

Medical Slide Kit Lorlatinib – Therapiesequenzen

April 2025

EM-DEU-lor-0116

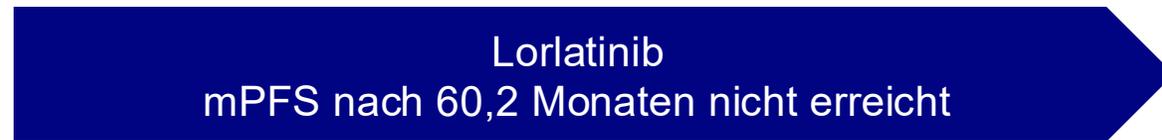


CROWN: Implikationen für die klinische Praxis1

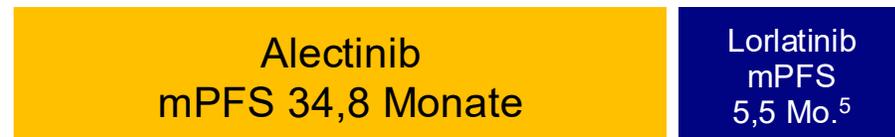
„Das 5-Jahres-Update der CROWN-Studie bestätigt (erneut) Lorlatinib als Standard-Erstlinienbehandlung für Patienten mit metastasiertem ALK+NSCLC“¹

1L ALK TKI mPFS aus indizierten Studien nach Einschätzung des Prüfers

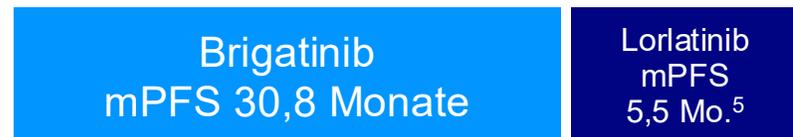
CROWN²



ALEX³



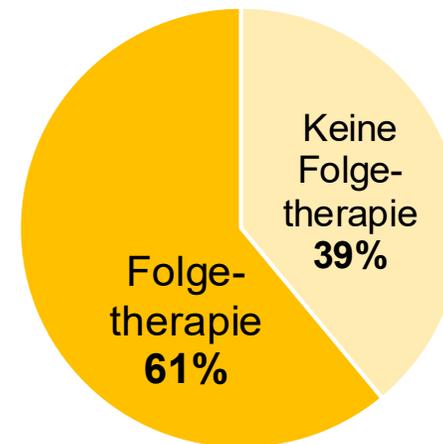
ALTA-1L⁴



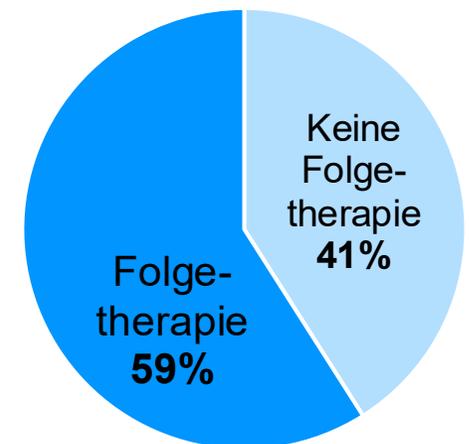
ORR 42,9%

Abbruchraten nach 1L ALK TKI

1L Alectinib
(ALEX)³



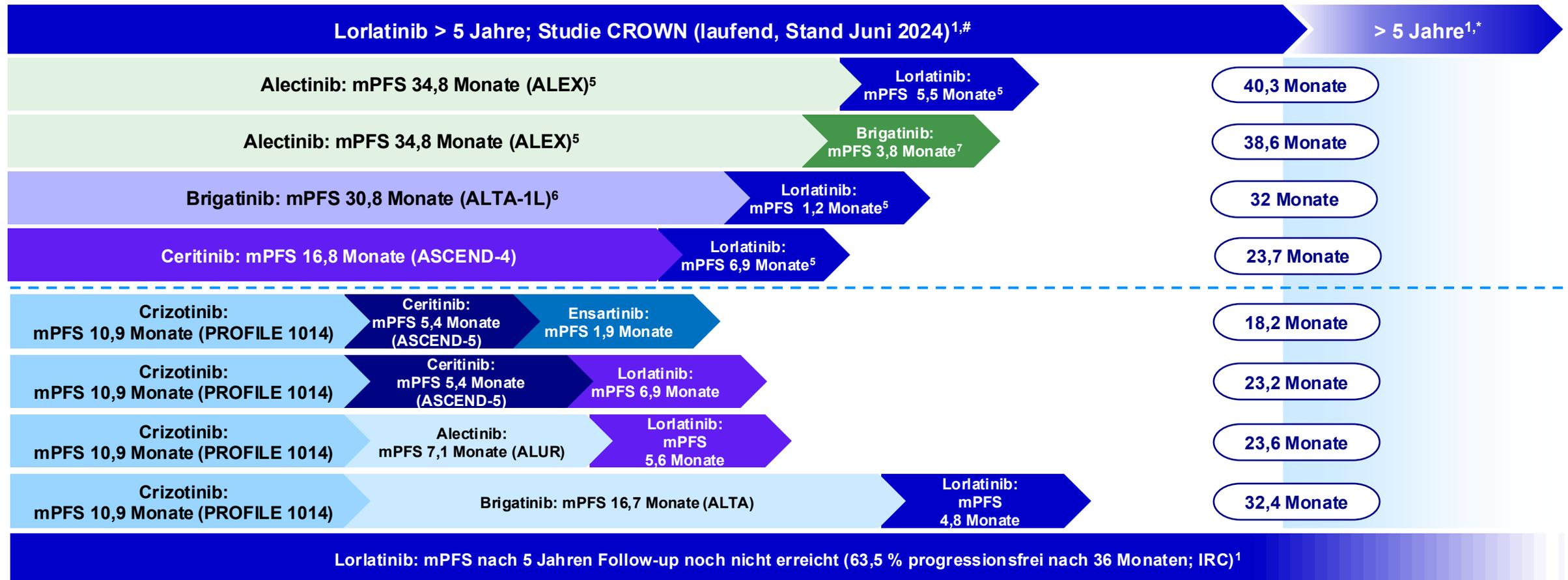
1L Brigatinib
(ALTA-1L)⁴



Studienübergreifende Vergleiche haben klare Grenzen und sind nicht zulässig. Dies ist nur eine zusammenfassende Darstellung der veröffentlichten Daten, die auf einer auf dem ASCO 2024¹ veröffentlichten Anpassung von Lin basiert.¹

1. Adapted from Lin JJ, Discussion on Oral Abstracts LBA8503, LBA8505 and LBA8504; ASCO 2024. 2. Solomon BJ et al., #LBA8503, ASCO 2024. 3. Mok T et al., Ann Oncol 2020;31(8):1056-64. 4. Camidge DR et al., J Thorac Oncol 2021;16(12):2091-108. 5. Felip E et al., Ann Oncol 2021;32(5):620-30.

