgeführt wurde
- Empfohlene Dosis von 100 mg einmal täglich, basierend auf Daten der FIH-Phase-1/2-Studie, die an Patienten mit ALK- und ROS1-Umlagerungen durchgeführt wurde (B7461001).
- Ziel der Studie war es, eine Dosis mit ausreichender ZNS-Penetration und Plasmakonzentrationen zu ermitteln, um wichtige ALK-Resistenzmutationen zu hemmen

---

# Warum wurde in CROWN 100 mg einmal täglich als Anfangsdosis für Lorlatinib der ersten Wahl gewählt?

- Der MTD (definiert als die Dosis des Studienmedikaments, die einer dosislimitierenden Toxizität am nächsten kommt, aber nicht höher als 33 % ist) wurde nicht identifiziert
- Alter, Geschlecht und Körpergewicht hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die PK von Lorlatinib
- Basierend auf der Gesamtheit der Sicherheits-, Wirksamkeits- und klinischen Pharmakologiedaten wurde 100 mg QD als empfohlene Phase-II-Dosis ausgewählt
- Der Phase-2-Teil dieser Studie ermittelte die klinische Sicherheit und Wirksamkeit des Einzelwirkstoffs Lorlatinib in einer Dosierung von 100 mg täglich und bildete die Grundlage für die behördliche Zulassung

---

# Warum wurde in CROWN 100 mg einmal täglich als Anfangsdosis für Lorlatinib der ersten Wahl gewählt?

- In der CROWN-Studie erhielten alle Patienten anfangs täglich 100 mg Lorlatinib
- PK/PD-Analysen, die mit Daten der CROWN-Studie durchgeführt wurden, bestätigten frühere Ergebnisse aus Studie 1001
- Bei 23 % der Patienten wurde die Dosis reduziert, was darauf hindeutet, dass die Mehrheit der Patienten weiterhin 100 mg täglich einnahm.
- Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass eine niedrigere Anfangsdosis von Lorlatinib (z. B. 75 mg einmal täglich) zu der gleichen Wirksamkeit wie bei CROWN führen würde.
- Pfizer plant keine Dosisoptimierungsstudie
- Im Rahmen unseres integrierten Evidenzplans plant Pfizer, reale Daten auszuwerten, um die Auswirkungen niedrigerer Lorlatinib-Dosen auf die langfristigen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofile zu untersuchen.

In einer Phase I Studie wurden 100 mg als optimale Dosierung für Lorlatinib identifiziert<sup>1</sup>

In einer **Phase-I-Dosisfindungsstudie** wurden **54 Patienten** mit Lorlatinib behandelt. Es wurden Dosierungen von **10–200 mg** und eine **ein- bzw. zweimal tägliche** Einnahme erprobt

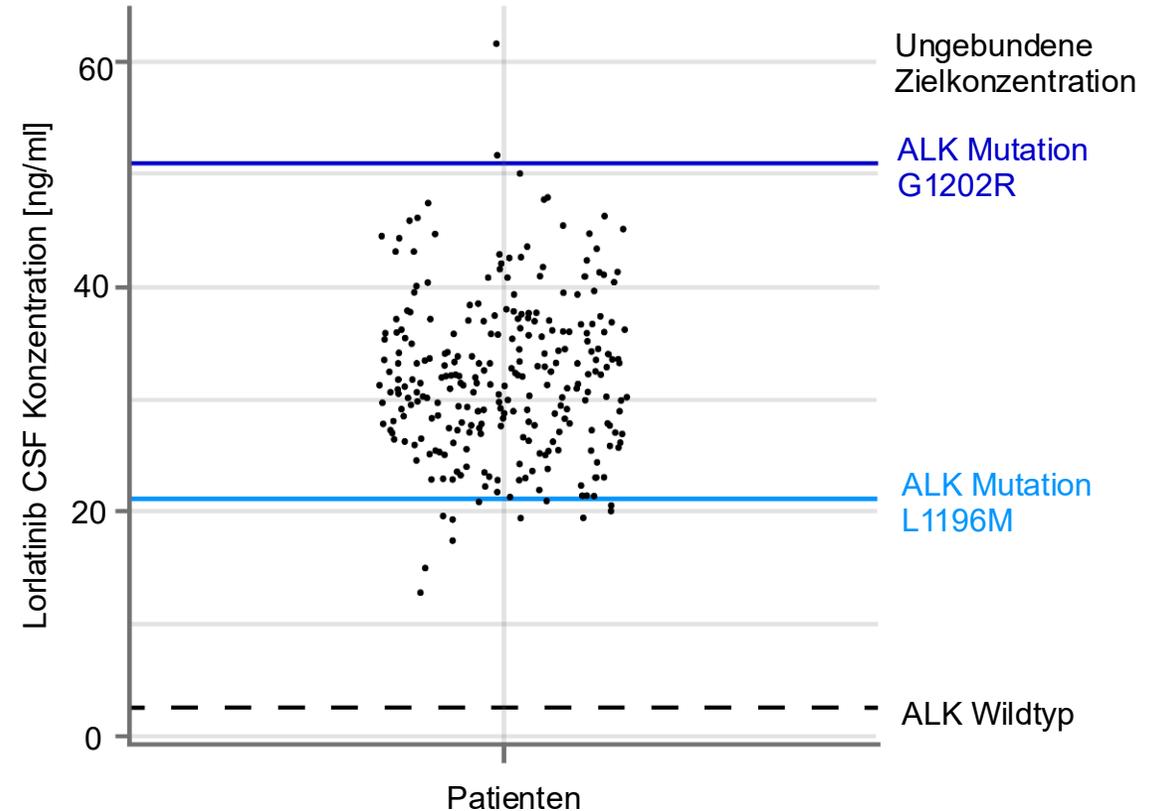
- › Bei 200 mg trat 1 dosislimitierende Toxizität auf. Insgesamt konnte jedoch **keine „maximum tolerated dose“** ermittelt werden.<sup>1</sup>
- › 100 mg 1x tgl. waren gut verträglich, hier traten keine dosislimitierenden Toxizitäten auf; diese Dosierung wurde als „Recommended Phase 2 Dose“ gewählt.<sup>1</sup>

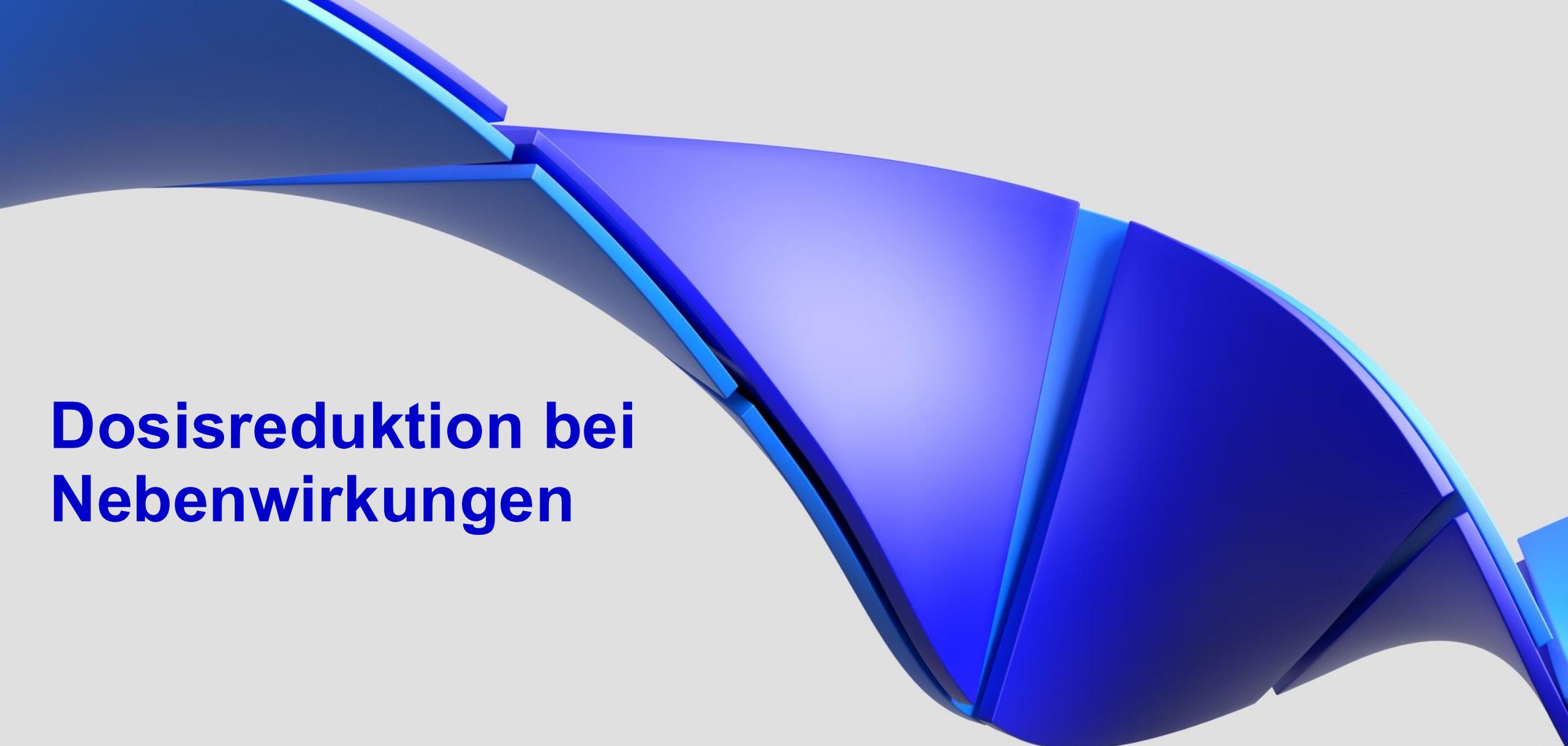
Die Dosierung von **100 mg** ermöglicht eine ausreichende Penetration der Blut-Hirn-Schranke und Abdeckung der wichtigsten Resistenzmutationen<sup>1-3</sup>

Die Lorlatinib-Konzentration im Liquor variiert von Patient zu Patient. Modellierte Daten zeigen Lorlatinib-Konzentrationen im Liquor bei einer Lorlatinib **Startdosis von 50 mg**:

- › Die **Konzentration** wäre nicht ausreichend, um die G1202R-Mutation abzudecken.<sup>1</sup>

Bei **begründeter** Dosisreduktion (aufgrund von Toxizität) ist nicht mit einem Wirkverlust zu rechnen (weder systemisch noch intrakraniell).<sup>2,3,4</sup>



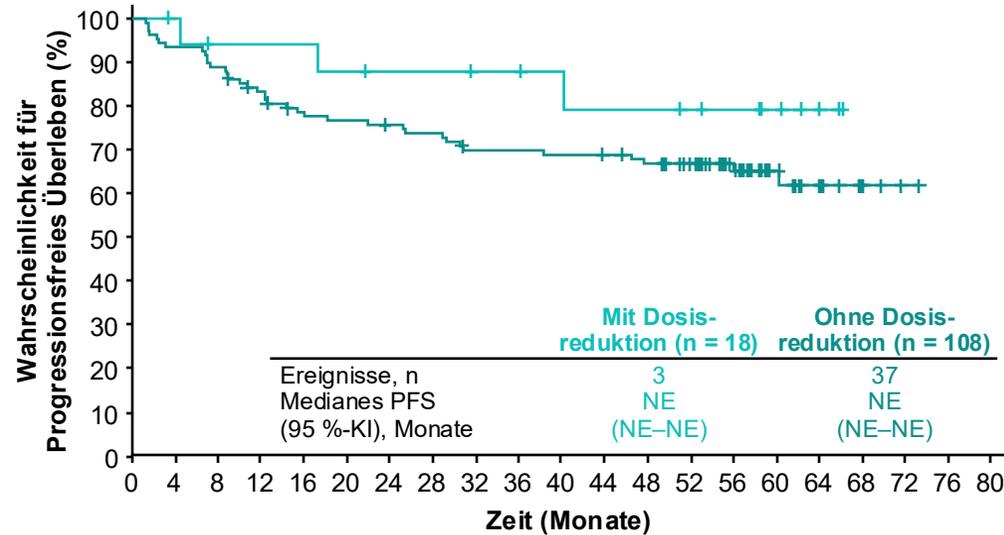
An abstract, three-dimensional graphic composed of several overlapping, curved blue planes. The planes are rendered with a gradient from light blue to dark blue, creating a sense of depth and movement. The overall shape is reminiscent of a stylized wave or a series of connected, curved segments.

