

# 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 Solomon<sup>1</sup>, Todd M Bauer<sup>2</sup>, Tony SK Mok<sup>3</sup>, Geoffrey Liu<sup>4</sup>, Julien Mazieres<sup>5</sup>, Filippo de Marinis<sup>6</sup>, Yasushi Goto<sup>7</sup>, Dong-Wan Kim<sup>8</sup>, Yi-Long Wu<sup>9</sup>, Jacek Jassem<sup>10</sup>, Froylán López López<sup>11</sup>, Ross A Soo<sup>12</sup>, Alice T Shaw<sup>13\*</sup>, Anna Polli<sup>14</sup>, Rossella Messina<sup>14</sup>, Laura Iadecola<sup>15\*</sup>, Francesca Toffalorio<sup>14</sup> e Enriqueta Felip<sup>16</sup>

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

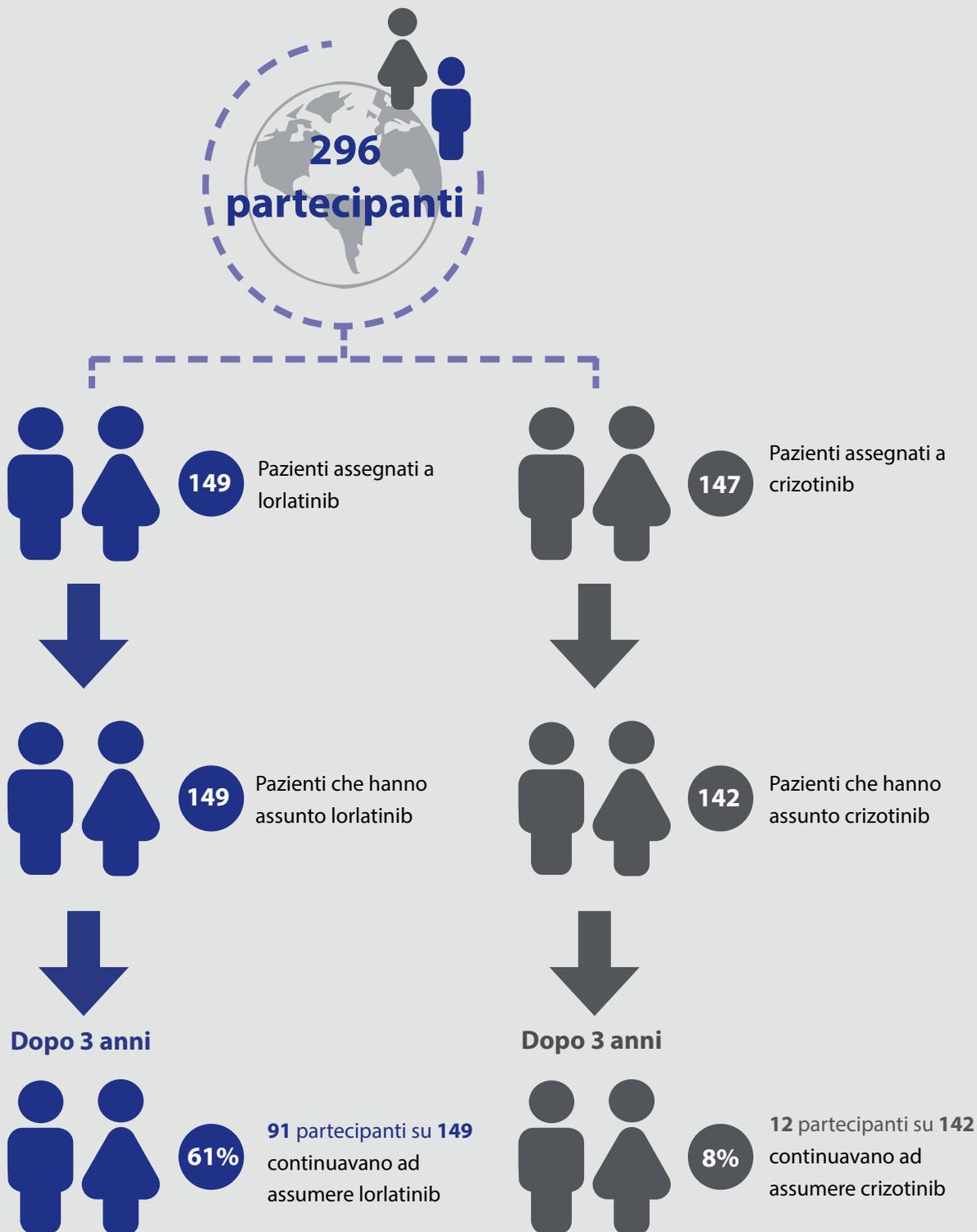
**I partecipanti allo studio non hanno potuto passare da un farmaco all'altro.**