Mögliche Therapiesequenzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben¹⁻⁶



Hinweis: Indirekte Studienvergleiche sind nicht zulässig und haben signifikante Limitationen. Diese Abbildung soll lediglich publizierte Studiendaten nebeneinander stellen, um eine Diskussion zu ermöglichen. Ein Vergleich der Studienergebnisse soll hier nicht angestellt werden. In dieser Darstellung wird angenommen, dass kein „Treatment beyond progression“ erfolgt.

Cave: Bei Therapiesequenzen ist die Rate der Patienten zu bedenken, die keine Folgelinie erhält. Diese „Attrition Rate“ beträgt:

CRISP-Register:
ca. 27%.⁷

Elsayed et al. 2021 (Heidelberg):
ca. 25%.⁸

Flatiron Data (USA):
ca. 42%.⁹

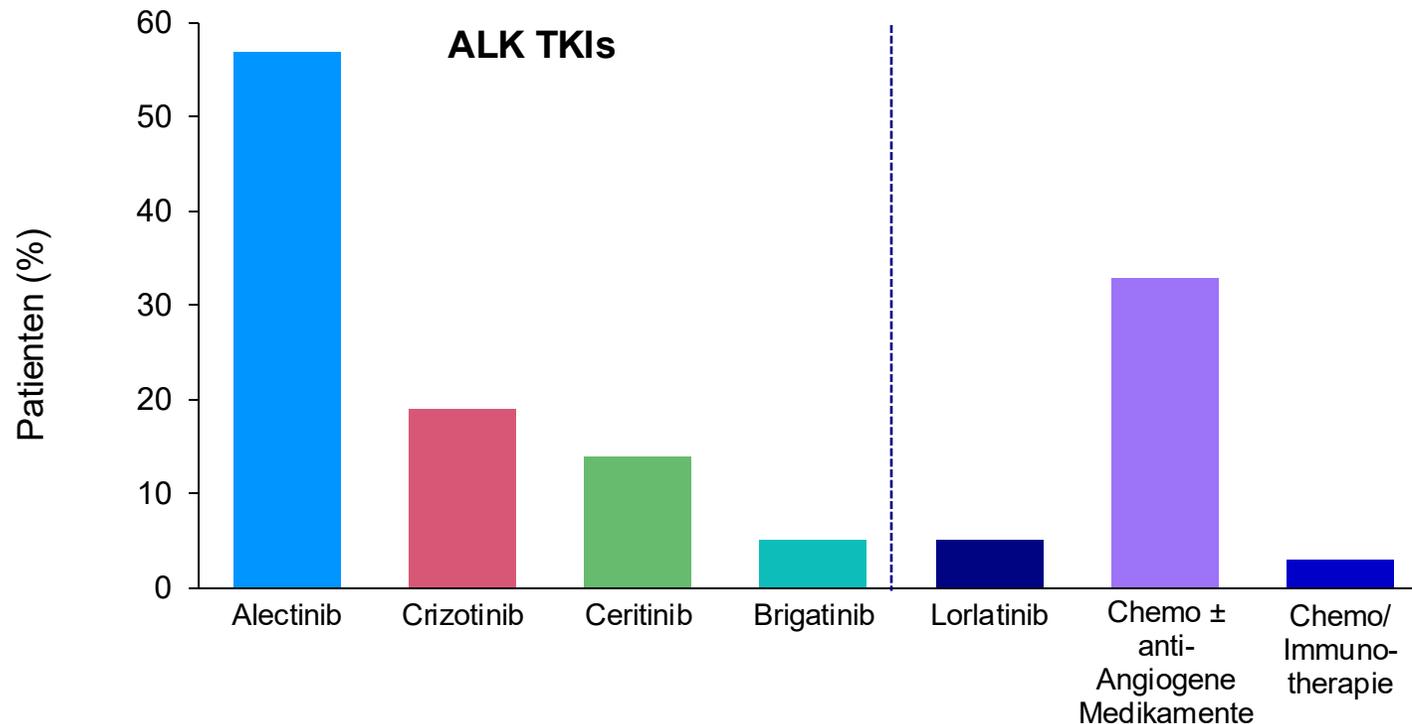
* Post-hoc-Analyse nach 5 Jahren Follow-up, bewertet durch die Prüfarzte (INV). # Die Monate in der Abbildung sind nicht proportional dargestellt. Die letzten berichteten Daten für das mPFS nach Prüfarzt-Bewertung wurden für Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib gegenüber der Originaldarstellung aktualisiert. | 1. Solomon BJ et al. J Clin Oncol. 2024 (incl. Supplementary Appendix). 2. Solomon BJ et al. Lancet Respir Med. 2022;S2213-2600(22)00-437-4.3. Preeshaagu I, et al. Poster presented at WCLC 2024. 4. Ou SI et al. Crit Rev Oncol Hematol. 2023;187:104019. 5. Mok T et al. Ann Oncol 2020;31(8):1056-1064. 6. Camidge DR, et al. Jthorac Oncol. 2021;16(12):2091-2108. 7. CRISP-Register (AIO-TRK-0315), Zwischenanalyse 2020, Datenschnitt 30.06.2020, unpubliziert. 8. Elsayed M et al. Front Oncol. 2021;11:670483. 9. Baumann J et al. WCLC 2023 EP12.02-11.