# Dosisreduktion bei Nebenwirkungen

# CROWN 5 Jahre: Zeit bis zur systemischen- oder IC-Progression bei Dosisreduktion (Prüfarzt-bewertet)

- Patienten mit einer ersten Lorlatinib-Dosis-Reduktion innerhalb von 16 Wochen

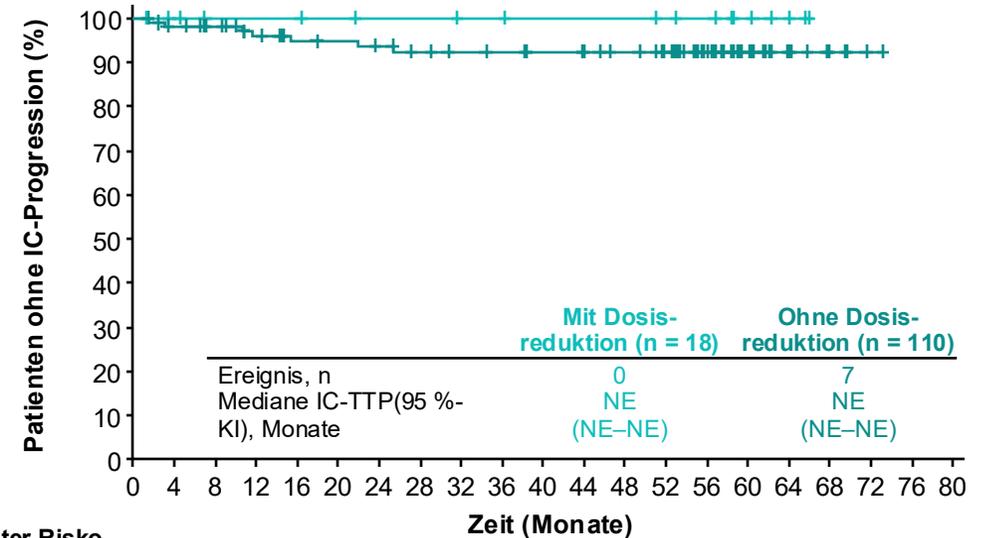
### Systemische Progression



Patienten unter Risiko

	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	-

### Intrakranielle Progression



Patienten unter Risiko

	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	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	-

Datenschluss: 31. Oktober 2023.

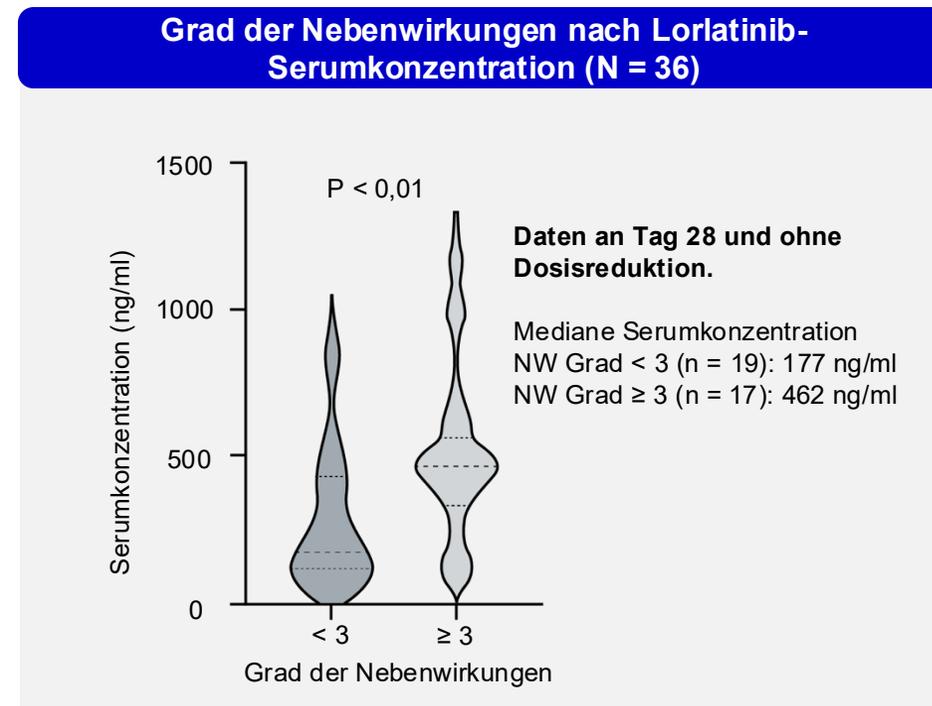
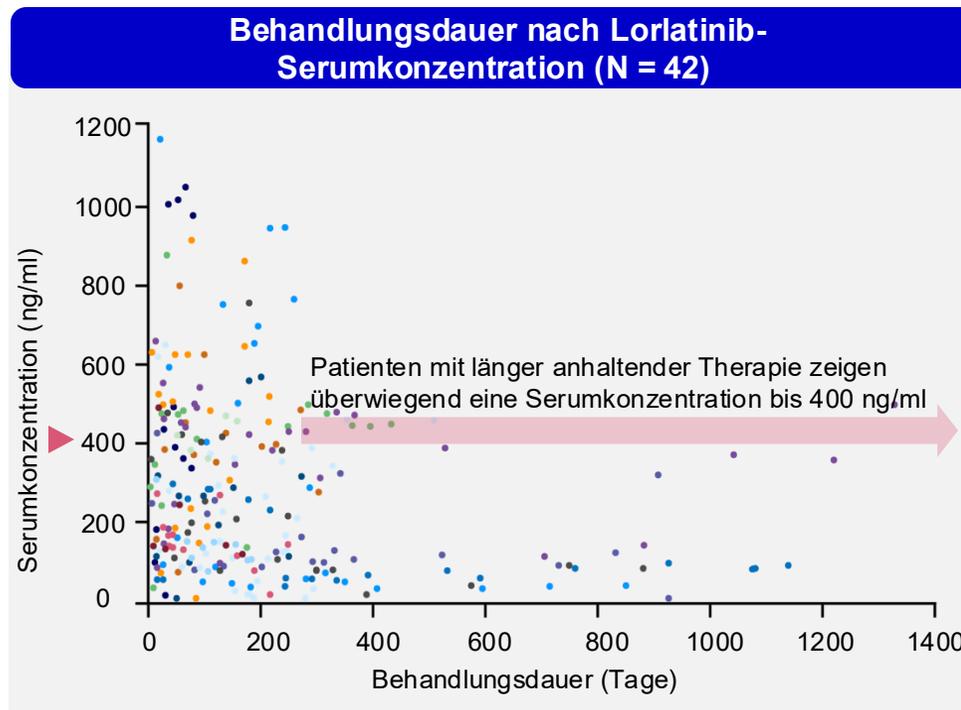
Eine Limitation dieser Studie ist, dass die aktualisierte 5-Jahres-Analyse, obwohl sie ein wichtiges zusätzliches Follow-Up darstellt, nicht präspezifiziert war. Aus diesem Grund sind die präsentierten Ergebnisse deskriptiv und exploratorisch und formelle statistische Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen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

IC: Intrakraniell; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben.

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

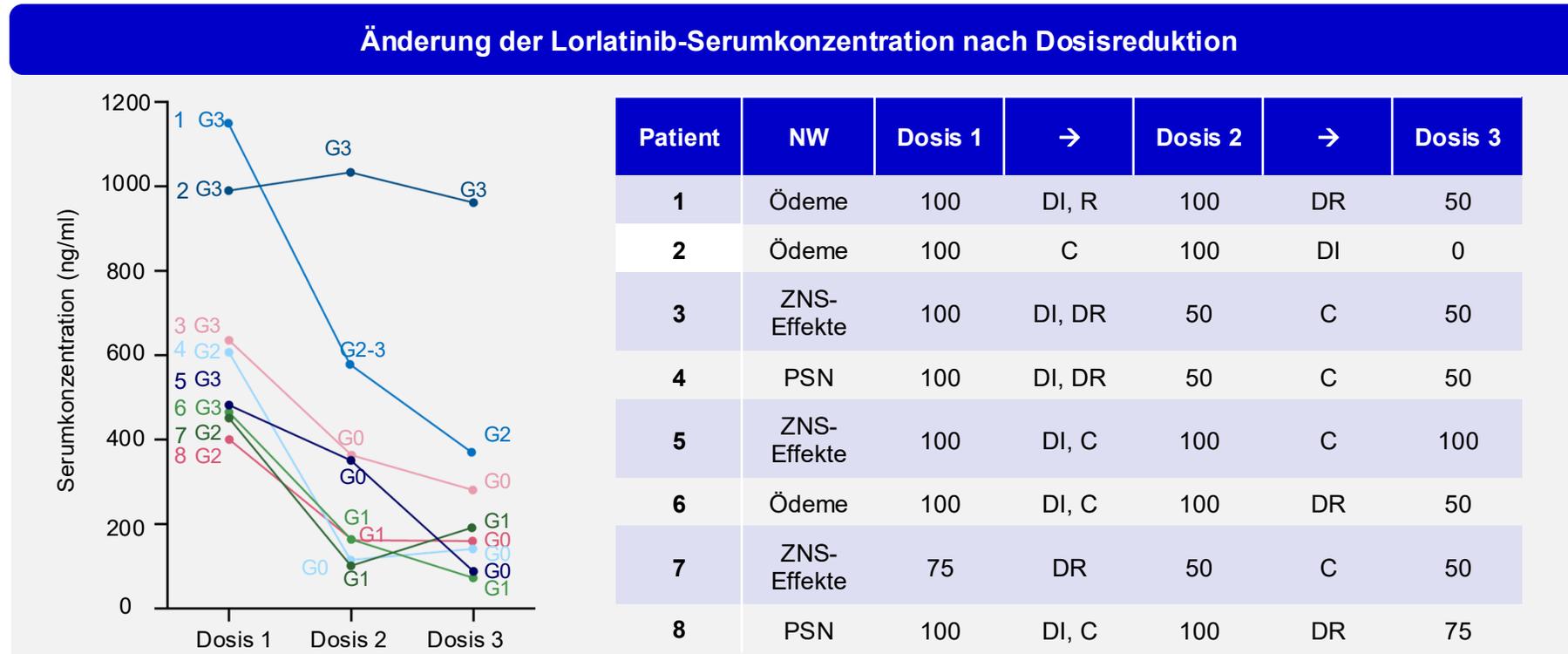
# Es besteht eine Korrelation zwischen Lorlatinib-Serumkonzentration, Behandlungsdauer und Nebenwirkungen – Igawa et al. ESMO 2023

- Die retrospektive Studie untersuchte die Korrelation **zwischen Lorlatinib-Serumkonzentration und unerwünschten Nebenwirkungen** bei Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC (von 55 Patienten waren 28 bereits in Behandlungslinie 3)\*.