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

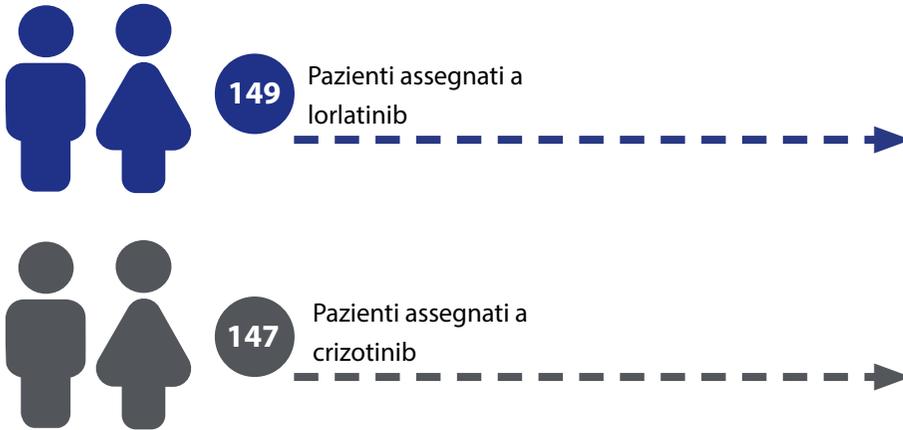
## Quali sono stati i risultati dello studio?

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?

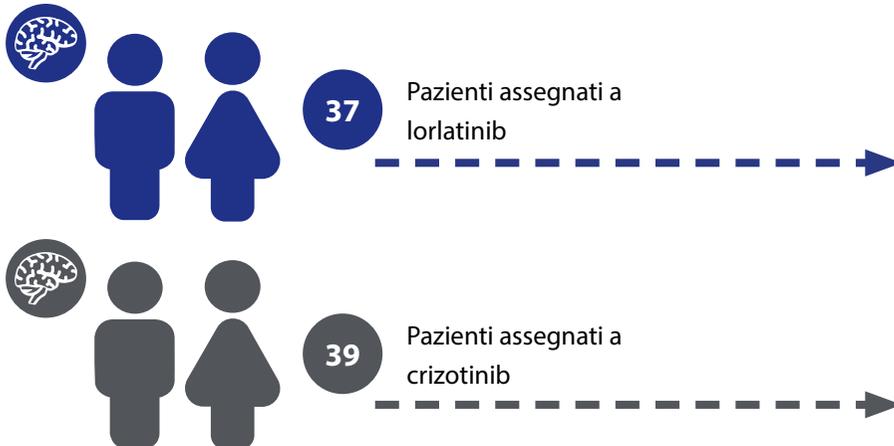
### Tutti i partecipanti:



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



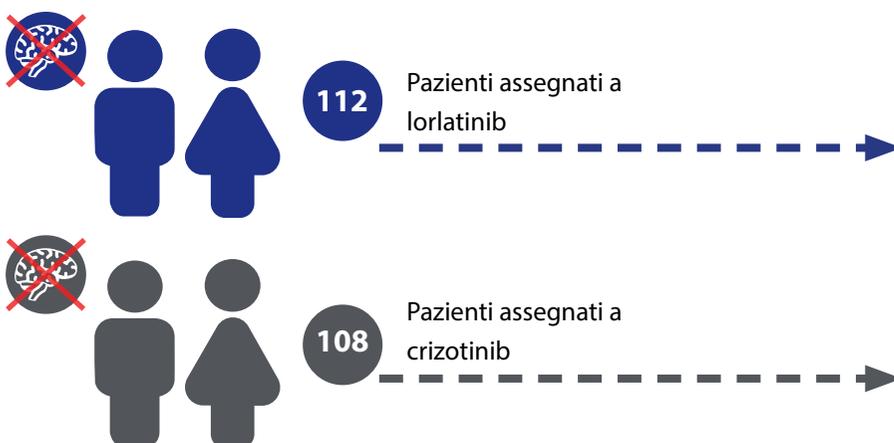
### Partecipanti con tumore diffuso al cervello all'inizio dello studio:



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

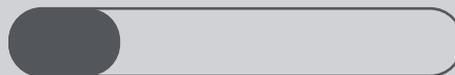


Dopo 3 anni



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

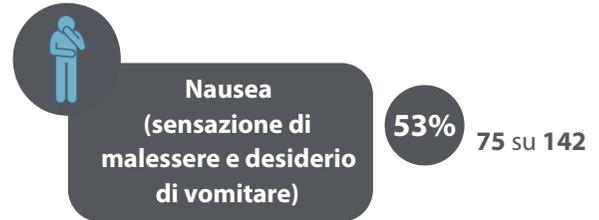


Effetti cognitivi

26%

38 su 149

Pazienti che assumevano crizotinib



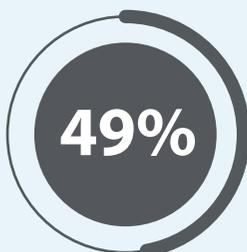
## Quanti partecipanti hanno subito effetti collaterali gravi o potenzialmente letali?

### 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



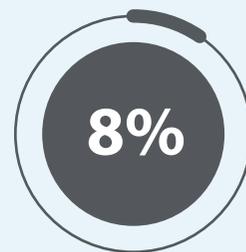
Lorlatinib



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

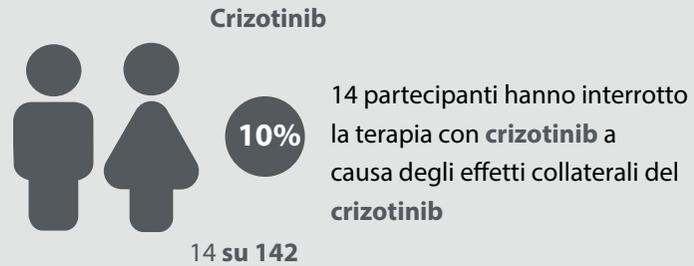


contro meno dell'1% con crizotinib

## 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**

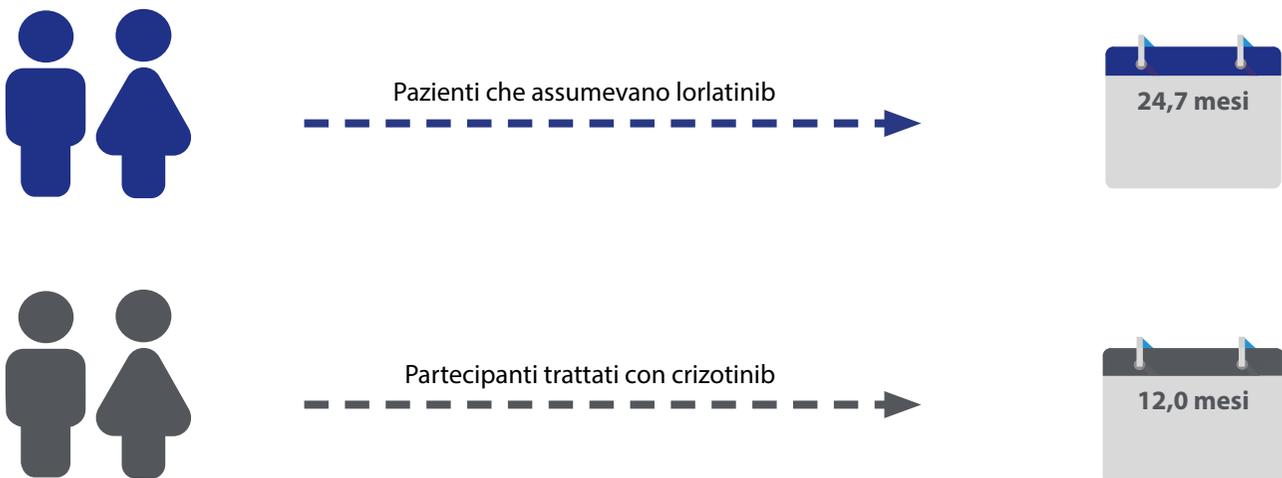
## Qual è l'opinione dei partecipanti in merito alla terapia?

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.