

Sintesi (in linguaggio non tecnico) dei risultati aggiornati dello studio CROWN che confrontano lorlatinib e crizotinib in pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule avanzato

Benjamin J Solomon¹, Todd M Bauer², Tony SK Mok³, Geoffrey Liu⁴, Julien Mazieres⁵, Filippo de Marinis⁶, Yasushi Goto⁷, Dong-Wan Kim⁸, Yi-Long Wu⁹, Jacek Jassem¹⁰, Froylán López López¹¹, Ross A Soo¹², Alice T Shaw^{13*}, Anna Polli¹⁴, Rossella Messina¹⁴, Laura Iadeluca^{15*}, Francesca Toffalorio¹⁴ e Enriqueta Felip¹⁶

¹Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; ²Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Nashville, TN, USA; ³State Key Laboratory of South China, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, Regione Amministrativa Speciale della Cina, Cina; ⁴University Health Network, Toronto, ON, Canada; ⁵Toulouse University Hospital, Tolosa, Francia; ⁶European Institute of Oncology, IRCCS, Milano, Italia; ⁷National Cancer Center Hospital, Tokio, Giappone; ⁸Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Corea del Sud; ⁹Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital e Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangdong, Cina; ¹⁰Medical University of Gdańsk, Danzica, Polonia; ¹¹San Peregrino Cancer Center, Aguascalientes, Messico; ¹²National University Cancer Institute, Singapore; ¹³Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA, USA; ¹⁴Pfizer, Milano, Italia; ¹⁵Pfizer, New York, NY, USA; ¹⁶Vall d'Hebron University Hospital, Istituto de Oncología de Vall d'Hebron, Barcellona, Spagna

*Affiliazione al momento dello studio.

Prima bozza presentata il: 21 dicembre 2022; accettata per la pubblicazione il: 19 aprile 2023; pubblicata online il: 12 giugno 2023

Sintesi

Di cosa tratta questa sintesi?

Questa sintesi illustra i risultati aggiornati dello studio di ricerca clinica CROWN attualmente in corso, originariamente pubblicati sulla rivista *The Lancet Respiratory Medicine* a dicembre 2022. I ricercatori dello studio CROWN hanno esaminato gli effetti dei due farmaci oggetto dello studio, il lorlatinib e il crizotinib. I partecipanti allo studio sono pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule avanzato (Non-small-cell lung cancer, NSCLC) mai sottoposti in precedenza a terapia antitumorale. Tutti i partecipanti allo studio presentavano cellule tumorali con alterazioni di un gene chiamato *chinasi del linfoma anaplastico*, o *ALK*, in breve, dall'inglese "Anaplastic Lymphoma Kinase". Il gene *ALK* è coinvolto nello sviluppo del tumore. In questa analisi aggiornata i ricercatori hanno valutato i benefici a 3 anni avuti con lorlatinib rispetto a crizotinib.

Quali sono stati i risultati dello studio?

Dopo 3 anni di osservazione, i pazienti trattati con lorlatinib avevano maggiori probabilità di sopravvivenza senza un peggioramento del tumore rispetto a quelli trattati con crizotinib. A 3 anni di distanza, il 64% dei pazienti trattati con lorlatinib erano ancora vivi e non mostravano un peggioramento del tumore, mentre nei pazienti trattati con crizotinib questa percentuale era del 19%. Le probabilità di diffusione del cancro nel cervello o di un peggioramento di lesioni già presenti nel cervello erano inferiori nei pazienti trattati con lorlatinib rispetto a quelli trattati con crizotinib. Dopo un periodo di osservazione di 3 anni, il 61% dei partecipanti allo studio continuava la terapia con lorlatinib e l'8% la terapia con crizotinib. I pazienti trattati con lorlatinib presentavano **effetti collaterali** più gravi di quelli trattati con crizotinib. Tuttavia, questi effetti collaterali erano gestibili. Gli effetti collaterali più comuni associati alla terapia con lorlatinib erano livelli di colesterolo o di trigliceridi (un tipo di grassi) elevati nel sangue. Sono stati osservati effetti collaterali potenzialmente letali nel 13% dei pazienti trattati con lorlatinib e nell'8% di quelli trattati con crizotinib. Due pazienti trattati con lorlatinib sono morti a causa degli effetti collaterali del farmaco.