- Bei Patienten mit NW  $\geq$  Grad 3 in den ersten Behandlungsmonaten zeigen sich erhöhte Serumkonzentrationen (über 400 ng/ml)**

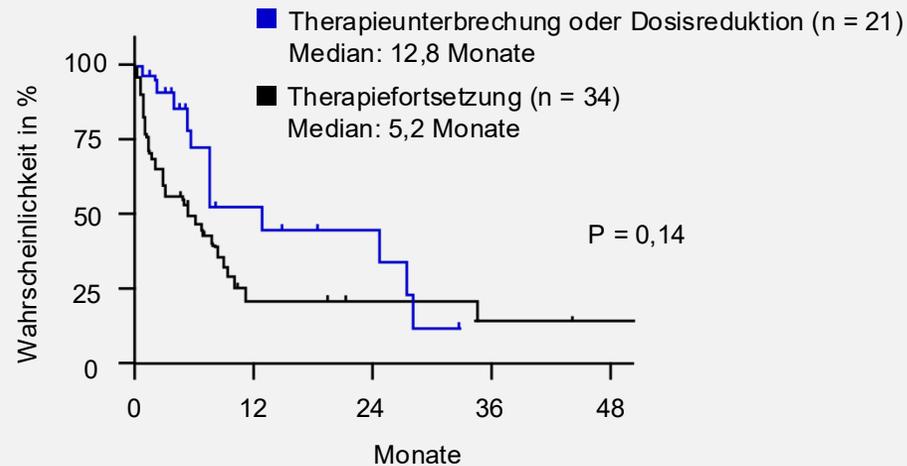
# Eine Dosisreduktion von Lorlatinib führt zu einer entsprechenden Senkung der Serumkonzentration – Igawa et al. ESMO 2023



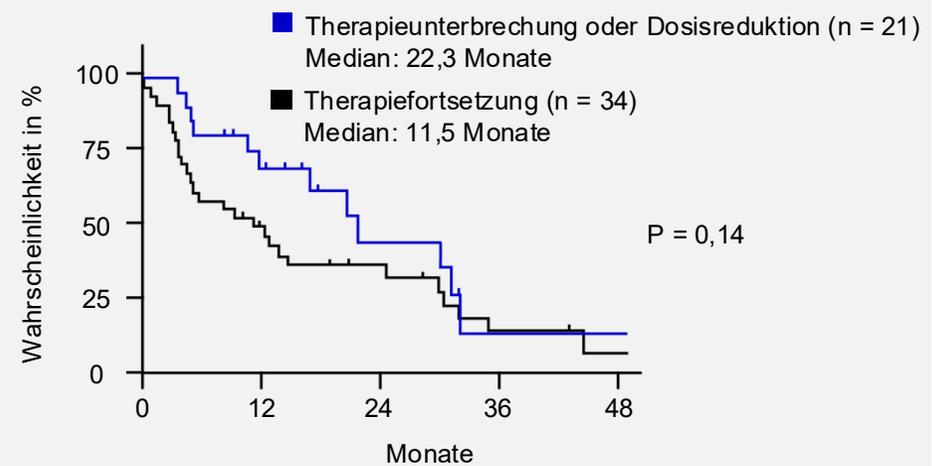
# Eine Dosisreduktion ermöglicht das Management von Nebenwirkungen ohne negativen Einfluss auf die Wirksamkeit von Lorlatinib

– Igawa et al. ESMO 2023

## Progressionsfreies Überleben



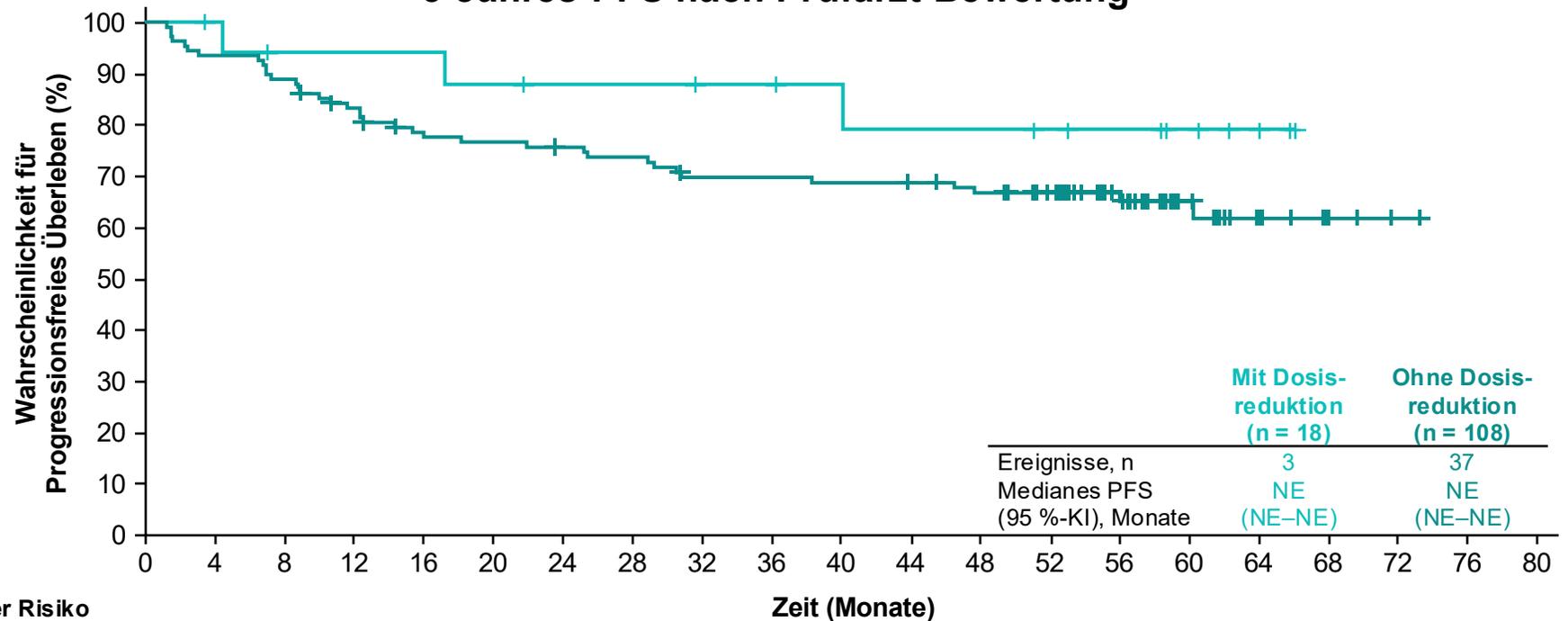
## Gesamtüberleben



- › **Keine erkennbaren Unterschiede bei PFS- und OS-Raten zwischen Patienten mit Dosisanpassung und ursprünglichem Lorlatinib-Dosierungsschema.**

# Auch in der CROWN-Studie hatte eine Dosisreduktion aufgrund von Toxizität keinen negativen Einfluss auf das PFS unter Lorlatinib<sup>1</sup>

5-Jahres-PFS nach Prüfarzt-Bewertung<sup>1</sup>



	Patienten unter Risiko																				
	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	-

Datenschluss: 31. Oktober 2023.

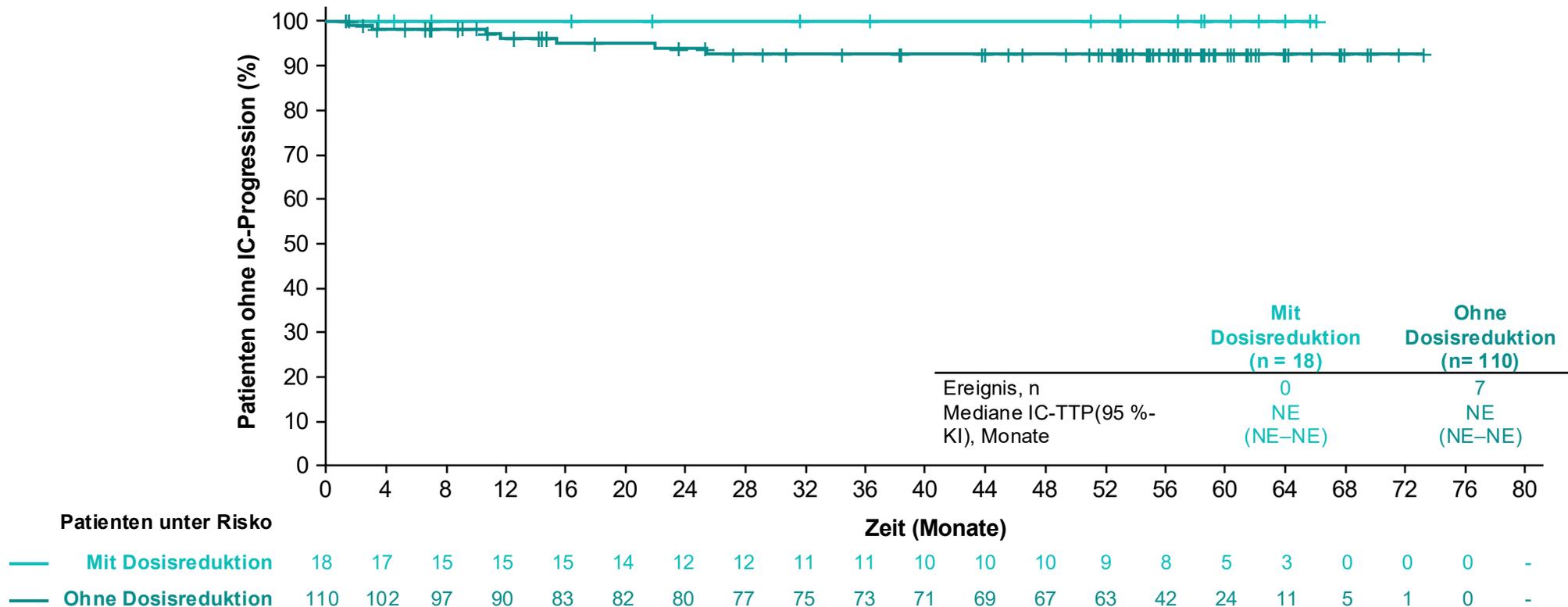
Eine Limitation dieser Studie ist, dass die aktualisierte 5-Jahres-Analyse, obwohl sie ein wichtiges zusätzliches Follow-Up darstellt, nicht präspezifiziert war. Aus diesem Grund sind die präsentierten Ergebnisse deskriptiv und exploratorisch und formelle statistische Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen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

KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben.

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

# Auch in der CROWN-Studie hatte eine Dosisreduktion aufgrund von Toxizität auch keinen negativen Einfluss auf die IC-TTP unter Lorlatinib<sup>1</sup>

IC-TTP nach Prüfarzt-Bewertung<sup>1,\*</sup>



Datenschluss: 31. Oktober 2023.

