



Effacité d'Alectinib dans la prise en charge de cancers bronchopulmonaires de stade 4, ALK réarrangés: étude retrospective de vraie vie (explore ALK, cohort A, GFPC 03-2019)

Auteurs: Renaud Descourt¹, Chantal Decroisette², Julian Pinsolle³, Géraldine François⁴, Yannick Simonneau⁵, Sabine Vieillot⁶, Eric Huchot⁷, Régine Lamy⁸, Karim Amrane⁹, Diane Moreau¹⁰, Lise Thibonnier¹¹, Roland Schott¹², Chrystele Locher¹³, Nicolas Delberghé¹⁴, Jacques Le Treut¹⁵, Hugues Morel¹⁶, Clarisse Audigier-Valette¹⁷, Olivier Bylicki¹⁸, Christos Chouaid¹⁹, Laurent Greillier²⁰

Affiliations: ¹Hopital Morvan, CHU Brest, Brest; ²Centre Léon Bérard, Lyon; ³CH Métropole Savoie, Chambéry; ⁴CHU Amiens, Amiens; ⁵CHU Limoges, Limoges; ⁶Centre catalan d'oncologie, Perpignan; ⁷CHU de La Réunion site sud, Saint Pierre; ⁸Hopital du Scorf, Lorient; ⁹CH Morlaix, Morlaix; ¹⁰CHU Félix Guyon, Saint Denis; ¹¹CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand; ¹²centre Paul Strauss, Strasbourg; ¹³Hopital de Meaux, Meaux; ¹⁴CH Eure-Seine, Evreux; ¹⁵Hôpital Européen, Marseille; ¹⁶CHR Orléans, Orléans; ¹⁷Hôpital Sainte Musse, Toulon; ¹⁸HIA Sainte Anne, Toulon; ¹⁹CH Créteil, Créteil; ²⁰Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital Nord, Aix Marseille université, Marseille

Introduction - Objectifs

- Alectinib est un inhibiteur spécifique de ALK (iALK) dont l'efficacité a été démontrée dans la prise en charge de cancers bronchopulmonaires avancés (CBNPCa) ALK réarrangés (ALK+), dès la première ligne (L1) et en ligne ultérieure.
- Dans l'essai ALEX (alectinib vs crizotinib en L1), la médiane de survie sans progression (mSSP) était de 34,8 mois (ms) avec une médiane de survie globale (mSG) non-atteinte. Dans deux essais randomisés, ALUR (alectinib en L2 post-crizotinib vs monochimiothérapie) et ALTA-3 (alectinib vs brigatinib post-crizotinib), les mSSP étaient respectivement de 10,9 ms et 19,2 ms.
- L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'alectinib en vraie vie.

Méthodes

- Explore ALK est une étude française, non interventionnelle, multicentrique en deux parties et qui incluent des patients atteints de CBNPC ALK+:
 - la cohorte A a inclus des patients traités par alectinib depuis son autorisation de mise sur le marché en France (08/01/2018) jusqu'au 31/03/2020. Tous les patients atteints de CBNPC avancé ALK+ traités par alectinib, quelle que soit la ligne, durant cette période ont été inclus.
 - La cohorte B (toujours en cours) inclut des patients traités par un iALK de nouvelle génération en L1 (alectinib, brigatinib ou lorlatinib) ou un autre traitement à partir du 31/03/2020.
- Les résultats présentés sont ceux de la cohorte A. Les caractéristiques des patients, la durée de traitement par alectinib (DDT), la SSP en vraie vie évaluée en local (SSPv), la survie globale (SG) selon la ligne de prescription d'alectinib, la présence de métastases cérébrales (MC) à l'initiation d'alectinib, le taux de réponse et la tolérance ont été recueillis à partir des dossiers médicaux.



Résultats

Caractéristiques des patients (tableau 1)

- 223 patients pris en charge dans 33 centres ont été inclus dans la cohorte A.
- La recherche d'un réarrangement ALK a été faite par IHC chez 130 patients (3+ pour 104) et par FISH chez 113 patients. Seuls 5 patients ont fait l'objet d'analyses en RNAseq. Le partenaire de fusion ALK a été évalué chez 29 patients: EML4 pour 28 (v1:5 ; v2:4 ; v3:4 ; v5:1 ; autre : 4) et DCTN1 pour 1 patient. Les données concernant les mutations n'étaient disponibles que pour 20 patients (3 KRAS, 2 PIK3CA, 6 TP53 et 9 autres).
- 119 patients ont été traités par alectinib en L1, 49 en L2, 25, 12 et 18 patients en L3, L4 et L5 et plus, respectivement.