Cosa significano i risultati dello studio?

I risultati aggiornati dello studio CROWN hanno dimostrato che una percentuale maggiore di pazienti trattati con lorlatinib continua a beneficiare della terapia dopo un periodo di osservazione di 3 anni rispetto a quelli trattati con crizotinib.

Pronuncia (fare doppio clic sull'icona per ascoltare come si pronunciano i nomi)...

- **Crizotinib:** cri-zo-ti-nib
- **Lorlatinib:** lor-la-ti-nib

Un **effetto collaterale** è una reazione indesiderata a un farmaco

A chi è destinato questo articolo?

Questa sintesi è stata scritta per aiutare i pazienti, le persone che li assistono e i professionisti del settore sanitario a comprendere i risultati aggiornati dello studio CROWN.

Da chi è sponsorizzato lo studio?

Lo studio CROWN è stato sponsorizzato da Pfizer. Questa sintesi contiene i risultati di un solo studio. I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli di altri studi. I professionisti sanitari dovrebbero prendere decisioni di trattamento sulla base di tutte le evidenze disponibili, e non solo sulla base dei risultati di un unico studio. Lo studio descritto è ancora in corso, pertanto i suoi risultati definitivi potrebbero differire da quelli descritti in questa sintesi. Lorlatinib e crizotinib sono farmaci approvati per il trattamento di pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) *ALK*-positivo.

Che cos'è il tumore al polmone non a piccole cellule avanzato *ALK*-positivo?

Il tumore al polmone non a piccole cellule è la forma più comune di cancro al polmone. Il tumore al polmone non a piccole cellule avanzato è un cancro che si è diffuso a molte aree del polmone o ad altre parti del corpo. In alcuni pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule sono presenti cellule tumorali con alterazioni di un gene chiamato *ALK*. Questo tipo di tumore si chiama "tumore al polmone non a piccole cellule *ALK*-positivo".

Cosa sono gli inibitori di *ALK*?

I farmaci inibitori di *ALK* sono utilizzati nel trattamento dei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule avanzato *ALK*-positivo. Questi farmaci uccidono le cellule tumorali e arrestano lo sviluppo del cancro.

Lorlatinib è un nuovo tipo di *ALK* inibitore. Lorlatinib è più forte rispetto ai tipi di inibitori di *ALK* precedenti ed è in grado di arrivare al cervello più facilmente.

Crizotinib è stato il primo *ALK* inibitore utilizzato per la cura dei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule *ALK*-positivo. Quando lo studio CROWN è iniziato, il crizotinib era la terapia standard.

Cosa ha esaminato questo studio?

I ricercatori hanno osservato come funziona lorlatinib rispetto a crizotinib nei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule ALK-positivo dopo 3 anni di osservazione. I fattori esaminati per ciascun partecipante allo studio sono stati:



Quanto tempo è trascorso prima che il tumore peggiorasse



In quanti pazienti il cancro non si è diffuso o è peggiorato a livello del cervello



Effetti collaterali insorti durante lo studio



Percezione dei partecipanti del loro stato di salute e qualità della vita in generale

Chi ha partecipato allo studio?

Allo studio CROWN hanno partecipato in totale 296 pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule avanzato ALK-positivo che non erano mai stati trattati con terapia antitumorale in precedenza. Allo studio hanno partecipato pazienti di 23 paesi diversi. I partecipanti allo studio:

- Avevano almeno 18 anni
- Non erano mai stati trattati in precedenza
- Alcuni partecipanti, ma non tutti, avevano un tumore diffuso al cervello quando hanno iniziato lo studio

Come si è svolto lo studio?



Lo studio CROWN è iniziato a maggio 2017 e l'arruolamento dei partecipanti si è concluso a febbraio 2019.