In der CROWN-Studie erhielt die Mehrzahl der Patienten nach Lorlatinib eine weitere zielgerichtete Therapie – mediane DoT: 9,3 Monate

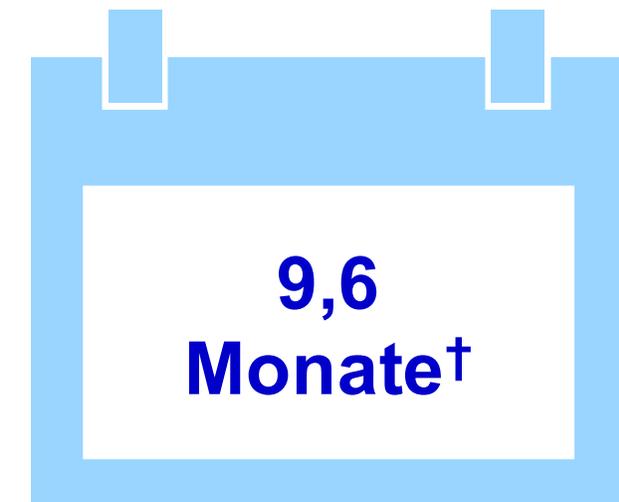
	Lorlatinib (n = 38)	Crizotinib (n = 109)
Erste Folgetherapie, n (%)		
ALK-TKI, n (%)	23 (61)	101 (93)
Alectinib	12 (52)	68 (67)
Crizotinib	4 (17)	5 (5)
Ceritinib	3 (13)	3 (3)
Lorlatinib	3 (13)	4 (4)
Brigatinib	1 (4)	21 (21)
Chemotherapie ± anti-angiogene Medikamente	13 (34)	4 (4)
Chemotherapie/Immuntherapie	1 (3)	0
Chemotherapie/Immuntherapie/anti-angiogene Medikamente	1 (3)	0
Andere*	0	4 (4)
Dauer der ersten nachfolgenden systemischen Krebstherapie, Median (IQR), Monate	9,3 (2,6–22,6)	14,9 (5,3–38,4)
ALK-TKIs als erste Folgetherapie [#]	12,5 (2,0–31,7)	15,8 (7,0–39,9)
Non-ALK-TKIs als erste Folgetherapie [†]	6,7 (2,6–19,7)	1,2 (0,8–2,7)

Nachfolgende Therapien sind nach 1L Lorlatinib wirksam

Nach 1L Lorlatinib, **64% der Patienten erhalten als nachfolgende Therapie ein ALK TKI***

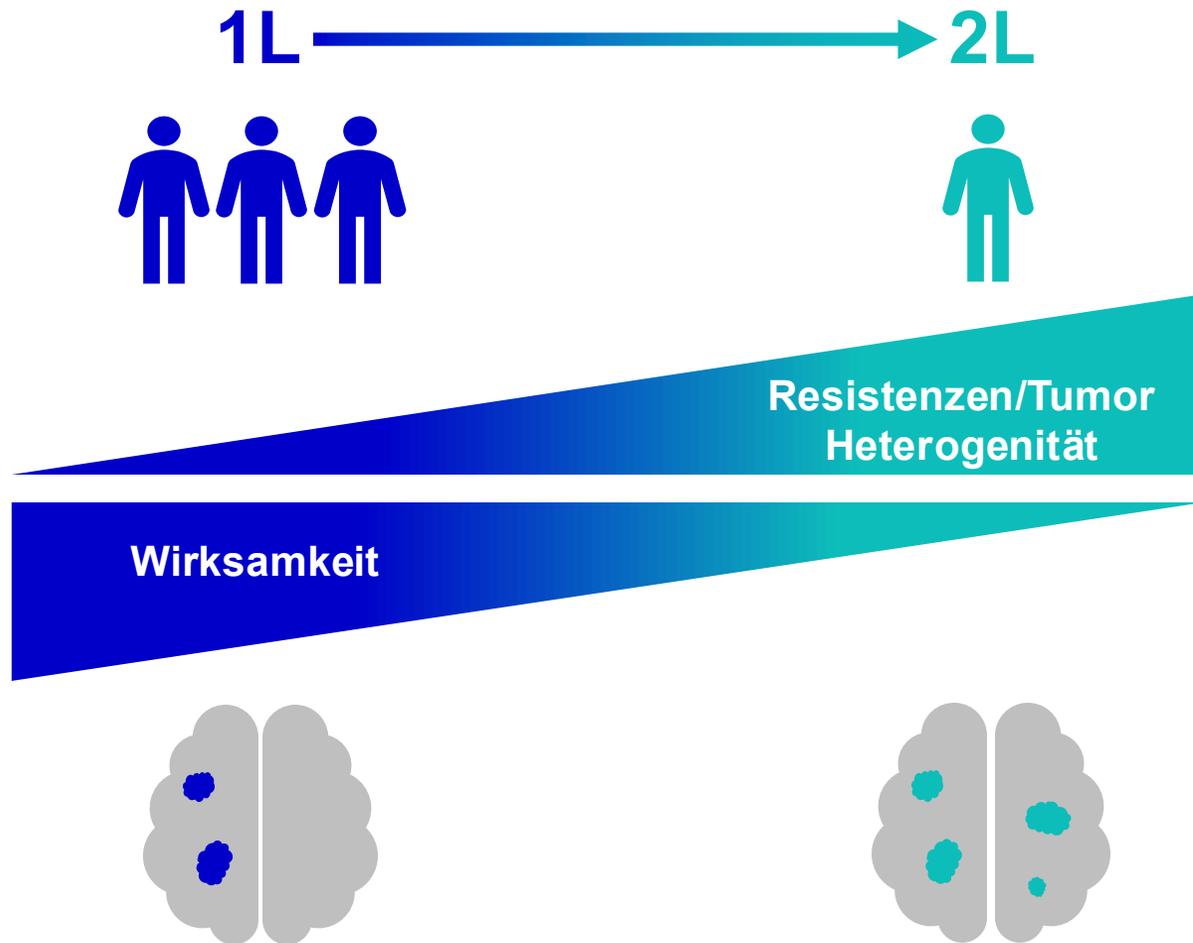


Mittlere Behandlungsdauer für ALK-TKIs als erste Folgetherapie nach 1L Lorlatinib



Dies steht im Einklang mit den erwarteten Ergebnissen von ALK-TKIs in 2L nach vorheriger ALK-TKI-Exposition