Tableau 1		N=223	N=223	
Âge, médiane	Année (écart)	59 (22-101)	Nombre de sites métastatiques (n=215)	N (%)
Sex, femmes	n (%)	120 (53.8%)	1	68 (31,6%)
Tabagisme	n (%)		2	55 (25,6%)
Jamais	122 (54.7%)		3	33 (15,3%)
Actif	30 (13.4%)		>3	59 (27,4%)
Sevré	66 (29.6%)	Sites métastatiques au diagnostic		
Histologie	n (%)		Os	88 (39,5%)
Adénocarcinome	212 (95%)		Adénopathies	84 (37,7%)
épidermoïde	4 (1.8%)		Poumons	74 (33,2%)
Autre	7 (3.1%)		Plèvre	74 (33,2%)
Stade (n=221)	n (%)		SNC	66 (29,6%)
IIIB	11 (5%)		Foie	46 (20,6%)
IV	210 (95%)		Surrénales	26 (11,6%)
PS (n= 193)	n (%)			
0	96 (43.1%)	Taux de réponse intracérébrale		
1	70 (31.4%)	RC	(26%)	
≥2	27 (12.1%)	RP	(46%)	
		St.	(23%)	
		Non évaluables	9	

Efficacité d'alectinib en L1 (n=119)

Avec un suivi médian de 33,7 ms (IC 95 %, 32,2-37,5), les mSSPv et de DDT étaient respectivement de 28,1 (IC 95 %, 20,7-40,4) et 26,9 (IC 95 %, 20,2-31,3) ms. La mSG n'a pas été atteinte. Le taux de SG à 3 ans était de 72,1 %. La SSPv n'était pas significativement différente selon que le patient avait ou non des MC au diagnostic: 28,1 (IC 95 %, 14,5-NR) et 30,5 (IC 85 %, 18,9-40,4) ms, respectivement. Les taux de meilleures réponses objectives (RO) et de réponse intracranienne chez les patients évaluable sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2		N=119
Meilleure réponse (n, %)		
RO	RC	(79%)
	RP	(58%)
TCM		(96%)
mDDR		27.4 (20-NR)
mDDT (médiane, IC95%)		26.9 (20.2-31.3)
mSSP (médiane, IC95%)		28.1 m (20.7-40.4)
Taux à 12 mois		70.7%
Taux à 24 mois		49.4%
Taux à 36 mois		38.7%
mSG (médiane, IC95%)		NR
Taux de SG à 3 ans		72.1%
N=39 (%)		
Taux de réponse intracérébrale		
	RC	(26%)
	RP	(46%)
	St.	(23%)
	Non évaluables	9

Figure 1: mSSP en L1

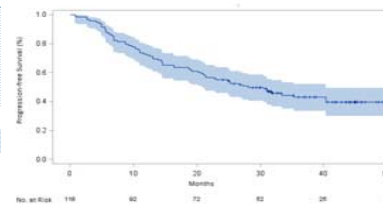
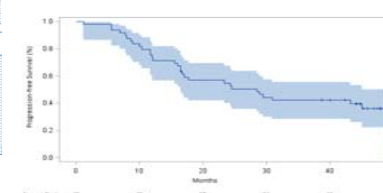


Figure 2: mSSP en L2



Analyses au moment de la résistance. Perspectives

A progression, 48,1% des patients ont été rébiopsiés (66% de biopsies tissulaires). Les analyses des données moléculaires de routine collectées pour cette cohorte A sont toujours en cours. Des analyses prospectives seront réalisées dans le cadre de l'étude BioexALK, y compris pour les patients de la cohorte B qui ont signé un consentement pour des analyses complémentaires sur tissu au diagnostic et à progression, ainsi que sur ADNc au diagnostic, sous traitement et à progression. Les données relatives aux séquences de traitement seront également analysées.

Efficacité d'alectinib en L2 et lignes ultérieures (n=104) (tableau 3)

Tableau 3 Ligne d'initiation d'alectinib	Médiane (IC95%)
Seconde (n = 49)	
mDDT (ms)	28,9 (17,7-40,6)
mSSPv (ms)	28,5 (16,5-49)
	MC audiagnostic (n= 23)
	30,9 (17-49)
	Pas de MC au diagnostic (n = 26)
	16,8 (9,9-NR)
mSG (ms)	NR (NR-NR)
Taux de SG à 3 ans	70.1%
mDDT en L1 pré-alectinib	
	crizotinib (n=37)
	15 (10,4-24)
	autres (n=6)
	2.1 (1-3.7)
Troisième (n = 25)	
mDDT (ms)	20,6 (17,7-31,2)
mSSPv (ms)	19,6 (13,9-31)
mSG (ms)	NR (36-NR)
Taux de SG à 3 ans	70.6%
Quatrième (n = 12)	
mDDT (ms)	18,7 (1,7-32,7)
mSSPv (ms)	17,4 (2,2-22,5)
mSG (ms)	35,1 (7,8-NR)
Cinquième ligne et plus (n = 18)	
mDDT (ms)	14,7 (3,1-29,4)
mSSPv (ms)	11,7 (3,1-21)
mSG (ms)	40,1 (7,9-NR)

Tolérance

33% des patients ont présenté un événement indésirable de grade 3, entraînant une interruption temporaire du traitement dans 7,6% des cas et une interruption définitive dans 5,9% des cas.

CONCLUSION:

Dans cette large cohorte de patients non sélectionnés et atteints d'un CBNPCa, ALK+, alectinib en première ligne donne des résultats d'efficacité et de sécurité similaires à ceux obtenus dans les essais cliniques de phase III.

Soutien financier

Cette étude a bénéficié d'un soutien financier de Roche qui n'est pas impliqué dans la conception et la conduite de l'étude, ni dans la collecte et l'analyse des données.