

Lorlatinib vs. crizotinib v léčbě pokročilého ALK pozitivního nemalobuněčného karcinomu plic: pětiletá data ze studie CROWN

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Souhrn: Inhibitory anaplastické lymfomové kinázy (ALK) jsou dnes standardní terapií první volby doporučovanou pro nemocné s ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Lorlatinib je představitelem třetí generace tyrosinkinázových inhibitorů, a proniká tedy velmi dobře přes hematoencefalickou bariéru. Oproti zástupcům nižších generací má navíc i větší pokrytí mutací rezistence ALK.

Klíčová slova: lorlatinib, crizotinib, pokročilý ALK pozitivní nemalobuněčný karcinom plic, NSCLC, studie CROWN

Ve studii CROWN fáze III prokázal lorlatinib větší přínos oproti crizotinibu u pacientů s dosud neléčeným pokročilým, ALK pozitivním nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC). Při průběžné analýze s lorlatinibem nebylo dosaženo mediánu přežití bez progresce (PFS), avšak u crizotinibu šlo o 9,3 měsíce – poměr rizik (HR): 0,28 (95% CI: 0,19–0,41; $p < 0,001$) [1]. Na základě těchto výsledků byl lorlatinib schválen k využití u pacientů s dříve neléčeným pokročilým, ALK pozitivním NSCLC [2–4].

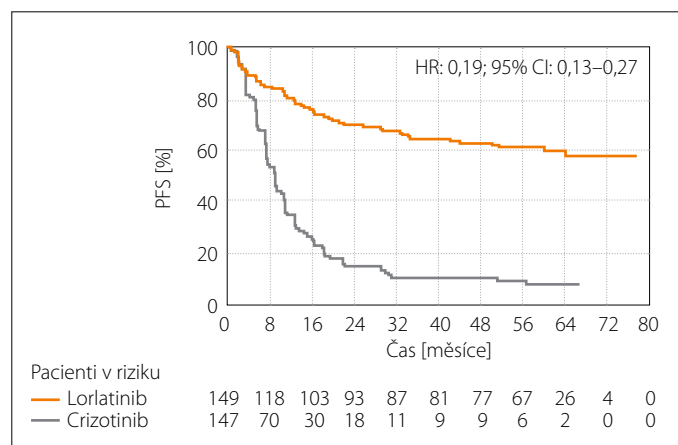
V následné *post hoc* analýze, po přibližně 3 letech sledování, lorlatinib nadále vykazoval výraznější přínos stran PFS než crizotinib bez ohledu na přítomnost výchozích mozkových metastáz [5]. Při mediánu 36,7 měsíce sledování ve skupině s lorlatinibem byl medián PFS stále nedosažen a doba do intrakraniální progresce byla rovněž delší u lorlatinibu než u crizotinibu; pouze u jediného pacienta se při léčbě lorlatinibem vyvinuly intrakraniální léze, což naznačuje protektivní účinek lorlatinibu proti rozvoji mozkových metastáz [5].

V květnu letošního roku byly odborné veřejnosti představeny výsledky pětiletého sledování nemocných (pozn.: zatímco hodnocení v prvních 3 letech bylo dle BICR [blinded independent central review], po 5 letech probíhalo hodnocení výhradně ze strany zkoušejícího) ve zmíněné studii CROWN [6]. Připomeňme, že zde celkem 296 pacientů s ALK pozitivním NSCLC bylo náhodně rozděleno v poměru 1 : 1 k léčbě lorlatinibem 100 mg 1× denně ($n = 149$) nebo crizotinibem 250 mg 2× denně ($n = 147$) v 28denních cyklech. Tato *post hoc* analýza tedy představuje aktualizované výsledky účinnosti, bezpečnosti a analýzy sledovaných biomarkerů [6].

Střední doba sledování pro PFS ve studii byla 60,2 měsíce (95% CI: 57,4–61,6) ve skupině s lorlatinibem a 55,1 měsíce (95% CI: 36,8–62,5) u crizotinibu. HR pro progresi onemocnění nebo úmrtí u lorlatinibu oproti crizotinibu byl 0,19 (95% CI: 0,13–0,27). Medián PFS nebyl u lorlatinibu dosažen, u crizotinibu dosáhl 9,1 měsíce (95% CI: 7,4–10,9) – obr. 1.