Lorlatinib optimiert die 1L Behandlung beim ALK+ NSCLC



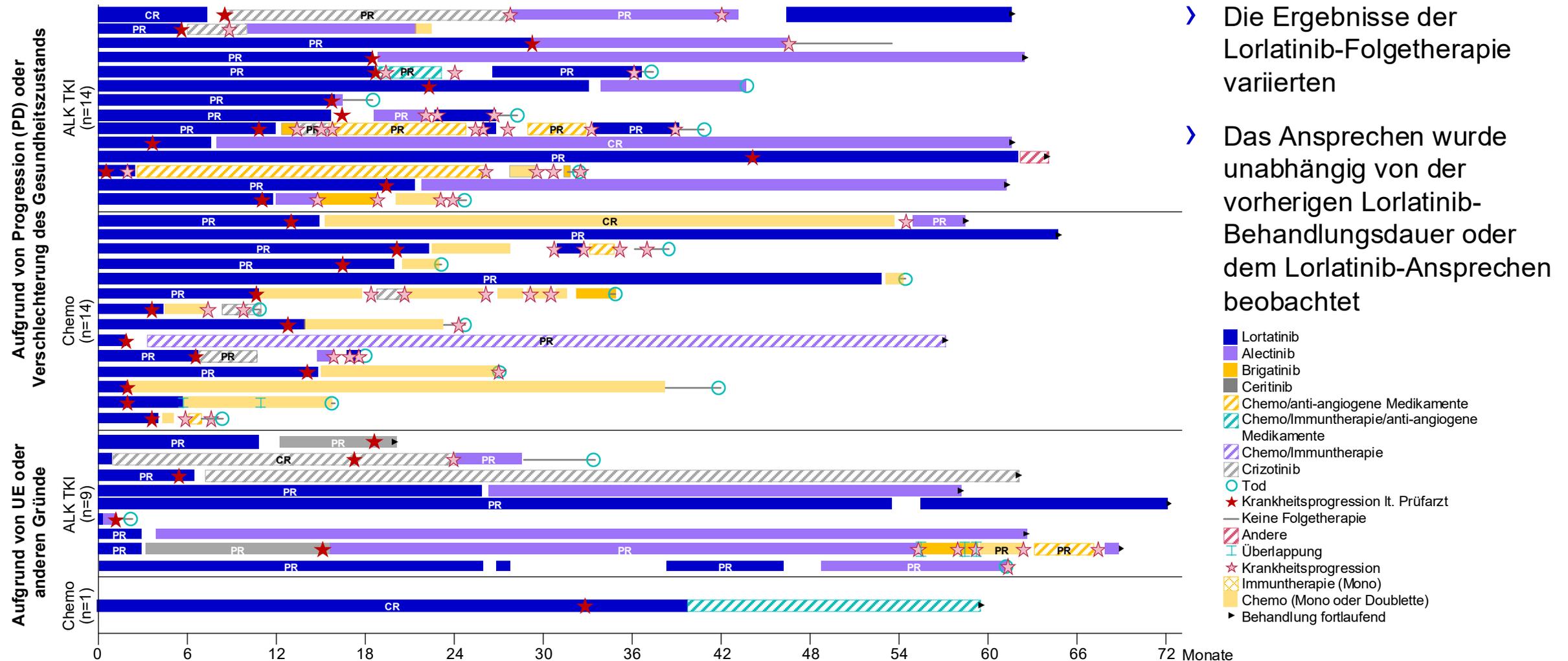
Aufgrund der raschen klinischen Verschlechterung erhalten **25-42% der Patienten keine 2L-Therapie¹**

Therapiesequenzen mit ALK TKIs kann zur Entwicklung schwer zu behandelnder Resistenzmechanismen (Compoundmutationen) führen⁶