I partecipanti allo studio hanno assunto:

Lorlatinib per via orale sotto forma di compressa, una volta al giorno



Crizotinib per via orale sotto forma di capsula, due volte al giorno

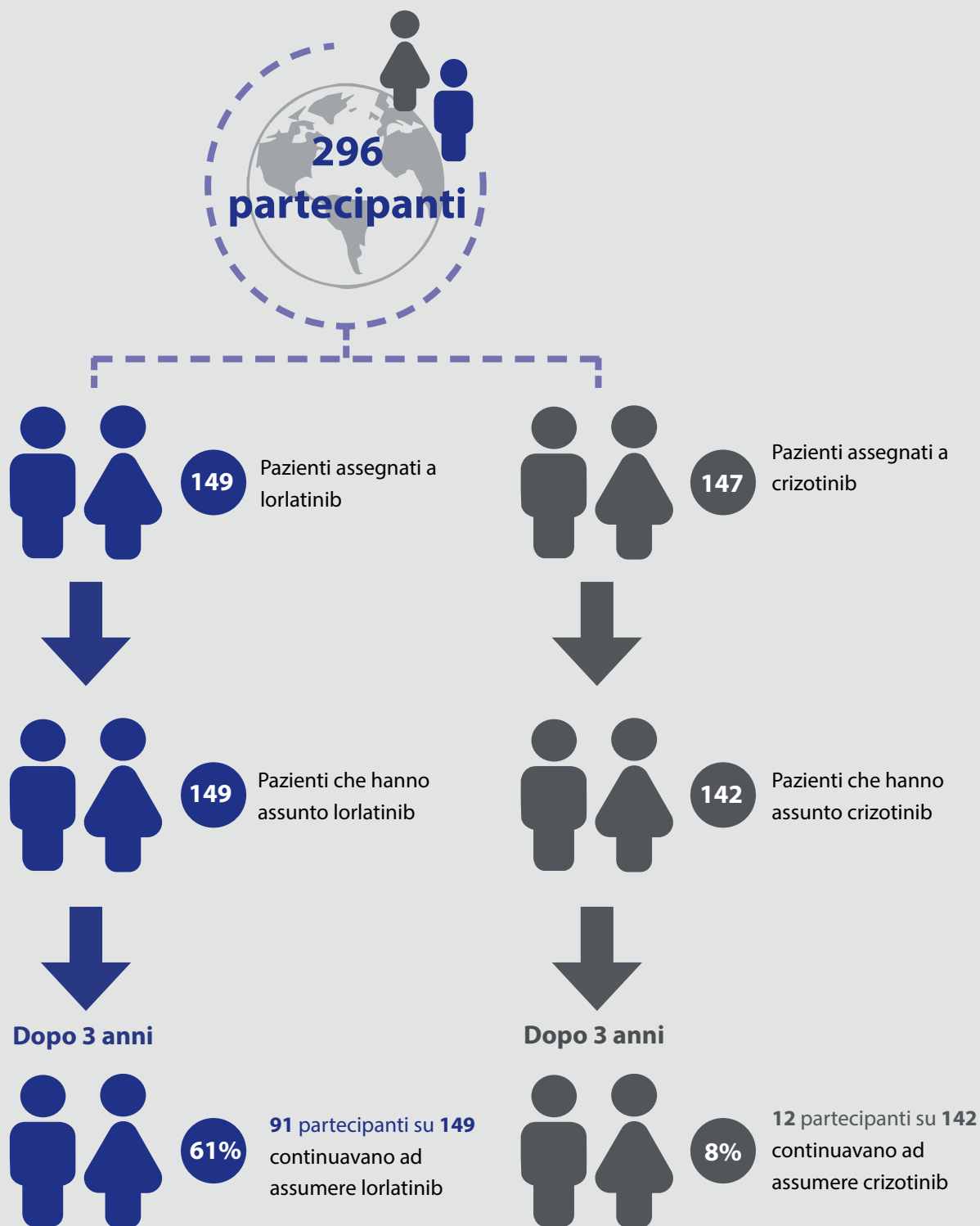
I partecipanti allo studio non hanno potuto passare da un farmaco all'altro.