Čtyřleté a pětileté PFS u lorlatinibu bylo 63 a 60 %; 10 a 8 % u crizotinibu. Mezi pacienty s výchozími metastázami v mozku

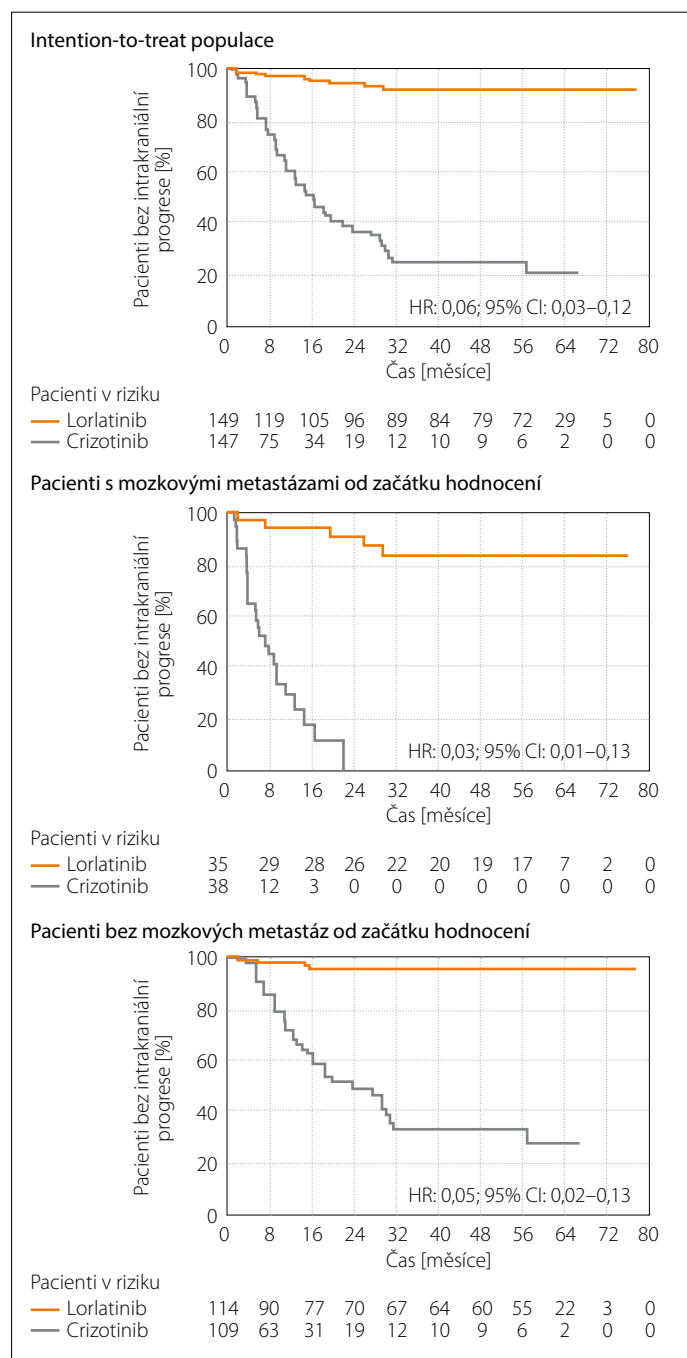
Obrázek 1 Přežití bez progresce nemoci (PFS) v ITT populaci hodnocené investigátorem. Upraveno podle [6].



byl HR pro progresi onemocnění nebo úmrtí u lorlatinibu oproti crizotinibu 0,08 (95% CI: 0,04–0,19). U pacientů bez výchozích mozkových metastáz byl HR pro progresi onemocnění nebo úmrtí u lorlatinibu oproti crizotinibu 0,24 (95% CI: 0,16–0,36) [6].

Podíl pacientů s potvrzenou objektivní odpovědí podle hodnocení zkoušejícím byl 81 % (95% CI: 73–87) ve skupině s lorlatinibem a 63 % (95% CI: 54–70) s crizotinibem; medián trvání odpovědi u lorlatinibu nebyl dosažen, u crizotinibu činil 9,2 měsíce. Rovněž u pacientů s měřitelnými a/nebo neměřitelnými výchozími mozkovými metastázami byla intrakraniální objektivní odpověď vyšší u lorlatinibu než u crizotinibu (60 vs. 11 %); intrakraniální kompletní odpověď byla hlášena u 49 % a 5 % pacientů. Medián trvání intrakraniální odpovědi nebyl u lorlatinibu dosažen, u crizotinibu činil 12,8 měsíce. Doba do intrakraniální progresce podle hodnocení zkoušejícího byla delší u lorlatinibu než u crizotinibu, a to s hodnotou HR: 0,06 (95% CI: 0,03–0,12). Medián doby do intrakraniální progresce u lorlatinibu nebyl dosažen a u crizotinibu činil 16,4 měsíce (95% CI: 12,7–21,9). Pravděpodobnost dosažení stavu bez