1L Lorlatinib bietet den größten klinischen Benefit und das längste PFS²⁻⁴

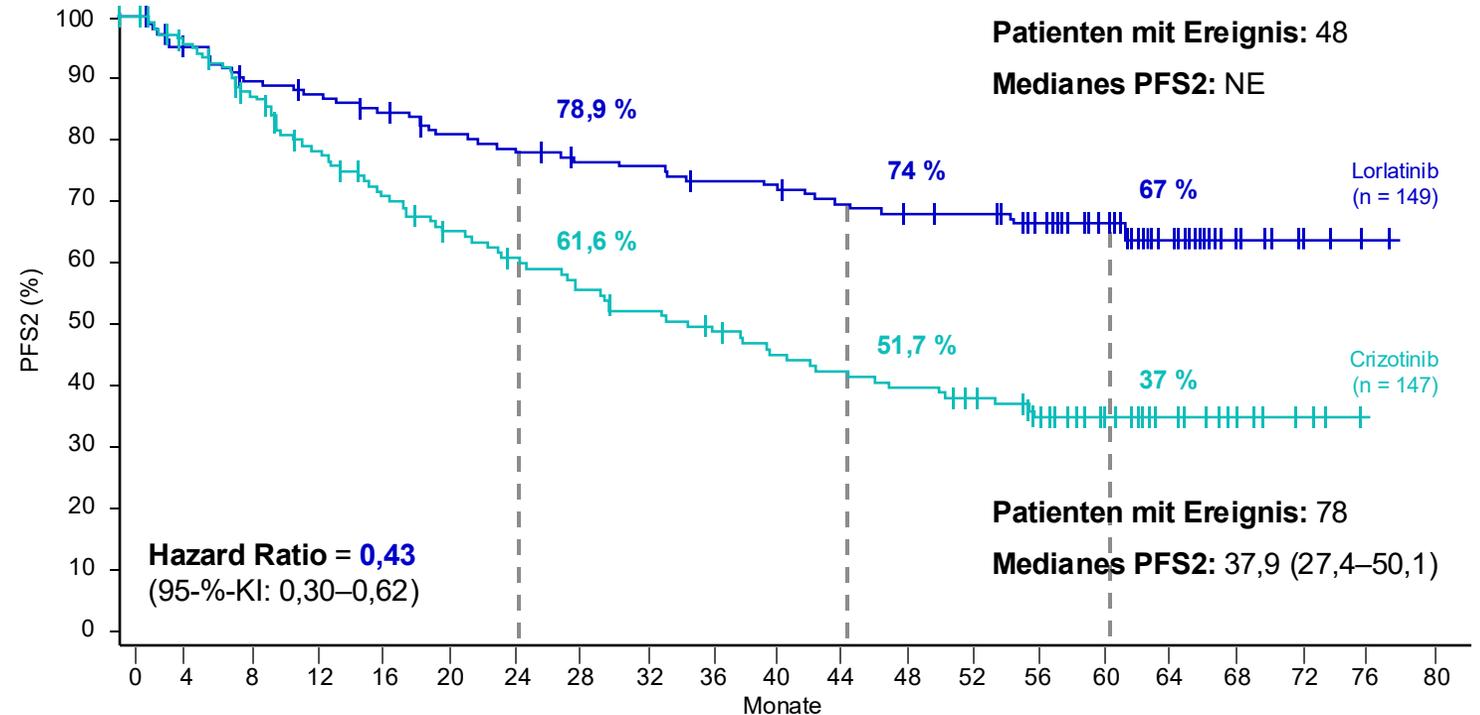
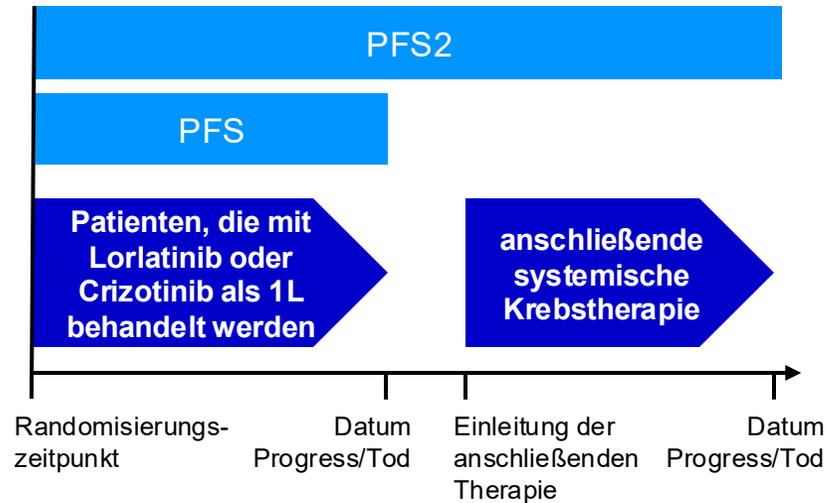
ZNS-Metastasen: Entwicklung bei Patienten, die 2nd Generation ALK TKIs in der 1L erhielten⁵

Bei Progress oder bei Abbruch aus anderen Gründen erhielten Patienten im Lorlatinib-Arm z.T. einen weiteren TKI



- > Die Ergebnisse der Lorlatinib-Folgetherapie variierten
- > Das Ansprechen wurde unabhängig von der vorherigen Lorlatinib-Behandlungsdauer oder dem Lorlatinib-Ansprechen beobachtet

Längerfristige Wirksamkeit bei Lorlatinib – 67 % der Patienten waren nach 60 Monaten unter der 1. oder 2. Therapie progressionsfrei (PFS2)



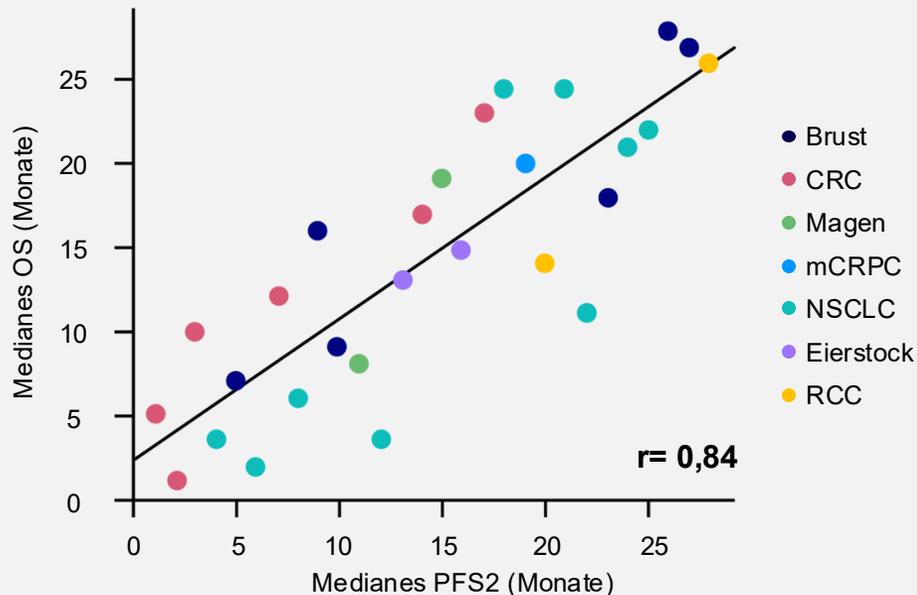
Patienten unter Risiko

Lorlatinib	149	137	128	124	119	112	109	104	103	99	98	93	90	89	81	57	31	14	4	1	0	
Crizotinib	147	130	115	100	90	80	74	68	63	59	53	50	47	43	34	23	14	8	4	4	0	0

