

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°5 – 27/06/2023

Focus sur ALK

Dr Renaud DESCOURT – CHU Brest

Dr Chantal DECROISSETTE – Centre Léon Bérard, Lyon

Physiopathologie

-  ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase intra-cellulaire, codé par le gène ALK situé sur le bras court du chromosome 2.
-  Dans les cancers bronchopulmonaires non-à-petites-cellules (CBNPC), l'altération chromosomique la plus fréquente est une translocation intrachromosomique correspondant à un mécanisme d'inversion-fusion qui rapproche deux fragments géniques : l'un du gène ALK emportant systématiquement son domaine tyrosine kinase et l'autre appelé « partenaire de fusion ». Le plus fréquent (90% des cas) est le gène EML4 et il existe plusieurs variants selon le point de cassure. D'autres partenaires ont également été décrits (KIF5B ...). Cette fusion aboutit à la production d'une protéine chimérique auto-activée de façon constitutive et qui stimule de façon permanente des voies de signalisation intracytoplasmiques à l'origine de mécanismes de prolifération et de survie cellulaires (JAK/STAT3, PI3K/AKT, RAS/MAPK et PLC-gamma).
-  Le diagnostic de ce réarrangement se fait le plus souvent par immuno-histochimie (IHC) grâce à l'utilisation d'un anticorps permettant la mise en évidence de la présence de la protéine chimérique ALK. **Une surexpression en IHC à 3+ est bien corrélée à la présence du réarrangement et suffit pour prescrire un inhibiteur de ALK (iALK).** En cas d'expression 1 à 2+, les recommandations sont de confirmer la présence du réarrangement génique par une deuxième méthode (FISH ou séquençage génétique notamment séquençage de l'ARN).

Données épidémiologiques

-  Les patients avec CBNPC ALK+, essentiellement des adénocarcinomes, non-fumeurs dans 2/3 des cas, sont le plus souvent plus jeunes (âge médian à 55 ans) que les autres CBNPC. En France, la fréquence du réarrangement ALK est d'environ 3%. Elle atteint les 14 % chez les patients non-fumeurs. A la différence des mutations EGFR, l'incidence du réarrangement est similaire selon les régions ou le sexe.

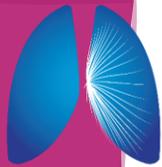


ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Traitements

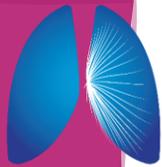
- ✦ L'histoire des traitements anti-ALK présente tous les ingrédients d'une vraie saga : l'histoire d'une famille sur plus de 15 ans (première description du réarrangement en 2007) avec des succès (les iALK), des victimes (certains iALK), des mystères (la séquence, la gestion de la résistance) mais globalement, l'idée bien ancrée maintenant que ces patients ALK réarrangés représentent une entité caractérisée par des survies potentiellement très prolongées, pouvant dépasser les 80 mois, comme cela a été démontré dans des études de vie réelle (Duruissieux, Pacheco).
- ✦ Le succès des iALK a commencé avec le crizotinib, premier inhibiteur de tyrosine de ALK (ITK) à avoir démontré en première ligne thérapeutique (L1), une supériorité sur la chimiothérapie (CT) en termes de réponse objective (RO), de survie sans progression (SSP) et de profil de tolérance (PROFILE 1014). Le ceritinib a aussi démontré sa supériorité sur la chimiothérapie mais sa toxicité digestive a été un frein dans sa prescription.
- ✦ L'Histoire a par la suite été marquée par le développement des iALK de nouvelle génération (iALK NG) caractérisés par une activité anti-ALK plus sélective et surtout une **activité intra-cérébrale conséquente**. Trois essais randomisés ont comparé ces TKI dits de deuxième (alectinib (ALEX) et brigatinib (ALTA-L1)) et de troisième génération (lorlatinib (CROWN)) au crizotinib et ont amené à modifier la L1 de prise en charge de ces patients qui repose maintenant sur ces iALK NG (tableau 1)
- ✦ Dans **l'essai ALEX**, la médiane de SSP selon investigateurs (objectif principal) était statistiquement supérieure avec alectinib versus crizotinib (34,8 mois vs 10,9 mois. HR= 0,43) (médiane de SSP selon comité de revue indépendant (CRI) à 25.7 mois). L'autre donnée importante d'ALEX était la confirmation d'une activité intra-cérébrale importante de l'alectinib qui, dans cet essai, était évaluée de façon prospective par imagerie cérébrale dédiée, dès l'inclusion et pendant le suivi. Pour les patients avec métastases cérébrales (MC) mesurables, le taux de RO et la médiane de durée de réponse étaient respectivement de 81 % et 17,3 mois sous alectinib versus 50% et 5,5 mois sous crizotinib.
- ✦ De plus, le risque de survenue de nouvelle MC était significativement moindre sous alectinib à un an, amenant à lui conférer un rôle « protecteur » au niveau cérébral. Le profil de toxicité était plutôt en faveur de l'alectinib. Par ailleurs, pour la première fois, un bénéfice en survie globale sous iALK NG vs crizotinib a pu être mis en évidence sur les données de mise à jour à 5 ans.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