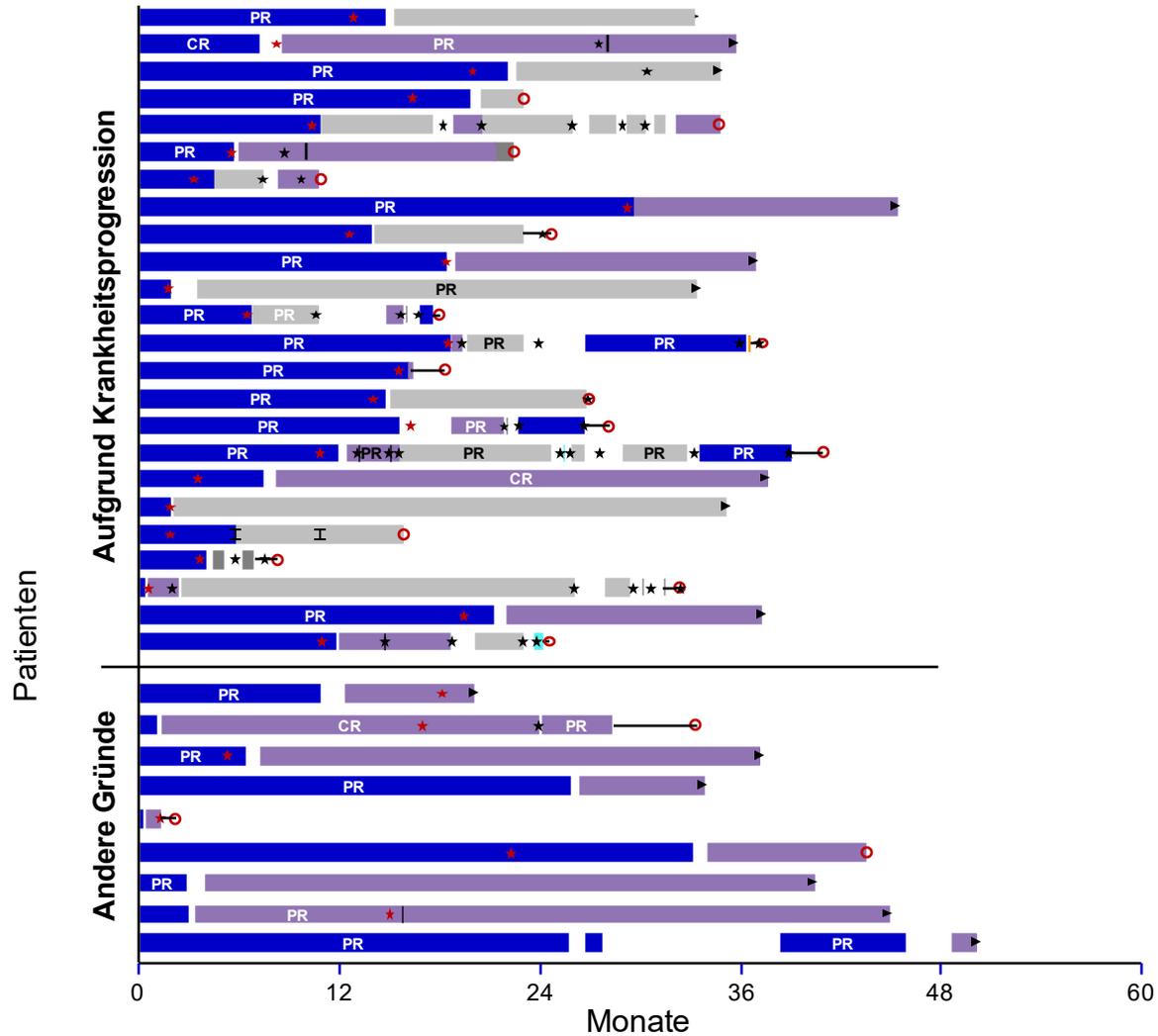
Eine Limitation dieser Studie ist, dass die aktualisierte 5-Jahres-Analyse, obwohl sie ein wichtiges zusätzliches Follow-Up darstellt, nicht präspezifiziert war. Aus diesem Grund sind die präsentierten Ergebnisse deskriptiv und exploratorisch und formelle statistische Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen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

\*Patienten mit einer IC-TTP ≤16 Wochen wurden ausgeschlossen. Bei Patienten, die in die Analyse einbezogen wurden, wurde die IC-TTP ab dem Markierungszeitpunkt neu berechnet.

IC: Intrakraniell; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; TTP: Zeit bis zur Progression .

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

# Wenn die Lorlatinib-Therapie aufgrund von Toxizität abgebrochen werden muss könnten andere TKIs noch wirksam sein

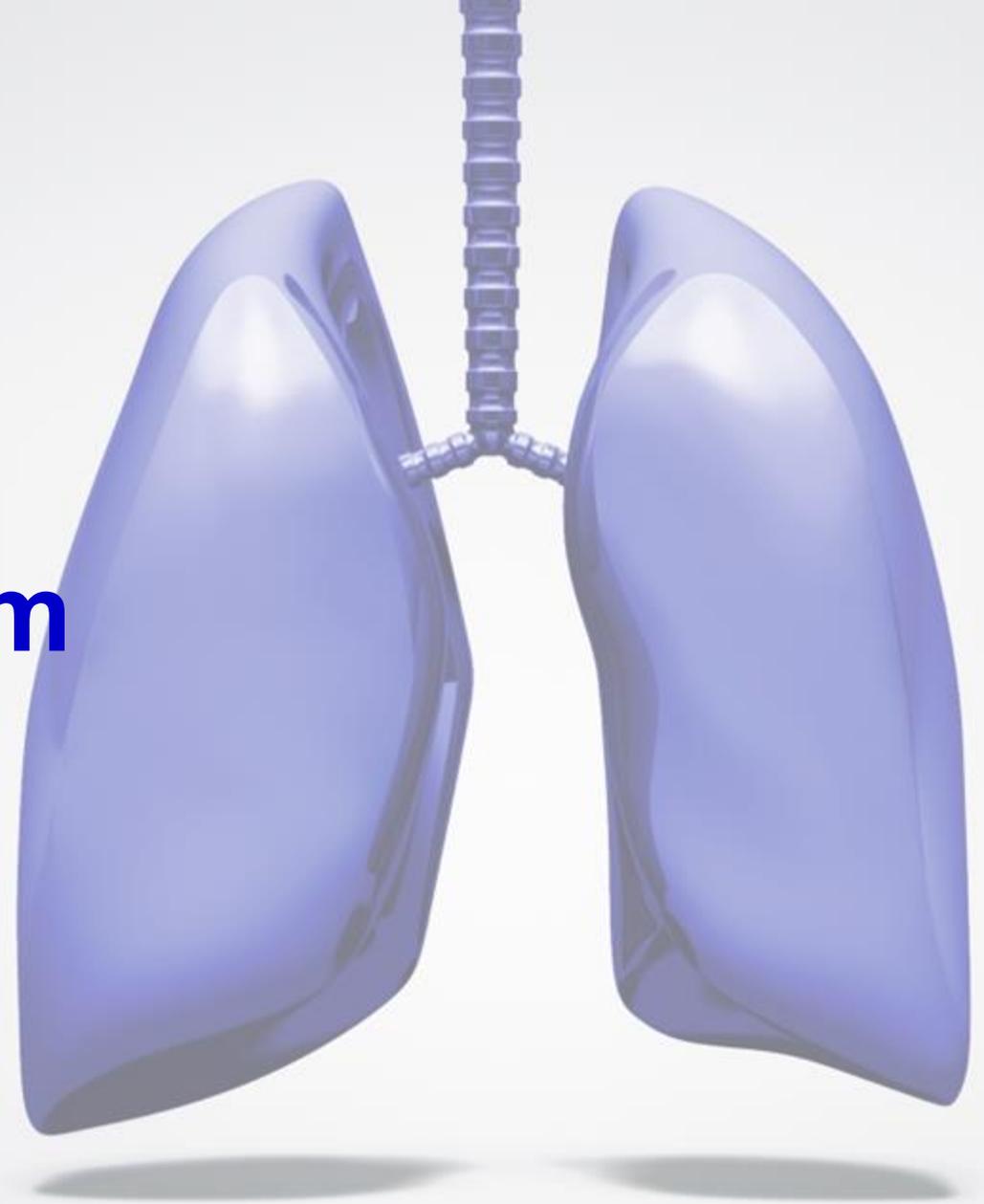


Unter einer TKI-Folgetherapie zeigten sich:

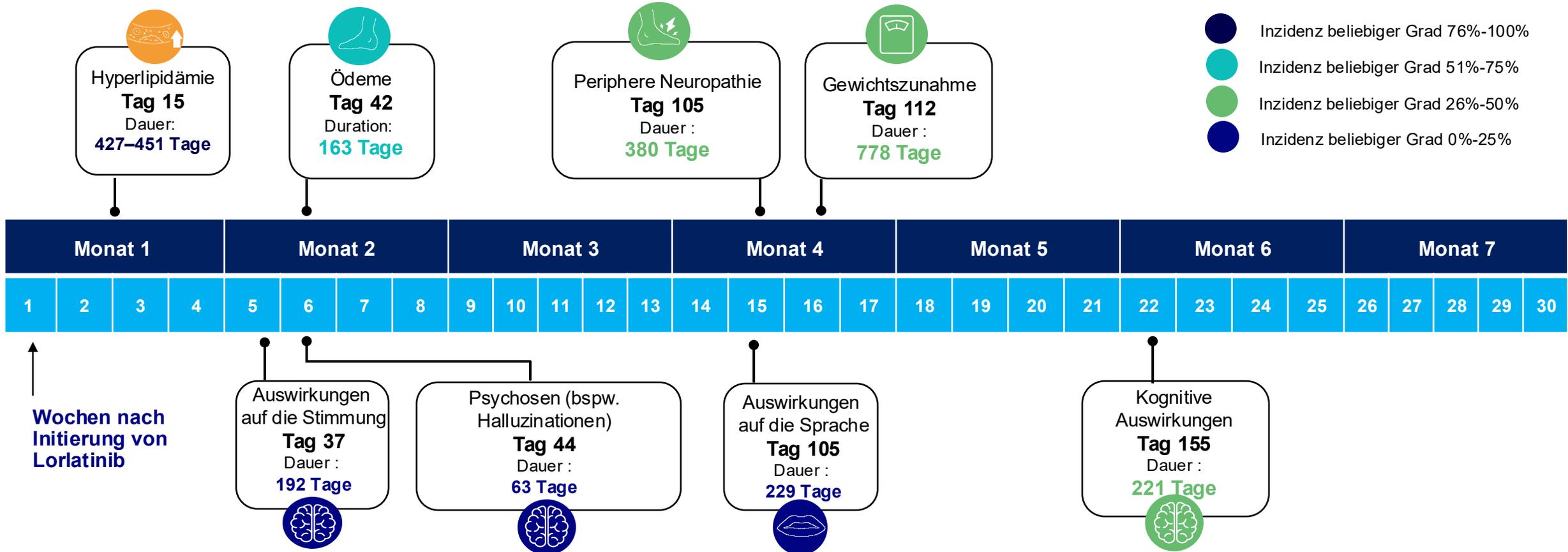
- › 1 CR und 4 PR bei Patienten mit Progress
- › 1 CR und 2 PR bei Patienten mit Abbruch aus einem anderen Grund

- Lorlatinib
- Chemotherapie ± andere
- Immuntherapie
- Andere TKI
- Tod
- ★ Krankheitsprogression lt. Prüfarzt
- Keine Folgetherapie
- ┆ Überlappung
- ★ Krankheitsprogression
- ▶ Behandlung fortlaufend
- ┆ Initiierung eines anderen TKI

# Sonstige Hinweise zum Therapiemanagement



# Mediane Zeit bis zum Auftreten und Dauer ausgewählter Nebenwirkungen unter Lorlatinib<sup>1,\*</sup>



\* Die hier aufgeführten Werte stellen die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten für jede Nebenwirkung dar. Zugrunde liegt eine Verteilung, bei individuellen Patienten können diese früher oder später als diese Medianwerte auftreten.