PFS2 ist ein besserer Surrogat-Parameter für das OS als PFS1^{1,2}

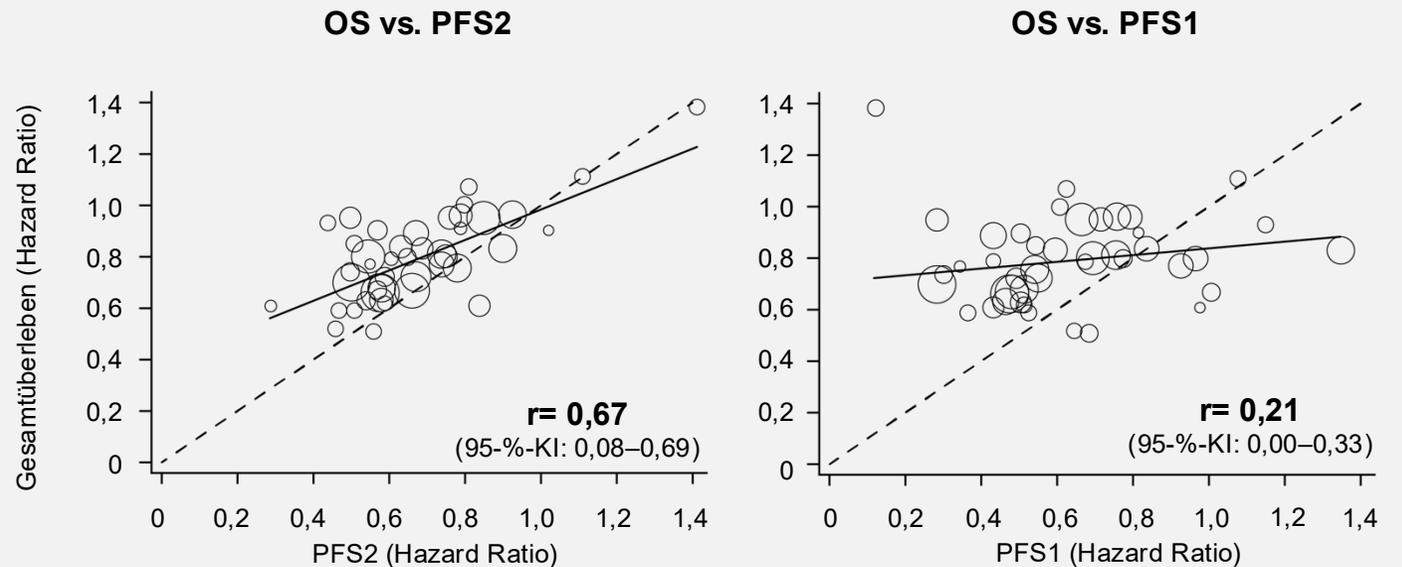
- › Zwei Meta-Analysen untersuchten die Korrelation von PFS2 und OS¹ bzw. von verschiedenen Endpunkten (PFS1, PFS2 und ORR) und OS², um diese als Surrogatparameter für das OS zu nutzen.

Starke positive Korrelation zwischen PFS2 und OS¹
(bei verschiedenen soliden Tumoren)



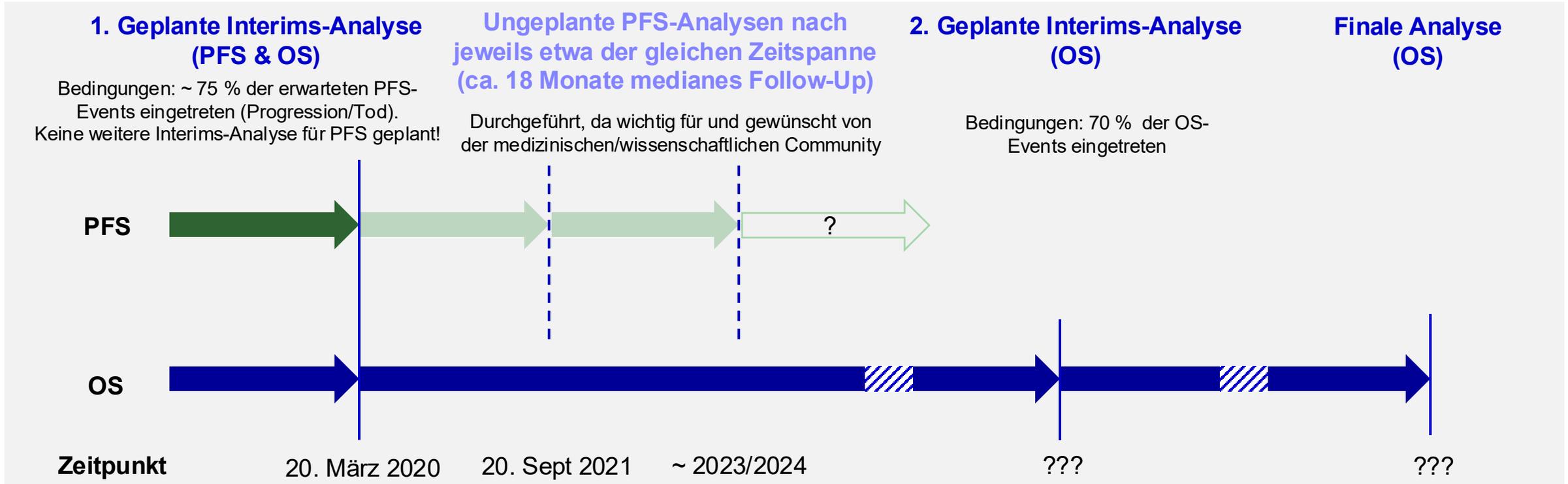
- › In jeder Tumorart zeigte sich eine starke Korrelation.¹

Stärkere Korrelation zwischen PFS2 und OS als zwischen PFS1 und OS²
(bei verschiedenen soliden Tumoren)