- ❖ L'essai **ALTA-L1** évaluant le brigatinib face au crizotinib, avait aussi la SSP en objectif principal mais selon CRI. Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire ont été actualisés avec un suivi médian de 40.4 mois. Cette analyse a permis de mettre en évidence une amélioration significative de la SSP sous brigatinib comparativement au crizotinib (24 mois versus 11 mois. HR= 0,49. IC 95% 0.35-0.68. $p < 0.0001$). Cette supériorité était retrouvée avec ou sans métastases cérébrales au diagnostic. Par ailleurs, là aussi ressortait une activité cérébrale certaine, illustrée par un taux de RO intracérébrale de 78% avec une médiane de survie sans progression cérébrale non-atteinte. Un rôle « protecteur » cérébral ressortait aussi avec le brigatinib : le risque de progression cérébrale à 1 ans pour les patients sans métastases cérébrales au diagnostic était de 1%.
- ❖ L'essai CROWN avait comme objectif principal la SSP selon CRI. Avec un suivi médian de 36.7 mois, le HR pour la SSP était à 0.27 (IC 95% : 0.18-0.39), avec une mSSP toujours non-atteinte en valeur absolue. Le taux de SSP à 3 ans était de 63.5%. Ce bénéfice en SSP était globalement similaire qu'il y ait métastases cérébrales ou non au diagnostic (HR= 0.21 (IC 95% 0.10-0.44) et HR = 0.29 (0.19-0.44), respectivement). L'activité cérébrale du lorlatinib est elle-aussi, double : sur les MC en place (taux de réponse de 83% avec des durées de réponse et des temps jusqu'à progression intra-cérébrale non-atteints en médianes, malgré un suivi de plus de trois ans), et dans sa capacité à retarder l'apparition de MC (risque de progression cérébrale en l'absence de MC au diagnostic, de 1% à 3 ans). l'absence de MC au diagnostic, de 1% à 3 ans). La particularité du lorlatinib réside dans son profil de tolérance : la principale toxicité est biologique (hypercholestérolémie/hypertriglycéridémie : 70% tous grades). Il y a également un risque d'effets secondaires (ES) « neurologiques » (troubles de l'humeur, de mémoire, de l'élocution ou effets psychotiques, qui ont concerné 35% des patients de l'étude), en sachant que plus de la moitié de ces ES s'est résolue sans intervention médicale.
- ❖ A ce jour, ces trois iALK (alectinib, brigatinib et lorlatinib) sont les traitements de choix en première ligne thérapeutique. Il n'y aura pas de comparaison directe entre ces TKI. Il est difficile à l'heure actuelle, d'affirmer avec certitude qu'un seul de ces TKI est LE traitement pour tous les patients ALK. Il est en effet de plus en plus clair que tous les patients ne se ressemblent pas sur un plan clinique mais aussi (et peut-être surtout) sur un plan moléculaire. Il est possible que le partenaire de fusion et que certaines comutations aient un impact sur l'efficacité des ITK et donc sur le choix de l'inhibiteur, mais cela n'a pas encore été démontré.



ONCO-Addict

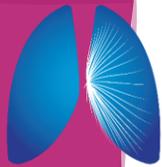
La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Même avec ces iALK de NG, la vie des patients ALK reste malheureusement souvent marquée par une (des) progression(s) inéluctable(s) liée(s) schématiquement à deux grands types de mécanisme de résistance (acquisition d'une mutation touchant le site tyrosine kinase (résistance ALK dépendante) ou mécanisme de bypass (résistance ALK indépendante). La fréquence des mutations de ALK est plus élevée avec les ALKi de 2 et 3ème génération. La recherche de ces mécanismes de résistance est à favoriser car elle pourrait influencer la stratégie thérapeutique à résistance et nous permettre de mieux agencer les séquences thérapeutiques, notamment en cas de mutation de ALK sensible à un autre ALKi, ou le rajout d'une autre thérapie ciblée en cas d'activation d'une voie by-pass. La chimiothérapie (sans immunothérapie concomitante) garde toute sa place, en l'absence de voie de résistance ciblable et notamment en cas de transformation histologique.