1. Liu G, et al. *Lung Cancer*. 2024;191:107535.

# Therapiemanagement Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie: Wechselwirkungen von Statinen<sup>1-5</sup>

## Pharmakokinetische Eigenschaften von Statinen<sup>1</sup>

Aufgrund geringer Wechselwirkungen zu bevorzugen

	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Fluvastatin
Metabolismus <sup>a</sup>	++	+	+	+++	+++	+++	+++
Metabolisierendes CYP-Enzym	(2C9)	(3A4)	2C9 (2C19)	3A4 (2C8)	3A4, 2C8	3A4, 2C8?	2C9
CYP3A4-Inhibitor <sup>b</sup>				+	+	+	+
CYP2C9-Inhibitor <sup>b</sup>			(+)				+
Triglycerid-senkende Wirkung	22–30 % <sup>c</sup>	11–14 % <sup>d</sup>	17 % <sup>d</sup>	14–19 % <sup>d</sup>	10–14 % <sup>d</sup>	13 % <sup>d</sup>	0–5 % <sup>2</sup>

- › ESC-Leitlinie Kardionkologie empfiehlt unter Lorlatinib **Cholesterinspiegelkontrollen alle 3–6 Monate**.<sup>3</sup>
- › **Neben Statinen gibt es mittlerweile viele weitere Substanzen** (in den letzten Jahren mehrere Neuzulassungen, s. auch nächstes Slide). Ggf. Mitbeurteilung durch Kardionkologie/Endokrinologie) in Erwägung ziehen<sup>4,5</sup>
- › **Zusätzliche Gabe von Fibraten und Fischölen** kann zur Senkung des Triglyceridlevel effektiv sein, wenn eine Behandlung über Statine hinaus notwendig ist. CAVE: **Gemfibrozil kann nicht zusammen mit einigen Statinen** gegeben werden!<sup>1</sup>
- › **Ezetimib** kann in Betracht gezogen werden, falls die Behandlung mit Statinen und Fenofibraten ineffektiv ist.<sup>1</sup>

a +++ = extensiv verstoffwechselt, += begrenzter Stoffwechsel (hauptsächlich unverändert ausgeschieden), () = geringe Bedeutung; b + = ja, - = nein.

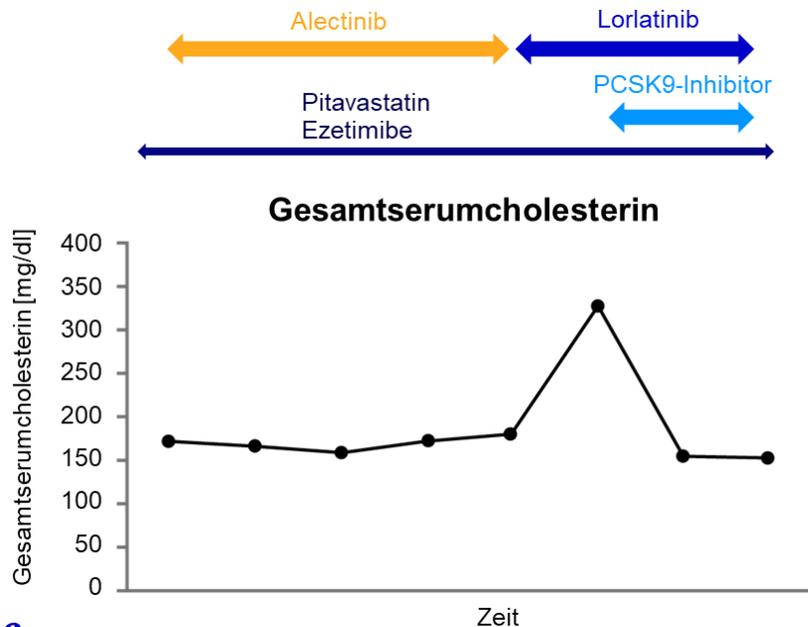
c Baseline Triglyceride  $\geq 150$  mg/dL (Kajinami K, et al. Cardiovasc Drug Rev 2003;21:199-215). d Baseline Triglyceride 100-200 mg/dl (Effect of statins vs. Placebo on triglyceride levels in 10 primary and secondary placebo-controlled outcome trials. Verfügbar unter <http://www.medscape.org/viewarticle/589010>. Zugriff am 16. Februar 2018).

1. Bauer TM et al. Oncologist. 2019; 24(8): 1103-1110. 2. Schaefer EJ et al. Am J Cardiol 2004; 93: 31-39. 3. Lyon AR, et al. Eur Heart J. 2022; 43(41):4229-4361. 4. Reed M et al. Adv Ther. 2020; 37: 3019–3030. 5. Erfahrung deutscher Experten (Advisory Board vom 21.06.2022).

# Zwei Case Reports aus Japan in *Clinical Lung Cancer* (Khairunnisa et al. 2023) – Therapie von Hyperlipidämie unter Lorlatinib mit PCSK9-Inhibitoren<sup>1</sup>

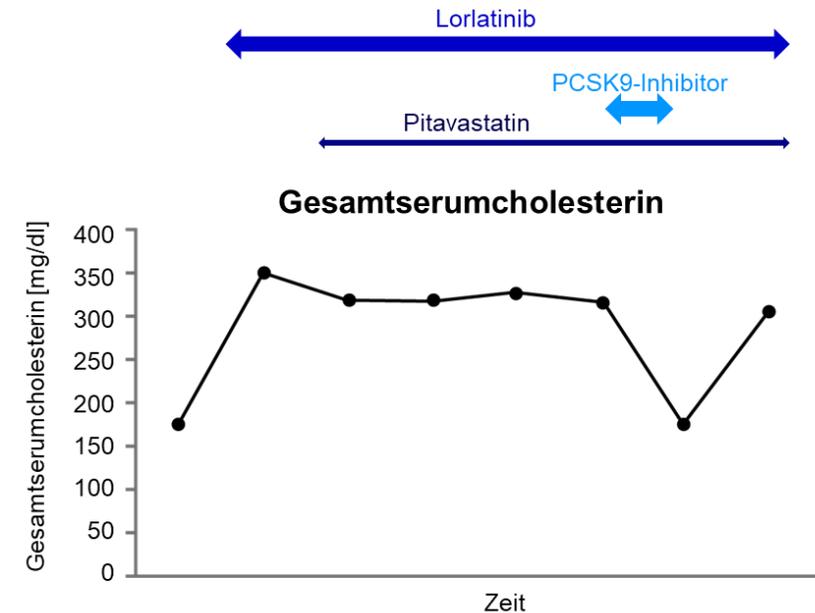
**Fall 1:** 48j. ♂, ALK+ NSCLC (Adeno-Ca.), initial Stadium IIIA, Z.n. OP und adj. Chemotherapie

- › **Erstlinie:** Bei Rezidiv (2 Jahre nach Chemotherapie) Beginn Alectinib
- › **Zweitlinie:** Bei Meningeosis carcinomatosa Umstellung auf Lorlatinib, intrakranielle Komplettremission
- › **Therapiemanagement Lorlatinib:** Erhöhtes Cholesterin trotz Statin, unter PCSK9-Inhibitor (Evolocumab) Normwerte



**Fall 2:** 36j. ♂, ALK+ NSCLC (Adeno-Ca.), initial Stadium IIIA, Z.n. OP und adj. Chemotherapie

- › **Erstlinie:** Bei Metastasierung (9 Monate nach adjuvanter Chemotherapie), zunächst Beginn Alectinib, wegen Hautausschlag Abbruch und Umstellung auf Lorlatinib, Komplettremission
- › **Therapiemanagement Lorlatinib:** Erhöhtes Cholesterin trotz Statin, Unter PCSK9-Inhibitor (Evolocumab) Normwerte, jedoch Abbruch aus finanziellen Gründen



# ZNS-Nebenwirkungen waren handhabbar, Grad 3 ZNS-Nebenwirkungen und psychotische Effekte waren selten<sup>1</sup>

„ZNS-Effekte“<sup>1</sup>  
bei 63 von 149 Patienten, 42 %

Cave:  
Eine vorherige zerebrale Bestrahlung könnte ein Risikofaktor für das Auftreten von ZNS-Effekten sein.



## Psychotische Effekte

8 Patienten, 5 %  
(bei 2 Patienten Grad 3/4)



## Effekte auf die Sprache

9 Patienten, 6 %  
(bei 1 Patient Grad 3)



## Stimmungseffekte

31 Patienten, 21 %  
(bei 2 Patienten Grad 3)



## Kognitive Effekte

41 Patienten, 28 %  
(bei 5 Patienten Grad 3)

86 % der ZNS-Nebenwirkungen waren von Grad 1 oder 2 und meist reversibel.  
ZNS-Effekte konnten häufig mit Dosisanpassungen behandelt werden.  
Bei 3 Patienten führten ZNS-Effekte zum Therapieabbruch.

Datenschluss: 31. Oktober 2023.

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.

ZNS: zentrales Nervensystem.

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

# Schoenmaekers et al. 2023 *Clinical Lung Cancer* – In-depth Analysis of Lorlatinib-related neurocognitive Adverse Events in Patients With Non-small-cell Lung Cancer

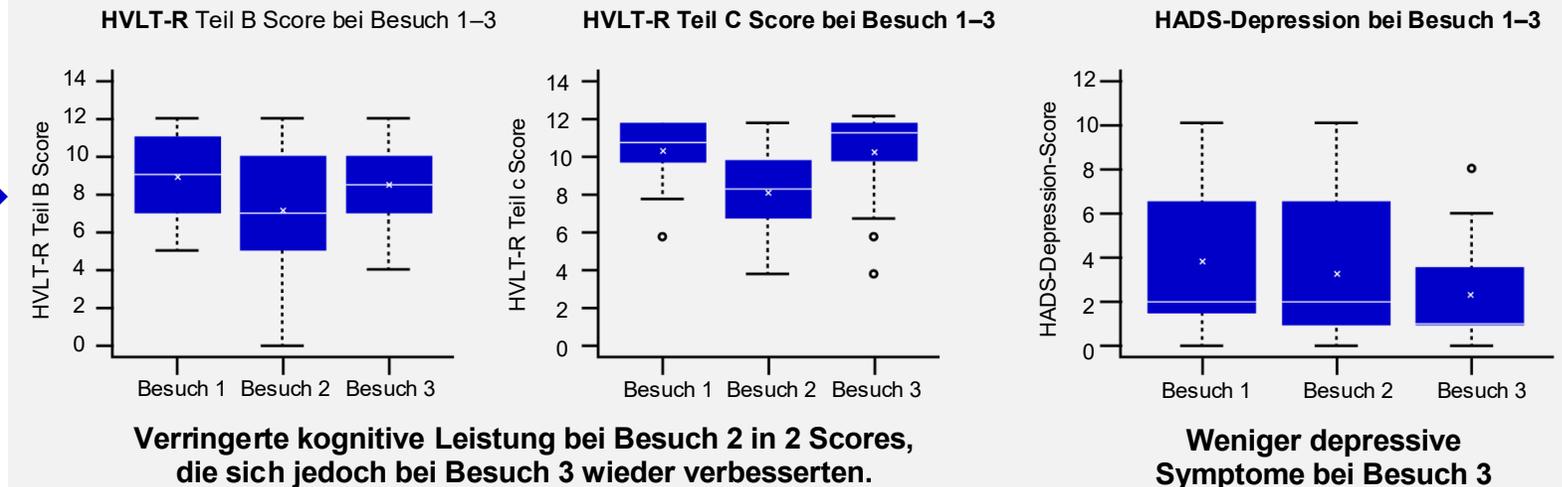
- › Prospektive Beobachtungsstudie mit Fokus auf die neurokognitiven Funktionen an 3 niederländischen universitären Zentren mit Patienten, die im Rahmen der Routinebehandlung Lorlatinib erhalten sollten (n = 22)