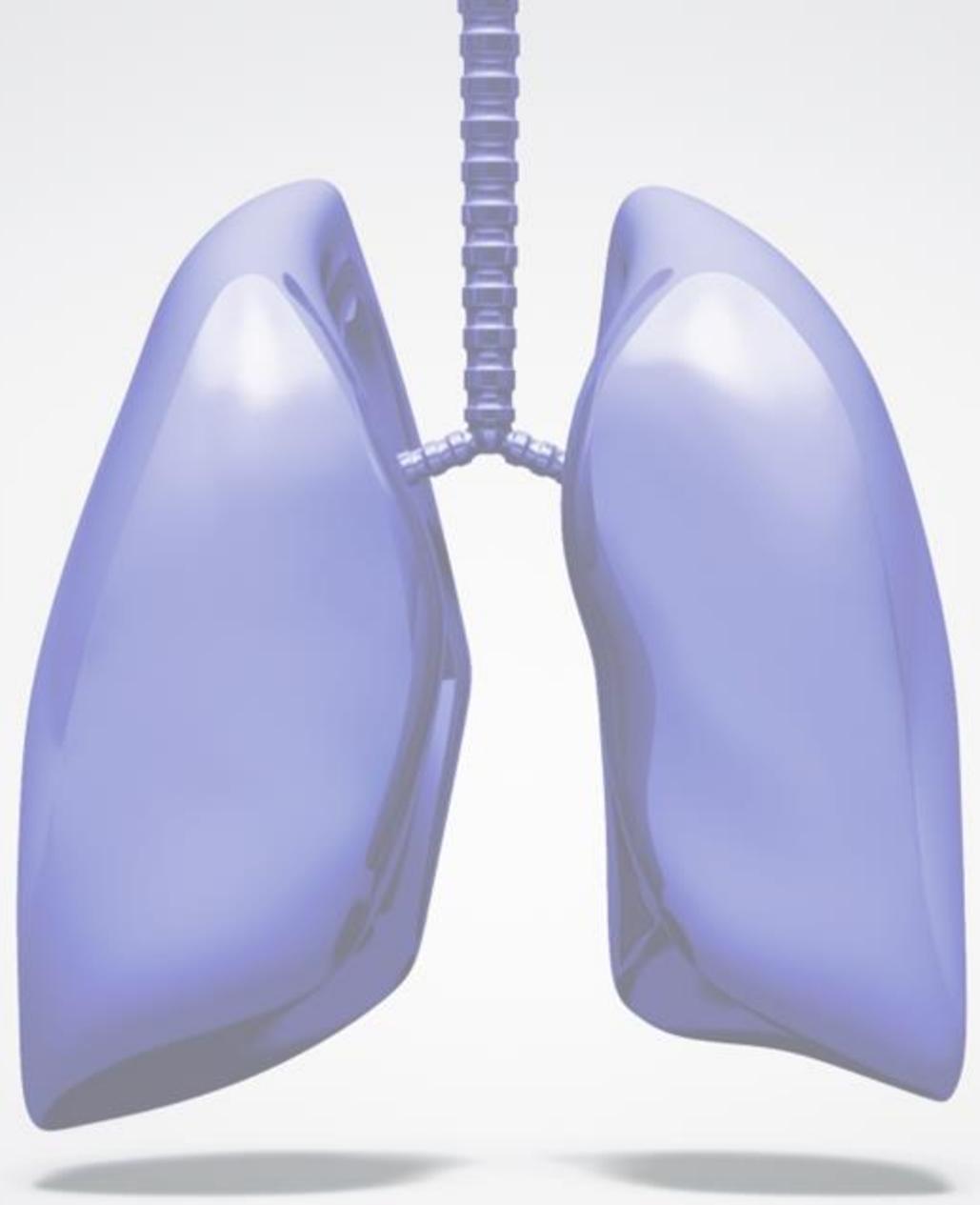
- › Insbesondere bei Lungenkrebs korrelierte PFS2 stark mit OS ($r = 0,95$; 95%-KI: 0,64–0,98). PFS1 zeigte nur eine schwache Korrelation mit OS ($r = 0,24$; 95%-KI: 0,00–0,59).²

In der CROWN Studie kann keine vorzeitige OS-Auswertung entgegen dem statistischen Analyseplan erfolgen



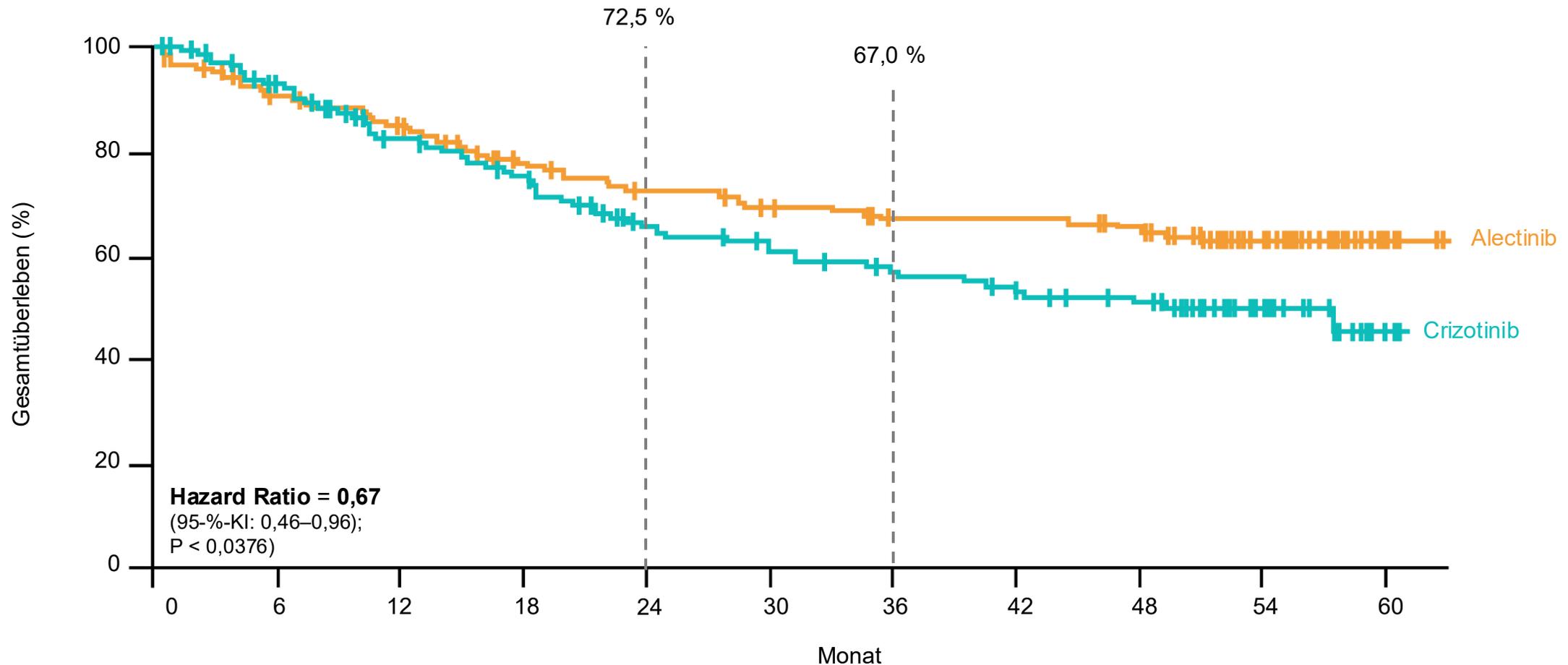
- › Zusätzliche PFS-Analysen nach stat. signifikanter Überlegenheit in der geplanten Analyse waren in diesem Fall ausnahmsweise möglich.
- › OS-Auswertungen VOR der nächsten offiziellen Interimsanalyse ist u.a. nach GCP und FDA-Bestimmungen unmöglich (u.a. Risiko für Bias)
- › Die ungeplante, aktualisierte 5-Jahres-Analyse wurde für Patienten, die mit Lorlatinib behandelt wurden, bei einem medianen Follow-Up von 60,2 Monaten durchgeführt (55,1 Monate für Patienten, die Crizotinib erhalten haben)³

