

BrigAlec: efficacité d'alectinib en post-brigatinib dans les cancers bronchopulmonaires non-à-petites-cellules, ALK réarrangés (GFPC 02-2019).



Auteurs: Renaud Descourt¹, Maurice Pérol², Florian Guisier³, Jacques Cadranel⁴, Anne-Sophie Bugnet⁵, Gaelle Jeannin⁶, Jean-Marie Vantelon⁷, Dominique Arpin⁸, Anne-Sophie Blanchet-Legens⁹, Nicolas Paleiron¹⁰, Hubert Curcio¹¹, Olivier Bylicki¹², Christos Chouaid¹³, Laurent Greillier¹⁴

Affiliations: ¹Hopital Morvan, CHU Brest, Brest; ²CLCC Léon Bérard, Lyon; ³CHU Rouen, Rouen; ⁴Assistance publique des hôpitaux de Paris, hôpital Tenon, Paris; ⁵Les hôpitaux du Léman, Thonon-Les-Bains; ⁶CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand; ⁷Clinique d'occitanie, Muret; ⁸CH nord-Ouest, Villefranche-sur-Saone; ⁹Hôpital Saint Joseph Saint-Luc, Lyon; ¹⁰HIA Sainte Anne, Toulon; ¹¹CLCC François Baclesse; ¹²HIA Sainte Anne, Toulon; ¹³CHI Créteil, Créteil; ¹⁴Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, hôpital nord, Aix Marseille université, Marseille

Introduction:

- Alectinib et brigatinib sont deux inhibiteurs de ALK de deuxième génération (iALK) dont l'efficacité a été prouvée dans la prise en charge de cancers bronchopulmonaires non-à-petites-cellules de stade avancé (CBNPCa), ALK réarrangés (ALK+) dès la première ligne et en ligne ultérieure (1;2).
- Il n'existe pas dans la littérature de données d'essai qui a évalué l'intérêt d'introduire un traitement par alectinib en cas d'échec du brigatinib.
- L'objectif de BrigAlec était d'évaluer l'efficacité d'alectinib après brigatinib en conditions de « vraie vie » de prise en charge de CBNPCa, ALK +, pré-traités par au moins un iALK.

Méthode:

- BrigAlec est une étude ancillaire de l'essai BrigALK 2 (3).
- BrigALK 2 est un essai observationnel, multicentrique et rétrospectif qui a évalué l'efficacité du brigatinib dans le CBNPCa, ALK+ prétraité par au moins un iALK, pendant le programme d'accès précoce en France du brigatinib (du 01-08-2016 au 21-01-2019).
- Pour BrigAlec, les caractéristiques des patients, les durées de traitement (DDT) en médiane (m) sous iALK, les survies sans progression selon investigateurs (invmSSP), les taux de réponse (RO) et de contrôle de la maladie et les raisons d'arrêt du brigatinib avant alectinib ont été recueillis à partir des dossiers médicaux.

Résultats:

- 92 (50,3%) patients ont reçu au moins un traitement après arrêt du brigatinib quelle que soit la cause de l'arrêt.
- Au total, 30 (16,4%) ont été traités par alectinib post-brigatinib quelle que soit la ligne de traitement.
- 19 ont reçu alectinib immédiatement après brigatinib (séquence *brigatinib-alectinib*) and 11 après au moins une ligne de traitement intermédiaire (chimiothérapie (chimio) ou autre iALK: séquence *brigatinib-X-alectinib*). (tableau 1).
- Au moment de l'analyse des données (07/07/2022), la médiane de suivi était de 25,5 (95%IC: 10,6-30,5) mois (ms).
- Les données sur les mécanismes de résistance en cas de progression après brigatinib étaient très rares et non-exploitable

	n= 30	
Age, m, années	54	
Sexe, femmes (%)	63,3%	
Histologie, adénocarcinome	100%	
mDDT par brigatinib, ms	13,6	
invmSSP sous brigatinib, ms	10,9	
Principal site métastatique en progression après brigatinib (%)	cerveau, 71 % (méningite carcinomateuse, 20%)	
Séquences thérapeutiques, n patients	<i>Brigatinib-alectinib</i> n= 19	<i>Brigatinib-X-alectinib</i> n= 11
Lignes de traitement avant alectinib, médiane	4	
Nombre d'iALK avant alectinib, médiane	3	
Raisons d'arrêt du brigatinib	Progression: n= 14 Toxicité: n= 5	

- Pour les patients traités selon la séquence *brigatinib-X-alectinib* (tableau 2):
 - les mDDT, invmSSP et mSG étaient de 11,7 (95%IC: 0,7-21,5), 5,0 (95%IC 0,5-18,8) and 16 (95%IC: 2,3-NR) mois, respectivement, à partir de l'initiation d'alectinib.
 - les taux de réponse et de contrôle de la maladie étaient de 10 et 30%, respectivement.

	Patients traités par alectinib post-brigatinib : n= 30			
	<i>Séquence brigatinib-alectinib</i> n= 19		<i>Séquence brigatinib-X-alectinib</i> n= 11	
	n=19	Arrêt du brigatinib pour toxicité n= 5	Arrêt du brigatinib pour progression n= 14	
mDDT, mois	7,1 (2,1-18,2)	18,2 (3,4-21,6)	5,7 (0,9-10,6)	11,7 (0,7-21,5)
invmSSP, mois	4,8 (2-12,5)	12,5 (3,3-17,9)	3,4 (0,9-9,2)	5,0 (0,5-18,8)
mSG, mois	27,0 (12,5-NR)			16 (2,3-NR)
RO, %	25			10
TCM, %	60			30

CONCLUSION

D'après les résultats de cette étude observationnelle, alectinib après un traitement par brigatinib reste une option dans le CBNPC ALK+ de stade avancé, en particulier si le brigatinib est arrêté pour cause de toxicité.

(1) Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. Camidge et al. J Thorac Oncol. 2021 Dec;16(12):2091-2108
 (2) Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. Mok et al. Ann Oncol. 2020 Aug;31(8):1056-1064.
 (3) Brigatinib for Pretreated, ALK-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancers: Long-Term Follow-Up and Focus on Post-Brigatinib Lorlatinib Efficacy in the Multicenter, Real-World BrigALK2 Study. Descourt et al. Cancers (Basel). 2022 Mar 30;14(7):1751