## „Test Battery“, Erhebung bei 3 Besuchen: Baseline/nach 2 Wochen/nach 2 Monaten

- Trail Making Test A
- Trail Making Test B
- Controlled Oral Word Association
- Digital Symbol Subtest of the WAIS III
- Hopkins Verbal Learning Test revised (HVL-T-R)
- The Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)
- Grooved pegboard test
- Questionnaires
- The Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)
- The Utrecht Coping List (UCL)

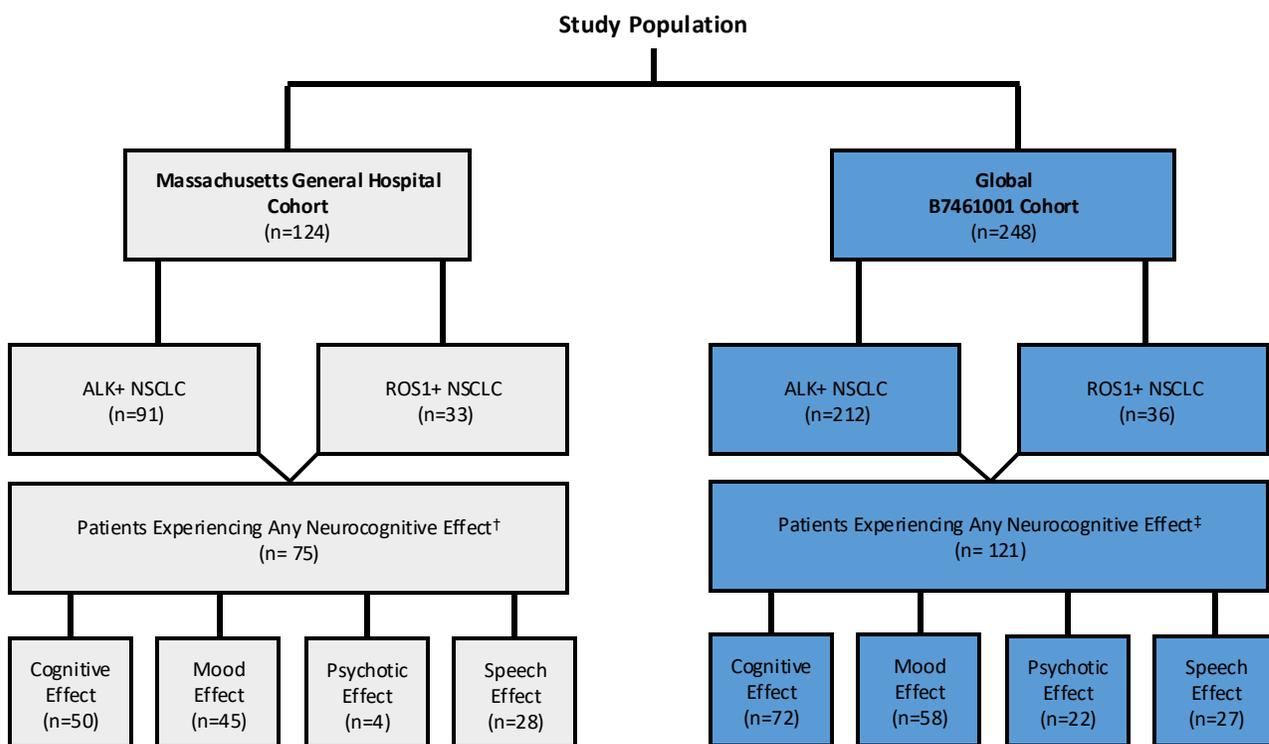


## Nur in drei Tests wurden signifikante Unterschiede festgestellt.



- › Es wurden 7 unerwünschte neurokognitive Ereignisse nach CTCAE-Kriterien festgestellt, für die keine Dosismodifikationen erforderlich waren. Es zeigte sich kein Zusammenhang mit bestehenden ZNS-Metastasen oder ZNS-Bestrahlung.
- › Die Autoren schlussfolgern, dass keine anhaltende Verschlechterung der kognitiven Funktion festgestellt wurde.

# Bei bestimmten Patienten (z.B. nach Vorbestrahlung) ist möglicherweise eher mit ZNS-Effekten zu rechnen



	MGH Cohort (n = 124)	B7461001 Cohort (n = 248)
<b>Any Neurocognitive Effect</b>		Brain RT ( $p = 0.019$ ) Antiepileptics ( $p < 0.001$ ) Psychiatric meds ( $p = 0.002$ ) Benzodiazepine ( $p = 0.002$ ) Stimulants ( $p = 0.026$ ) Steroids ( $p = 0.036$ )
<b>Cognitive Effect</b>		Brain mets ( $p = 0.008$ ) Brain RT ( $p = 0.033$ ) Stimulants ( $p = 0.026$ ) Antiepileptics ( $p < 0.001$ ) Psychiatric meds ( $p < 0.001$ ) Psychiatric illness ( $p = 0.008$ )
<b>Mood Effect</b>	Psychiatric illness ( $p = 0.02$ ) Stimulants ( $p = 0.01$ )	Brain surgery ( $p = 0.020$ ) Psychiatric meds ( $p < 0.001$ ) Benzodiazepine ( $p = 0.002$ ) Sedatives ( $p = 0.034$ )
<b>Speech Effect</b>		Brain RT ( $p = 0.012$ ) Antiepileptics ( $p < 0.001$ )
<b>Psychotic Effect</b>	Brain surgery ( $p = 0.001$ )	Age ( $p = 0.014$ )

Data cutoff: MGH cohort, October 2021; B746101 Cohort, May 2019.

\*Data cannot be extrapolated to patients receiving lorlatinib in 1L.

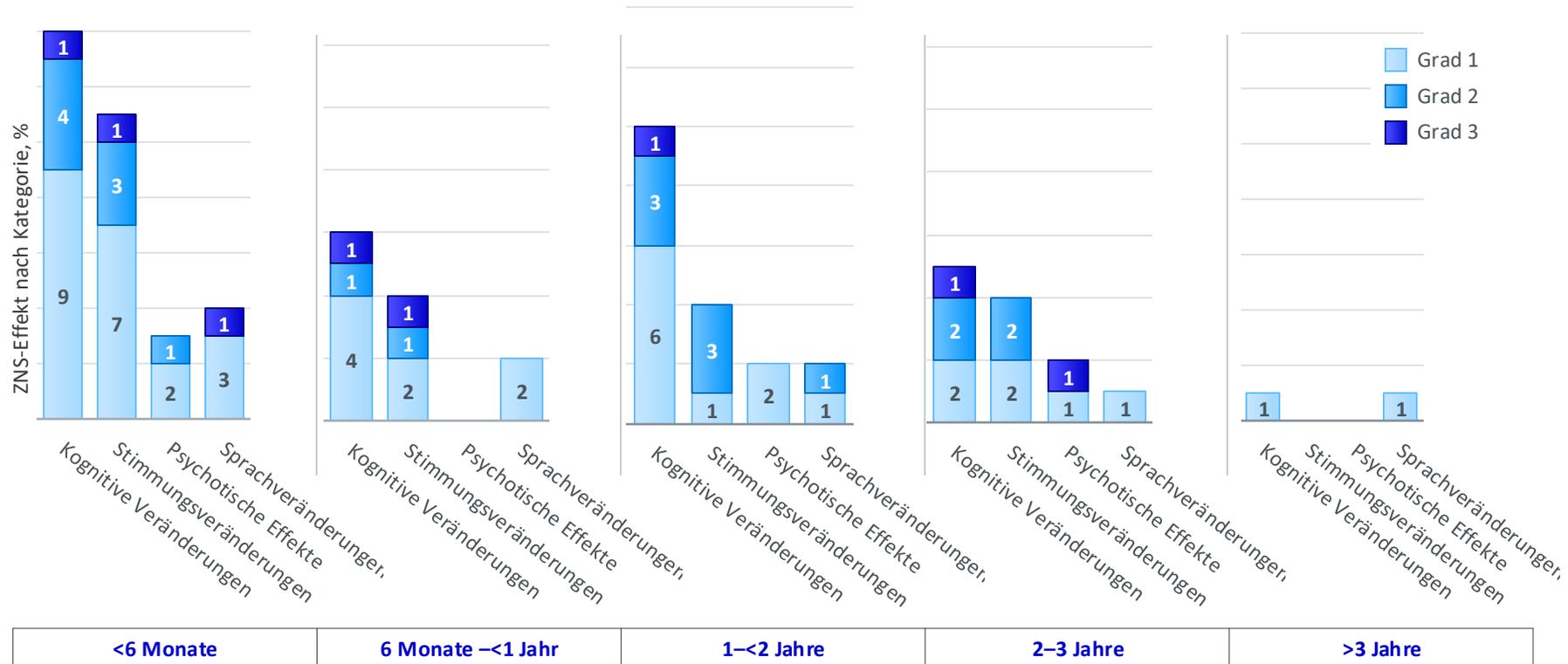
<sup>†</sup>36 patients experienced multiple categories of neurocognitive effects; <sup>‡</sup>46 patients experienced multiple categories of neurocognitive effects.

NSCLC, non-small cell lung cancer.

Dagogo-Jack I, et al. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(1):67-78.

# Die Inzidenz von ZNS-Effekten ist im ersten halben Jahr am höchsten

Inzidenz von ZNS-Effekten in der CROWN Studie (n = 149)<sup>†</sup>



\*Es traten keine Grad 4-Ereignisse auf.

<sup>†</sup>Effekte, die sich nicht zurückgebildet hatten, wurden nicht erneut gezählt.