Appendix



Gesamtüberleben in der ALEX Studie – 67 % der Patienten waren im Alectinib-Arm nach 36 Monaten noch am Leben (OS)

Gesamtüberleben

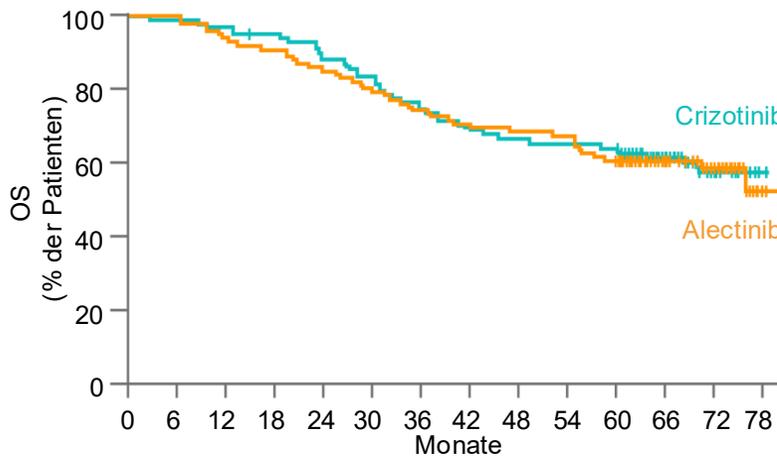


In J-ALEX, ALTA-1L & CROWN wurde nach Crizotinib mit ALK-TKIs weiterbehandelt – kein OS-Vorteil bei Alectinib und Brigatinib (CROWN-Daten noch unreif)

J-ALEX: Alectinib vs Crizotinib¹

Medianes Follow-up: 37,8 Monate

Finale Analyse	Alectinib (n = 103)	Crizotinib (n = 104)
Patienten mit Event, n (%)	42 (40,8)	41 (39,4)
HR (95%-KI)	1,03 (0,67–1,58) ^a	

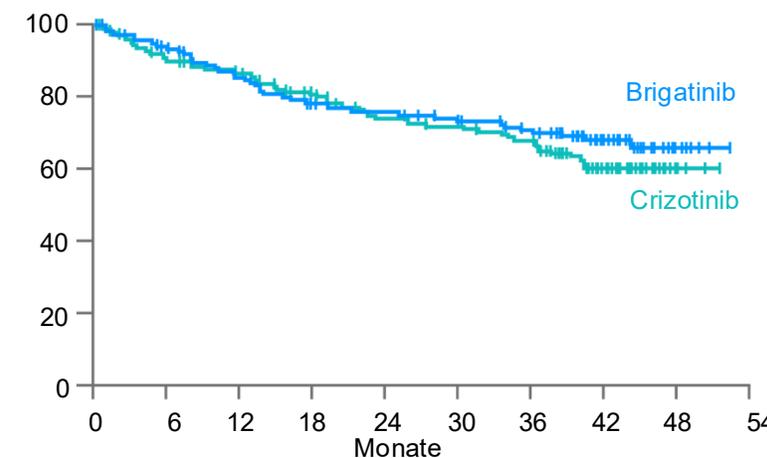


83 % der Pat. im Crizotinib-Arm wechselten nach Crizotinib zu einem weiteren ALK-TKI, meist Alectinib¹

ALTA-1L: Brigatinib vs Crizotinib²

Medianes Follow-up: 40,4 Monate

Finale Analyse	Brigatinib (n = 137)	Crizotinib (n = 138)
Patienten mit Event, n (%)	41 (30)	51 (37)
HR (95%-KI)	0,81 (0,53–1,22)	

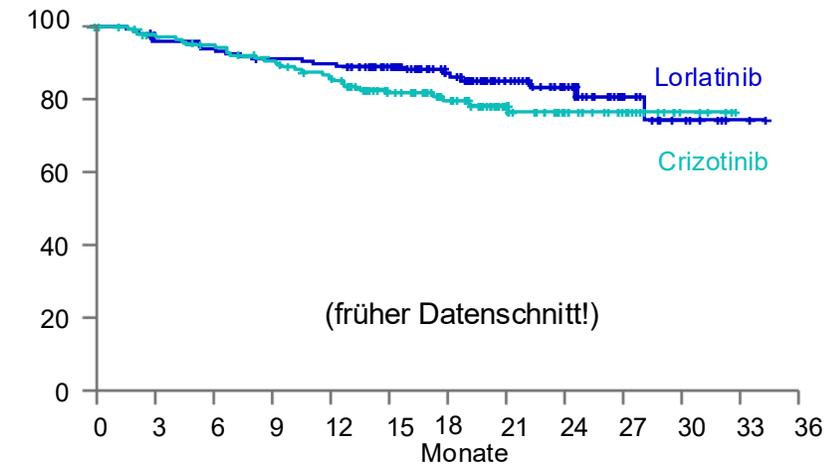


82 % der Pat. im Crizotinib-Arm wechselten nach Crizotinib zu einem weiteren ALK-TKI, meist Brigatinib²

CROWN: Lorlatinib vs Crizotinib³

Medianes follow-up: 18,3 Monate

Finale Analyse	Lorlatinib (n = 149)	Crizotinib (n = 147)
Patienten mit Event, n (%)	23 (15)	28 (19)
HR (95%-KI)	0,72 (0,41–1,25)	



93 % der Pat. im Crizotinib-Arm wechselten nach Crizotinib zu einem weiteren ALK-TKI, meist Alectinib⁴

(In ALEX erhielten nur **54 %** der Patienten mit Progress nach Crizotinib einen next-generation TKI⁵)