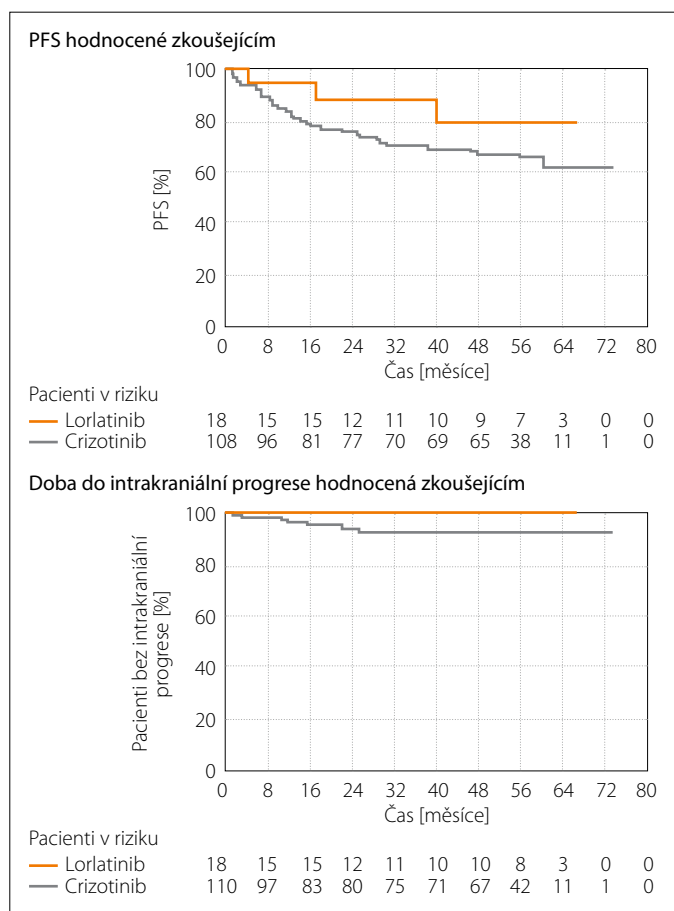
Obrázek 2 Doba do intrakraniální progresie hodnocená zkoušejícím. Upraveno podle [6].



intrakraniální progresie byla po 5 letech 92 % (95% CI: 85–96) u lorlatinibu a 21 % (95% CI: 10–33) u crizotinibu – obr. 2 [6].

Kumulativní incidence progresie mozkových metastáz jako první příhody, s úpravou pro konkurenční rizika progresie jiná než mozkové metastázy a úmrtí, byla nižší ve skupině s lorlatinibem. U takto léčených osob se podle hodnocení zkoušejícího pouze u 4 ze 114 bez výchozích mozkových metastáz vyvinula intrakraniální léze, která se objevila během prvních 16 měsíců léčby. K žádným

Obrázek 3 Výsledky pacientů, u nichž došlo ke snížení dávky lorlatinibu během prvních 16 týdnů. Upraveno podle [6].



dalším novým intrakraniálním progresím v období 36. a 60. měsícem sledování již nedošlo [6].

Post hoc analýza byla provedena též u pacientů, u kterých došlo ke snížení dávky lorlatinibu během prvních 16 týdnů. Snížení dávky u těchto nemocných přitom nikterak neovlivnilo medián PFS ani dobu do intrakraniální progresie (obr. 3) [6]. Bezpečnostní profil lorlatinibu přitom zůstal zcela v souladu s předchozími analýzami. V cirkulující nádorové DNA odebrané na konci léčby lorlatinibem nebyly zjištěny žádné nově vzniklé mutace rezistence ALK [6].

Souhrnně lze tedy říci, že ani po 5 letech sledování nebylo ve skupině s lorlatinibem ještě dosaženo středního PFS, což odpovídá nejdelšímu PFS, jaké kdy bylo hlášeno u jakékoli molekulárně cílené léčby jedním léčivem nejen u pokročilého NSCLC, ale na přič všemi metastatickými solidními nádory.

Tyto výsledky systémové účinnosti spolu s prodlouženou intrakraniální účinností a absencí nových bezpečnostních signálů představují dle autorů studie zcela bezprecedentní výsledky pro pacienty s pokročilým ALK pozitivním NSCLC a nastavují nové měřítko pro cílené terapie onkologických onemocnění.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. | Ústav farmakologie, 3. LF UK | Ruská 87, 100 00 Praha 10 | e-mail: jiri.sliva@lf3.cuni.cz

- Shaw, A. T. – Bauer, T. M. – de Marinis, F., et al.: First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, 2020, 383, s. 2018–2029.
- FDA approves lorlatinib for metastatic ALK-positive NSCLC. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lorlatinib-metastatic-alk-positive-nsclc>, vyhledáno 5. 6. 2024.
- Lorbrena (lorlatinib) . Dostupné z: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=11140>, vyhledáno 5. 6. 2024.
- Lorviqua (lorlatinib). Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lorviqua-epar-medicine-overview_en.pdf, vyhledáno 5. 6. 2024.
- Solomon, B. J. – Bauer, T. M. – Mok, T. S. K., et al.: Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med*, 2023, 11, s. 354–366.
- Solomon, B. J. – Liu, G. – Felip, E., et al.: Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol*, 31. 5. 2024, JCO2400581.