# ZNS-Effekte können sich spontan oder durch bestimmte Interventionen bessern und führen nur selten zum Therapieabbruch

Intervention	Ereignisse (n = 103)				Gesamt
	Behoben	Teilweise behoben	Nicht behoben	n.a.	
Keine Intervention	32 (31)	1 (1)	28 (27)	0	61 (59)
Nur Begleitmedikation, n (%)	8 (8)	0	6 (6)	0	14 (14)
Nur Dosisreduktion, n (%)	3 (3)	0	1 (1)	0	4 (4)
Nur Dosisunterbrechung, n (%)	12 (12)	2 (2)	1 (1)	0	15 (15)
Dosisreduktion und Dosisunterbrechung, n (%)	2 (2)	0	0	0	2 (2)
Dosisreduktion und Begleitmedikation, n (%)	0	0	0	0	0
Dosisunterbrechung und Begleitmedikation, n (%)	1 (1)	0	3 (3)	0	4 (4)
Dosisreduktion, Dosisunterbrechung und Begleitmedikation, n (%)	0	1 (1)	0	0	1 (1)
Dauerhafter Behandlungsabbruch, n (%)	0	0	0	2 (2)	2 (2)
Gesamt, n (%)	58 (56)	4 (4)	39 (38)	2 (2)	103 (100)

# CROWN 5-Jahres-Follow-Up: Überblick über Nebenwirkungen<sup>1</sup>

Unerwünschte Ereignisse (UEs) n (%)	Lorlatinib (N = 149)	Crizotinib (N = 142)
UE beliebiger Grad	149 (100)	140 (98,6)
Behandlungsassoziiert	145 (97,3)	133 (93,7)
Grad 3/4 UEs	115 (77,2)	81 (57,0)
Behandlungsassoziiert	99 (66,4)	55 (38,7)
Grad 5 UEs	14 (9,4)	7 (4,9)
Behandlungsassoziiert	2 (1,3)	0
Alle schweren UEs	65 (43,6)	45 (31,7)
Behandlungsassoziiert	14 (9,4)	9 (6,3)
UEs die zur Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung führten	96 (64,4)	72 (50,7)
Behandlungsassoziiert	67 (45,0)	58 (40,8)
UEs die zum Therapieabbruch führten	16 (10,7)	15 (10,6)
Behandlungsassoziiert	8 (5,4)	8 (5,6)

Datenschnitt: 31. Oktober 2023.<sup>1</sup>

UE = unerwünschtes Ereignis

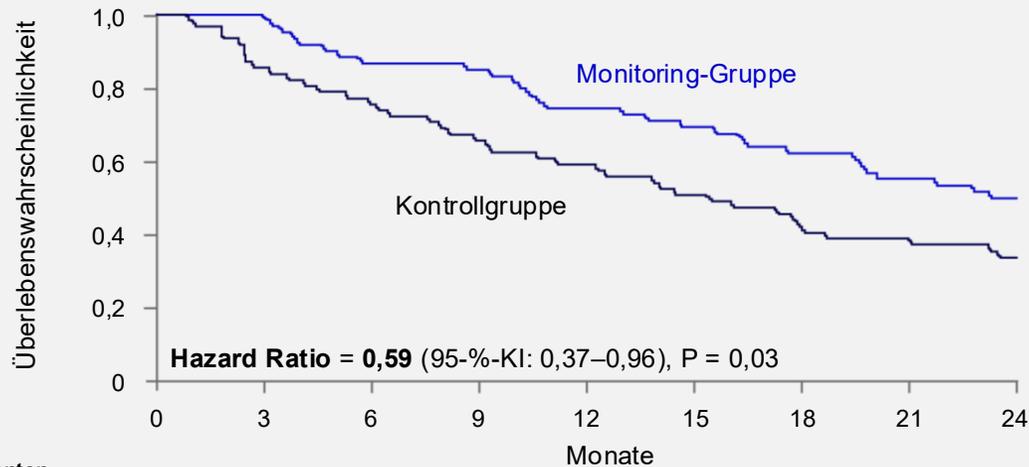
Basierend auf Daten von 149 Patienten, die in der Phase-3-Studie CROWN einmal täglich 100 mg LORVIQUA erhielten und 142 Patienten, die Crizotinib erhielten und über einen 60-monatigen Nachbeobachtungszeitraum verfolgt wurden. Median Behandlungsdauer Lorlatinib, 57,0 Monate; Crizotinib, 9,6 Monate.<sup>1</sup>

1. Solomon BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2024 (incl. Supplementary Appendix). doi:10.1200/JCO.24.00581.

# Therapiemanagement mittels Digital Health kann zu längerem Überleben und besserer Lebensqualität führen

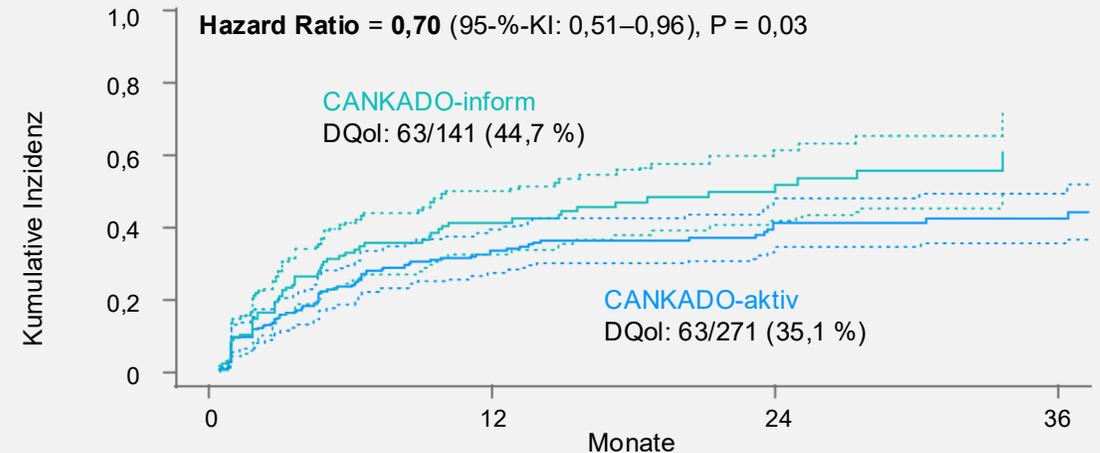
- › OS-Vorteil durch digitales PRO-Monitoring 2017 von Basch et al. in monozentrischer Studie gezeigt (verschiedene Tumorentitäten)<sup>1</sup>
- › Vorteile bei der Lebensqualität durch digitales Symptom-Monitoring unter oraler Antitumorthherapie wurden in der randomisierten Phase 3 Studie PreCycle bei Brustkrebs gezeigt<sup>3</sup>
- › Ergebnisse in multizentrischer, randomisierter Phase 3 Studie speziell zu Lungenkrebs mit OS als primärem Endpunkt bestätigt<sup>2</sup>:
- › Inzidenzkurve zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität in der ITT Population:

## OS in der ITT Population



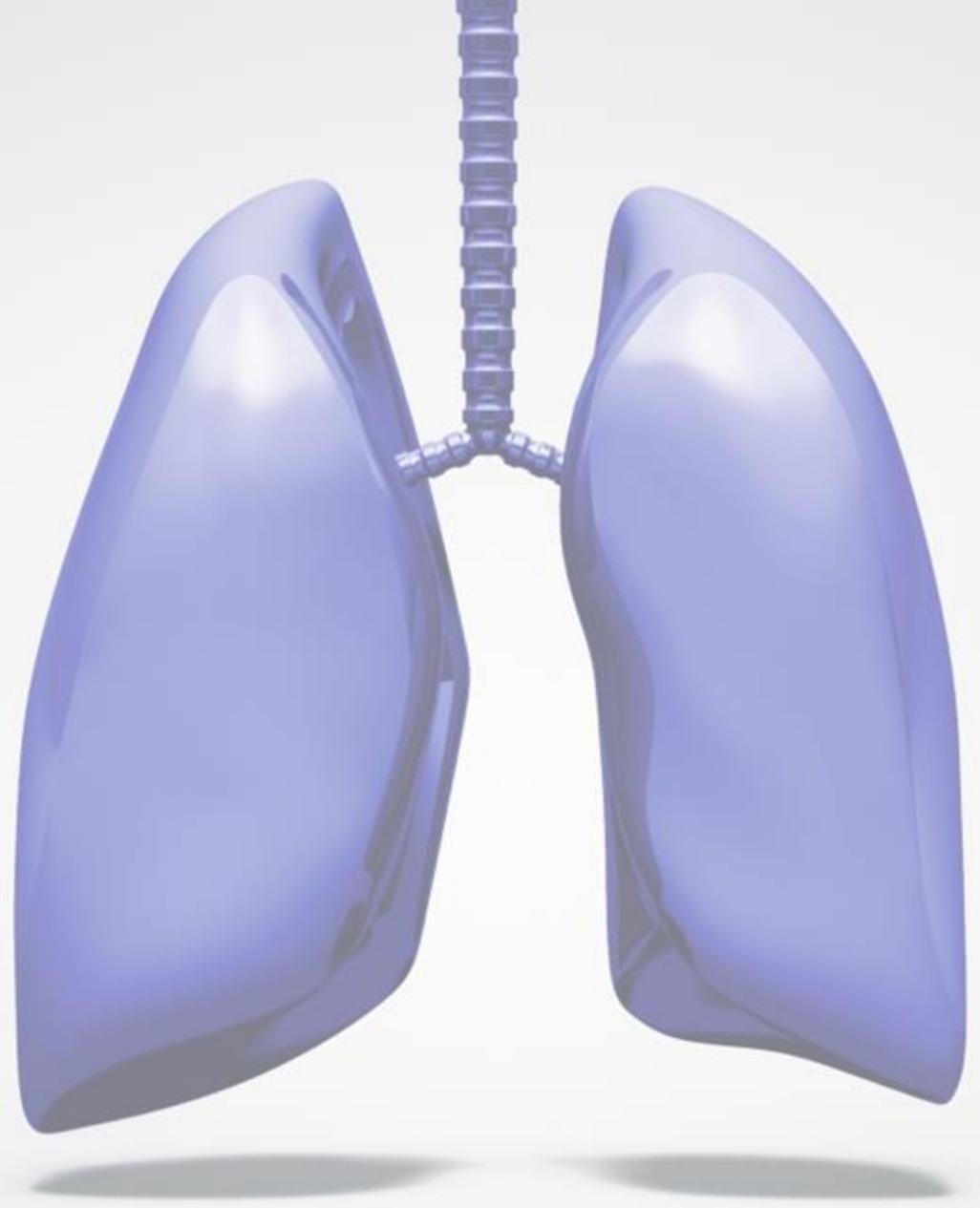
Patienten unter Risiko	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Monitoring-Gruppe	60	60	51	48	43	39	35	31	27
Kontrollgruppe	61	52	45	38	34	29	24	22	19

## Inzidenzkurve zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität in der ITT Population



Patienten unter Risiko	0	12	24	36
CANKADO-aktiv	271	81	22	5
CANKADO-inform	141	36	9	1