I partecipanti hanno sospeso l'assunzione dei farmaci oggetto dello studio in caso di:

- Crescita del tumore o diffusione ad altre parti del corpo
- Effetti collaterali non gestibili
- Decisione di abbandonare lo studio
- Decisione del medico curante che il trattamento non offriva più alcun vantaggio per il paziente

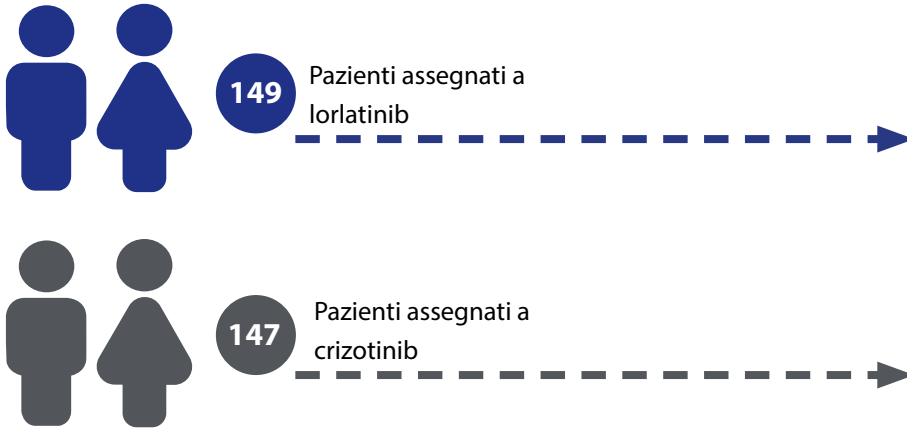
Quali sono stati i risultati dello studio?

Dopo un periodo di osservazione di 3 anni il numero di pazienti trattati con lorlatinib che continuava la terapia con il farmaco oggetto dello studio era superiore al numero di pazienti che continuava la terapia con crizotinib.

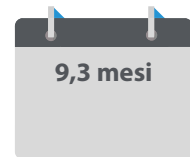


Per quanto tempo la metà dei partecipanti ha vissuto senza un peggioramento del tumore?

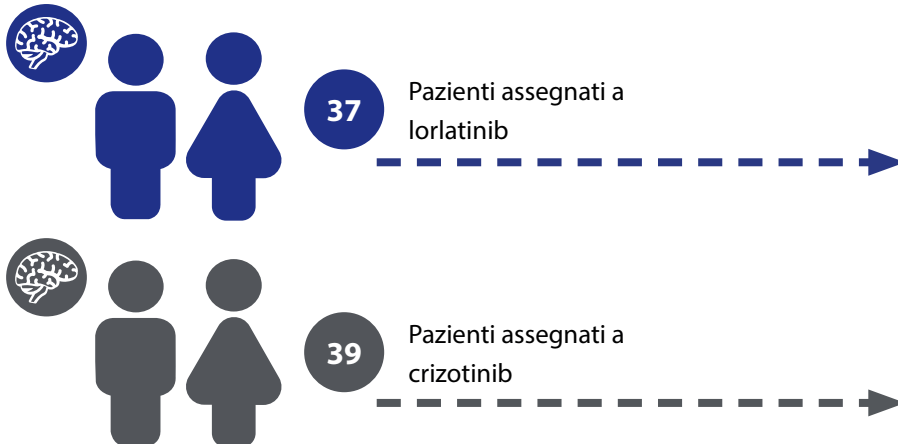
Tutti i partecipanti:



È ancora troppo presto per valutarlo, dato che oltre la metà dei partecipanti sono ancora in vita senza un peggioramento del tumore



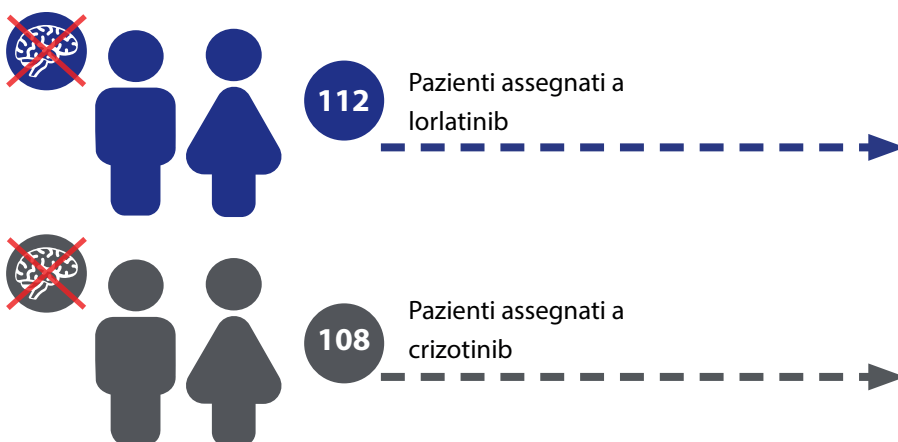
Partecipanti con tumore diffuso al cervello all'inizio dello studio:



È ancora troppo presto per valutarlo, dato che oltre la metà dei partecipanti sono ancora in vita senza un peggioramento del tumore



Partecipanti senza tumore diffuso al cervello all'inizio dello studio:



È ancora troppo presto per valutarlo, dato che oltre la metà dei partecipanti sono ancora in vita senza un peggioramento del tumore



Quanti partecipanti sono ancora in vita senza un peggioramento del tumore?



149

Pazienti assegnati a lorlatinib

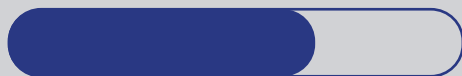


Dopo 3 anni



64%

Sono ancora in vita senza un peggioramento del tumore



147

Pazienti assegnati a crizotinib

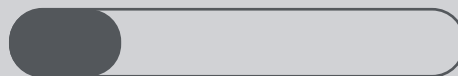


Dopo 3 anni



19%

Sono ancora in vita senza un peggioramento del tumore



In quanti partecipanti il tumore non si è diffuso o è peggiorato nel cervello?

Tutti i partecipanti:



Lorlatinib

92%

Nel 92% dei partecipanti trattati con **lorlatinib** il tumore non si è diffuso o è peggiorato nel cervello



Crizotinib

38%


Nel 38% dei partecipanti trattati con **crizotinib** il tumore non si è diffuso o è peggiorato nel cervello

Partecipanti con tumore al cervello all'inizio dello studio:

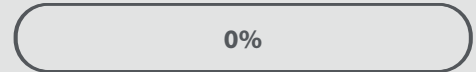
Lorlatinib




73%

 Nel 73% dei partecipanti trattati con **lorlatinib** il tumore non si è diffuso nel cervello

Crizotinib



0%


 In tutti i pazienti trattati con **crizotinib** il tumore al cervello è peggiorato e si è diffuso nel cervello, oppure i pazienti non sono stati seguiti fino al terzo anno

Partecipanti senza tumore al cervello all'inizio dello studio:

Lorlatinib




99%

 Nel 99% dei partecipanti trattati con **lorlatinib** il tumore non si è diffuso al cervello

Crizotinib



50%

 Nel 50% dei partecipanti trattati con **crizotinib** il tumore non si è diffuso al cervello

Quali sono gli effetti collaterali (reazioni indesiderate al farmaco) più comuni?

Partecipanti trattati con lorlatinib



Livelli elevati di colesterolo

72%

108 su 149



Livelli elevati di trigliceridi (un tipo di grassi) nel sangue

66%

99 su 149



Gonfiore (dovuto a ritenzione idrica)

56%

83 su 149



Aumento di peso

44%

65 su 149



Debolezza, insensibilità o formicolio di mani o piedi

40%

60 su 149



Dolore o gonfiore delle articolazioni

26%

39 su 149



Effetti cognitivi

26%

38 su 149

Pazienti che assumevano crizotinib



Diarrea (feci molli o acquose)

53% 75 su 142



Nausea (sensazione di malessere e desiderio di vomitare)

53% 75 su 142



Gonfiore (a causa di ritenzione idrica)

43% 61 su 142



Cambiamento della vista

39% 56 su 142



Vomito

39% 56 su 142



Stitichezza

30% 43 su 142

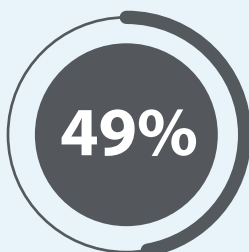
Quanti partecipanti hanno subito effetti collaterali gravi o potenzialmente letali?