	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Comparateur	Crizotinib	Crizotinib	Crizotinib
n	152	137	149
Suivi médiane (mois)	37.8	40.4	36.7
mSSP (mois) CRI	25,7	24	NA
HR SSP	0,50	0,49	0,27
	(0,36-0,70)	(0,35-0,68)	(0,19-0,41)
T%SSP 12 mois	68	67	78
T%SSP 36 mois	46	43	64
RO (%)	83	74	76
HR SSP avec MC	0.37	0.25	0.21
	(0.23-0.58)	(0.14-0.46)	(0.10-0.44)
HR SSP sans MC	0.46	0.65	0.29
	(0.31-0.68)	(0.44-0.97)	(0.19-0.44)
ROic (%)	85	78	82
Prog SNC à 1 an (%)	9,4	8,8	2,8

Références :

- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A, Wilner KD, Tursi J, Blackhall F; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2167-77. doi: 10.1056/NEJMoa1408440. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1582. PMID: 25470694.
- Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, Gadgeel SM, Cheema P, Pavlakis N, de Marinis F, Cho BC, Zhang L, Moro-Sibilot D, Liu T, Bordogna W, Balas B, Müller B, Shaw AT. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol*. 2019 Jul;14(7):1233-1243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.03.007. Epub 2019 Mar 20. Erratum in: *J Thorac Oncol*. 2019 Nov;14(11):2023. PMID: 30902613.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, Lee KH, Delmonte A, García Campelo MR, Kim DW, Griesinger F, Felip E, Califano R, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Lin HM, Gupta N, Hanley MJ, Ni Q, Zhang P, Popat S. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 1;38(31):3592-3603. doi: 10.1200/JCO.20.00505. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780660; PMCID: PMC7605398.
- Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, Mazieres J, Kim DW, Mok T, Polli A, Thurm H, Calella AM, Peltz G, Solomon BJ;

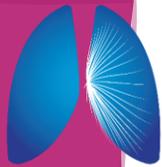


ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
EGFR	Exon 20	Oui	Amivantamab	AAP Post-AMM	https://www.atujanssen.com/amivantamab/	2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Oui	Mobocertinib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/mobocertinib					
		Oui	Poziotinib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/poziotinib-2-mg-comprime					
						2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
								Sunvozertinib	NCT03974022	
FGFR		Non	Pemigatinib			2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807
		Oui	Erdafitinib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/balversa-erdafitinib	2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
KRAS	G12C	Oui	Sotorasib	AAP Post-AMM	https://atucohortesotorasib.bepatientsolutions.com	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695
						2	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135
						3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725
	G12V					2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330
HER 2		Non	Trastuzumab deruxtecan		aucun accès possible hors essais	2/+	2	DESTINY-Lung 02	Trastuzumab deruxtecan (2 posologies)	NCT04644237
						1	3	DESTINY-Lung 04	Trastuzumab Deruxtecan vs Standard of Care Treatment	NCT05048797
						1/+	1b/2	DS8201-A-U106	Trastuzumab deruxtecan et Pembrolizumab	NCT04042701
						2/+	1	TAS2940-101	TAS2940	NCT04982926
						2/+	1/2	MasterKey-01	BDTX-189	NCT04209465
						2 ou 3	3	PYRAMID-1	Pyrotinib vs docetaxel	NCT04447118



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
MET	Saut Exon 14	NON	Capmatinib		<u>Avis défavorable au remboursement</u>	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072
					2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-MET Bispecific	NCT04868877	
	Amplification / Hyperexpression de MET					1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	2	LUMINOSITY	Telizotuzumab vedotin	NCT03539536
	altération MET chez EGFR +					post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703
						post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771
NGR-1	Fusion	Oui ?	Zenocutuzumab		Contacteur LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	MCLA-128-CL01	Zenocutuzumab	NCT02912949
			Seribantumab	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#					
NTRK	Fusion	Non	Entrectinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267
		Oui	Repotrectinib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/repotrectinib	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116
RET	fusion RET	Non	Selpercatinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>	1	3	LIBRETTO-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou - pembrolizumab	NCT04194944
						1	3	AccelerET-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972
			1 ou 2			1/2	LIBRETTO-001	multiples doses de selpercatinib	NCT03157128	
			1/+			1/2	LIBRETTO 201	Programme d'accès élargi (PAE) multicentrique pour le traitement de patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques RET+	NCT03157128	
			Pralsetinib			1	3	LIBRETTO-432	selpercatinib vs placebo en adjuvant après tt local	NCT04819100
ROS	Fusion	Oui	Repotrectinib	AAC	CBNPC avancé ou métastatique ROS1+, chez l'adultes après une 1ère ligne de Crizotinib					