# Weitere Informationsquellen



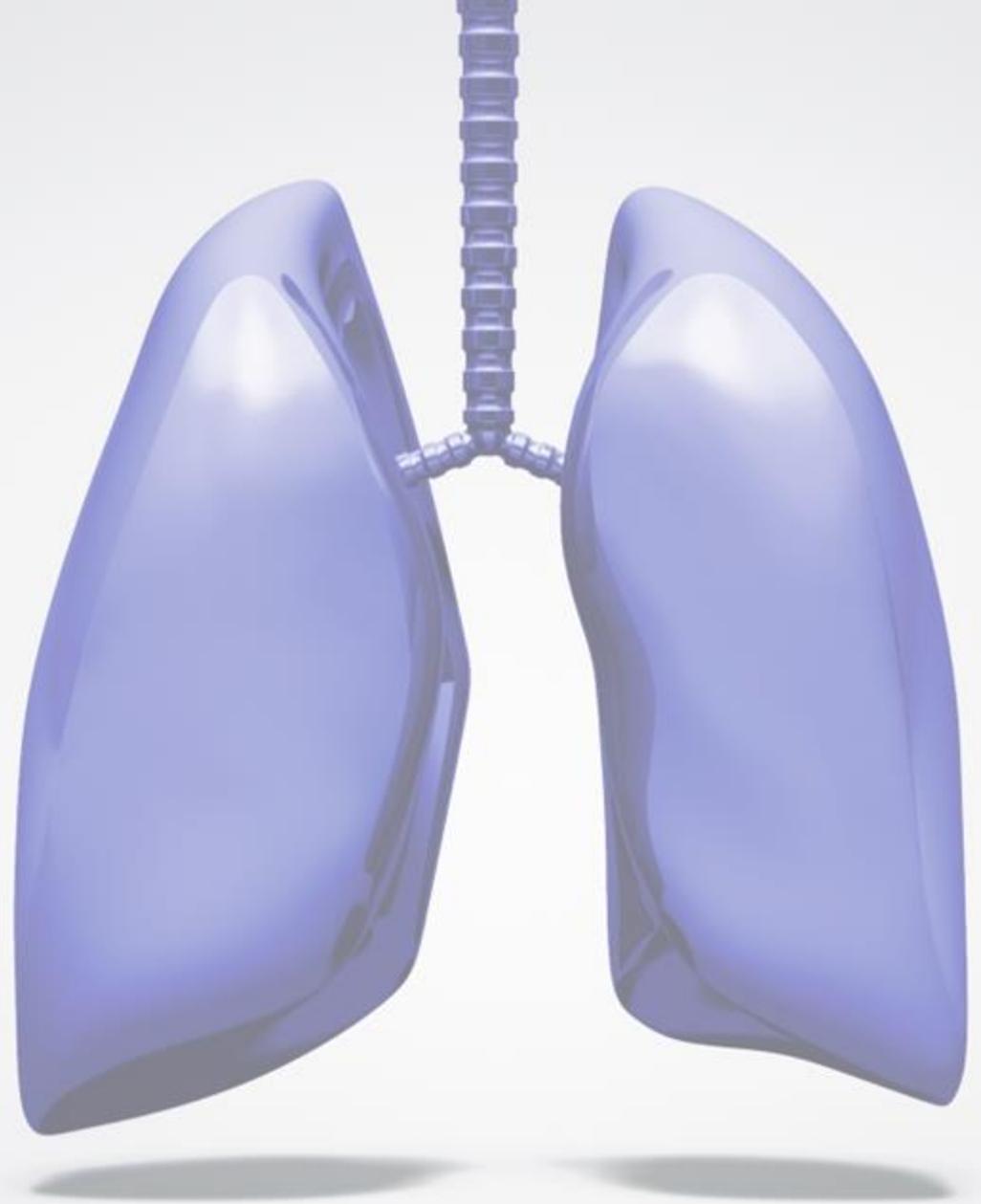
# Weitere Publikationen und Ressourcen zum Therapiemanagement von Lorlatinib

- › Bauer et al. The Oncologist 2018  
„Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib”  
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>
- › Nagasaka et al. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2020  
„A user’s guide to lorlatinib”  
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102969>
- › Reed et al. Advances in Therapy 2020  
„Consensus Recommendations for Management and Counseling of Adverse Events Associated With Lorlatinib: A Guide for Healthcare Practitioners”  
<https://doi.org/10.1007/s12325-020-01365-3>
- › Blais et al. Current Oncology 2021  
„Evaluation and Management of Dyslipidemia in Patients Treated with Lorlatinib”  
<https://doi.org/10.3390/curroncol28010029>
- › Barata et al. Drug Safety 2021  
„Monitoring and Managing Lorlatinib Adverse Events in the Portuguese Clinical Setting: A Position Paper”  
<https://doi.org/10.1007/s40264-021-01083-x>
- › Fallet et al. 2022 Bulletin du Cancer  
„Central nervous system disorders on lorlatinib: How to detect and manage in practice?” (Volltext liegt aktuell nur auf französisch vor)  
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.01.011>

## Therapiemanagement Tool (pdf-Dokument) von Pfizer Global:



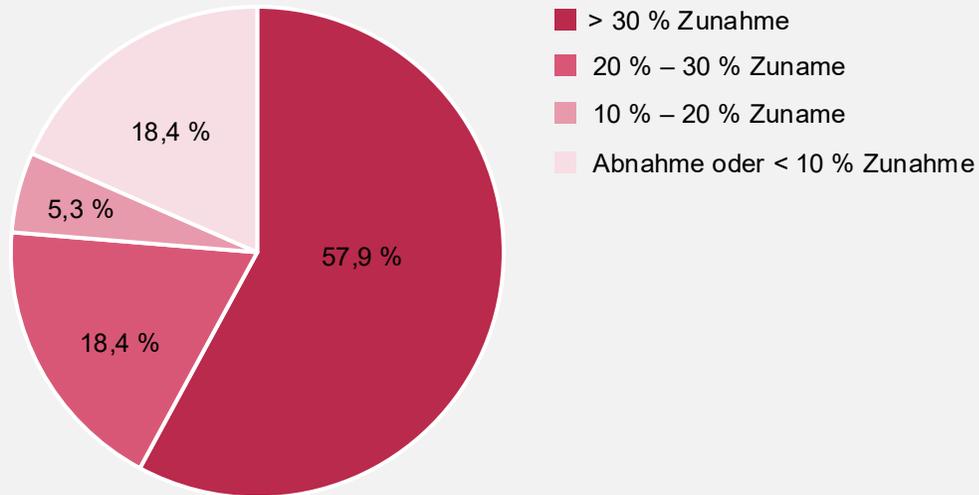
# Appendix



# Auch unter Alectinib kommt es zu Gewichtszunahmen

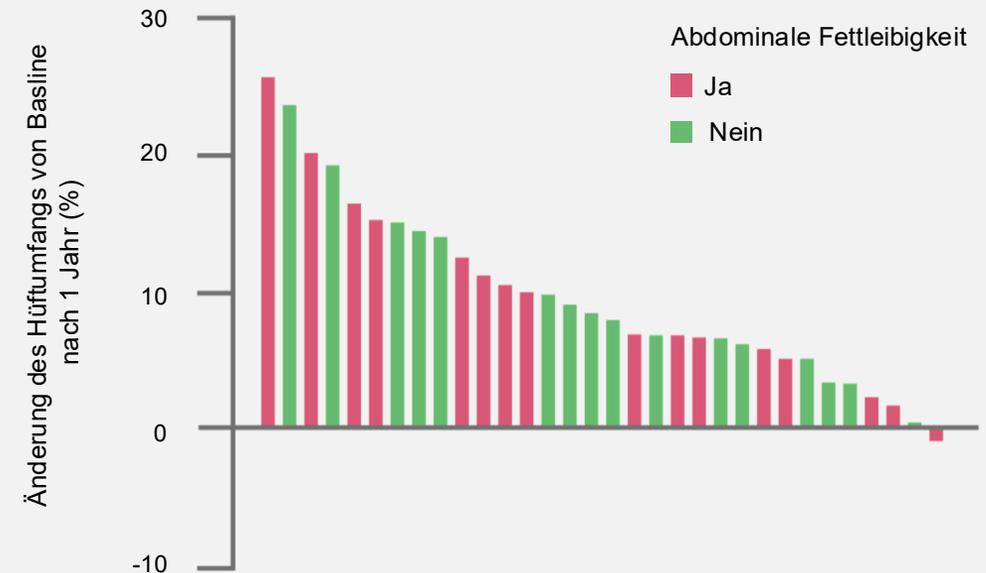
- › De Leeuw et al. berichten in einer **prospektiven Real-World Untersuchung** über **Gewichtszunahmen unter Alectinib** (Messung an CT-Bildern mittels „sliceOmatic“ Software), s. Abbildungen<sup>1</sup>.
- › Es zeigte sich ein Anstieg von „sarkopenischer Adipositas“, d.h. eine Zunahme des Fettgewebes ohne Zunahme von Muskelgewebe (allerdings keine Abnahme von Muskelgewebe)<sup>1</sup>.

## Zunahme des viszeralen Fettgewebes nach 1 Jahr unter Alectinib (n = 38)<sup>1</sup>



- › Der ALK-Signalweg ist in die Gewichtsregulation involviert<sup>2</sup>. Allerdings scheint es sich nicht bei der Gewichtszunahme nicht um einen Klasseneffekt zu handeln, da diese nicht bei Crizotinib, Ceritinib und Brigatinib auftritt. Allerdings können diese gastrointestinale Nebenwirkungen hervorrufen, die der Gewichtszunahme entgegenwirken könnten.<sup>1</sup>

## Zunahme des Hüftumfangs nach 1 Jahr unter Alectinib (n = 32)<sup>1</sup>



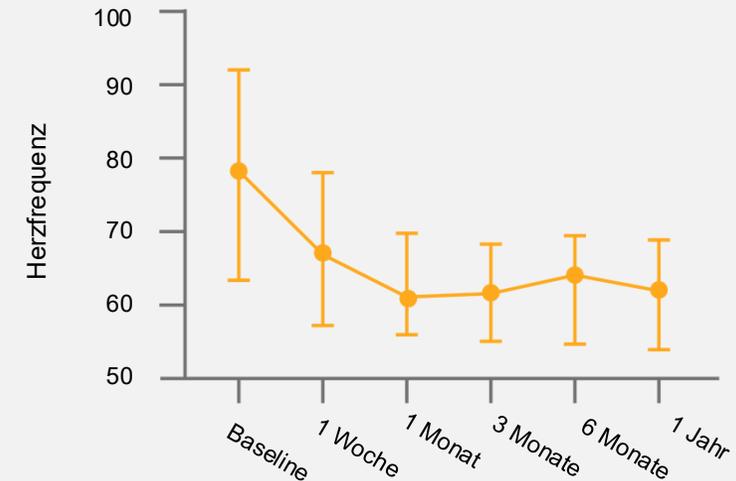
- › Es gibt anekdotische Evidenz für pharmakologische Therapien der Gewichtszunahme (z.B. Semaglutid) unter ALK-Inhibitoren<sup>4</sup> (wird auch bei TRK-Inhibitoren angewendet<sup>5</sup>)

# Unter Alectinib ist das Risiko für Bradykardien zu beachten<sup>1,2</sup>

(Pruis et al. *JACC: Cardiooncology*, 2023)

- › Prospektive Real-World Untersuchung (n = 53): Bei Alectinib-Patienten erfolgten kardiologische Untersuchungen bei Baseline, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr
- › Bei 13 % der Patienten traten Ödeme auf, vermutlich jedoch nicht kardialer Genese, da keine Einschränkung der Pumpfunktion beobachtet wurde.
- › Bei **22 Patienten (42 %) wurden Alectinib-assoziierte Bradykardien berichtet** (insgesamt 31 Patienten mit Bradykardien). 6 waren symptomatisch, 1 Patient erhielt einen Herzschrittmacher.
- › **Bradykardien waren somit häufiger als zuvor berichtet** und waren hier der häufigste Grund für Dosisreduktionen. (s. auch Abbildung rechts). Eine verlängerte QTc-Zeit zeigte sich nicht, es handelte sich wohl um Sinusbradykardien.
- › Der Pathomechanismus für die Bradykardien unter Alectinib ist unklar. Die Autoren vermuten off-target Mechanismen, da es bei anderen TKIs, z.B. Lorlatinib, nicht zu Bradykardien kommt.

Mediane Herzfrequenz (gemäß EKG) zu verschiedenen Zeitpunkten (inkl. 25. bis 75. Perzentile)



- › **Die Autoren halten Herzfrequenzkontrollen in den ersten 6 Monaten unter Alectinib für indiziert. Auch schlagen sie einen Algorithmus vor, der bei symptomatischer Bradykardie unter Belastung bei einem Plasmaspiegel von > 700 mg/dl eine Dosisreduktion vorsieht.**