Effetti collaterali gravi

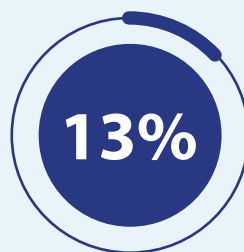
Attività giornaliera ridotta e parziale necessità di assistenza; in alcuni casi è necessaria una terapia medica; spesso comportano la riduzione della dose del farmaco



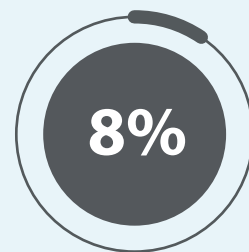
Lorlatinib



Crizotinib



Lorlatinib



Crizotinib

Effetti collaterali potenzialmente letali

Attività giornaliera estremamente limitata; di solito comportano il ricovero ospedaliero con un numero significativo di terapie mediche; spesso richiedono l'interruzione del trattamento con il farmaco

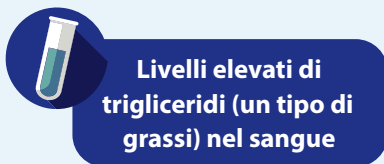
Quali sono stati gli effetti collaterali gravi più comuni nei pazienti trattati con lorlatinib?



contro il 2% con crizotinib



contro il 0% con crizotinib

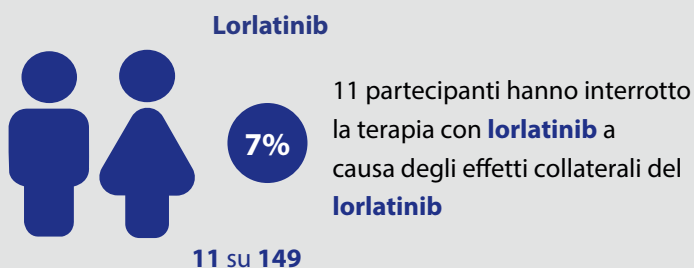


contro lo 0% con crizotinib

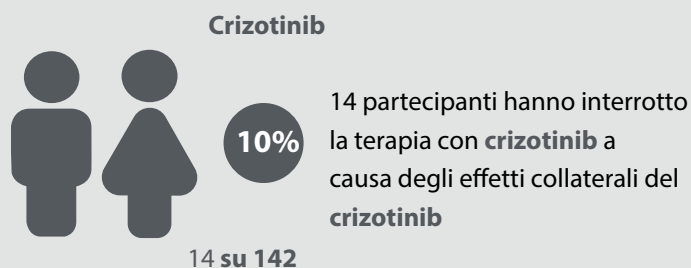


contro meno dell'1% con crizotinib

Quanti partecipanti hanno interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali?



2 partecipanti trattati con **lorlatinib** sono morti a causa degli effetti collaterali del **lorlatinib**



Nessuno dei partecipanti trattati con **crizotinib** è morto a causa degli effetti collaterali del **crizotinib**

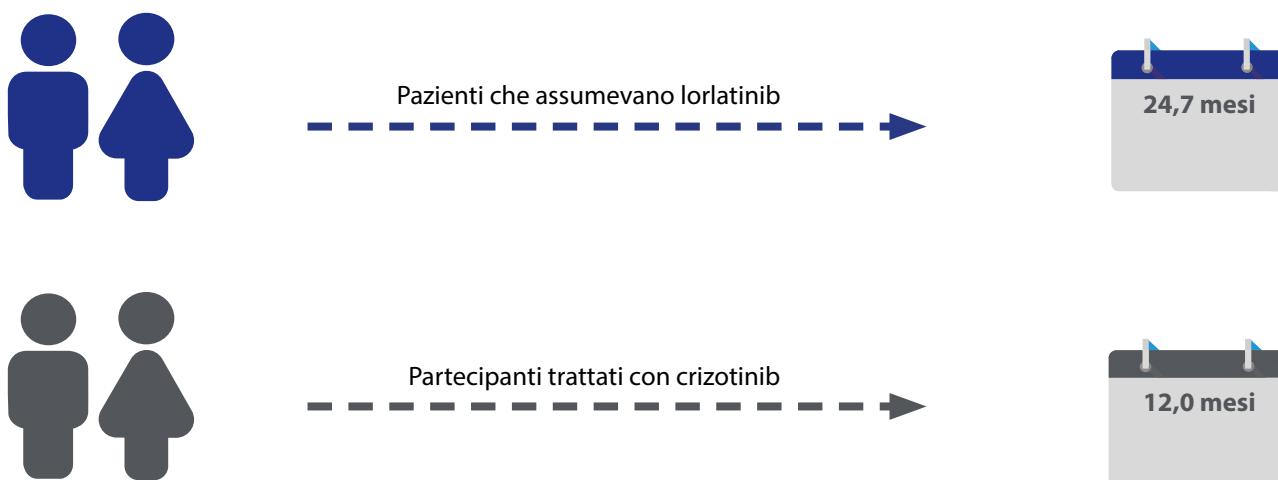
Qual è l'opinione dei partecipanti in merito alla terapia?

Durante lo studio, ogni mese, i partecipanti hanno compilato un questionario. Il questionario poneva ai partecipanti domande sulla percezione del loro stato di salute, benessere e qualità della vita in generale.

Sia i partecipanti trattati con **lorlatinib** che quelli trattati con **crizotinib** hanno risposto di aver notato un miglioramento della qualità della vita.

I partecipanti trattati con **lorlatinib** hanno riscontrato un miglioramento della qualità della vita più marcato a partire dall'inizio dello studio, rispetto a quelli trattati con **crizotinib**.

Quanto tempo è passato prima che la qualità della vita della metà dei partecipanti peggiorasse?



Quali sono i limiti dello studio?

- Lo studio non fornisce alcun dato sulla durata della vita dei partecipanti trattati con lorlatinib o crizotinib
- Al momento in cui è stata preparata questa analisi le informazioni sui vantaggi a lungo termine della terapia con lorlatinib non erano ancora disponibili
- I risultati di questo studio potrebbero essere diversi da quelli ottenuti con una terapia in un contesto di vita reale
- Lo studio non ha confrontato l'efficacia del lorlatinib rispetto ad altri farmaci attualmente disponibili

Cosa significano i risultati di questo studio?

Allo studio CROWN hanno partecipato pazienti con *tumore al polmone non a piccole cellule avanzato ALK-positivo mai sottoposti a terapia antitumorale in precedenza*.

- Il numero di partecipanti trattati con lorlatinib che sono rimasti in vita senza un peggioramento del tumore è maggiore rispetto a quelli trattati con crizotinib
- Nei partecipanti trattati con lorlatinib il cancro si è diffuso al cervello in un numero minore di casi rispetto a quelli trattati con crizotinib
- Gli effetti collaterali più comuni della terapia con lorlatinib sono livelli elevati di trigliceridi (un tipo di grassi) o di colesterolo nel sangue. Tuttavia, questi effetti collaterali sono gestibili
- Un numero maggiore di partecipanti trattati con lorlatinib ha riscontrato un miglioramento della qualità della vita a partire dall'inizio dello studio rispetto a quelli trattati con crizotinib

Articolo originale

L'articolo originale *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* (Efficacia e sicurezza della terapia di prima linea con lorlatinib rispetto a crizotinib in pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule avanzato ALK-positivo: analisi aggiornata dei dati della fase 3 dello studio randomizzato open-label CROWN) è pubblicato sulla rivista *The Lancet Respiratory Medicine* (Solomon B, et al. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4): 354–366.)

L'articolo integrale è visualizzabile alla pagina: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36535300/>

Sedi di registrazione dello studio

Per maggiori informazioni sullo studio di fase 3 CROWN (studio clinico numero NCT03052608, numero CT Eudra 2016-003315-35) consultare i seguenti siti web:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052608>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003315-35>

Per maggiori informazioni sugli studi clinici in generale visitare il sito:

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>
- <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/what-clinical-trials-are>

Risorse educative

Per approfondire la conoscenza del tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) consultare il sito web Cancer.Net all'indirizzo:

<https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell>

Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network per i pazienti con NSCLC sono disponibili alla pagina:

<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=patients&id=23>

Ringraziamenti

Pfizer ringrazia tutti coloro che hanno partecipato allo studio. Gli autori di questo articolo ringraziano i partecipanti allo studio e le loro famiglie, nonché gli sperimentatori, i co-sperimentatori e il personale di tutte le sedi dello studio clinico.

Informazioni su interessi finanziari e commerciali

Questo studio è sponsorizzato da Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. Telefono (Stati Uniti): +1 212 733 2323.

Informazioni dettagliate sui conflitti di interesse degli autori sono riportate nell'articolo originale. Il presente articolo è stato scritto con il supporto di Alana Dorfstatter, PharmD, di ClinicalThinking, ed è stato finanziato da Pfizer.