

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°12 – 03/12/2024

Focus sur ALK

Dr Chantal DECROISSETTE - Centre Léon Bérard, Lyon

Dr Renaud DESCOURT - CHU, Brest

Physiopathologie

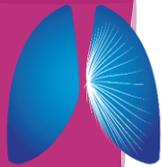
- Le réarrangement du gène ALK est une translocation intrachromosomique correspondant à un mécanisme d'inversion-fusion qui rapproche deux fragments géniques : l'un du gène ALK emportant systématiquement son domaine tyrosine kinase et l'autre appelé « partenaire de fusion ». Le plus fréquent (90% des cas) est le gène EML4 et il existe plusieurs variants selon le point de cassure. Cette fusion aboutit à la production d'une protéine de fusion 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.

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 (Duruisseau, 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.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

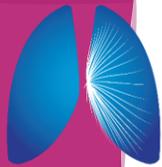
- ❖ L'Histoire a par la suite été marquée par le développement des iALK de nouvelle génération (iALK NG) caractérisés par une activité anti-ALK plus sélective et surtout une **activité intra-cérébrale conséquente**. Trois essais randomisés ont comparé ces TKI dits de deuxième (alectinib (ALEX) et brigatinib (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.
- ❖ 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 an pour les patients sans métastases cérébrales au diagnostic était de 1%.
- ❖ L'essai CROWN avait comme objectif principal la SSP selon CRI. Les résultats de l'essai avaient été présentés initialement avec un suivi médian de 18 mois , puis une actualisation à 36.7 mois : le HR pour la SSP était à 0.27 (IC 95% : 0.18-0.39), avec une mSSP non-atteinte en valeur absolue. 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 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, 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).
- ❖ Au congrès de l'ASCO 2024, une analyse post-hoc à 5 ans a confirmé l'efficacité du lorlatinib avec une médiane de SSP selon investigateurs (et non CRI) non atteinte avec le lorlatinib (NR [95% CI, 64.3-NR]) et de 9.1 mois (95% CI, 7.4-10.9) avec le crizotinib (HR 0.19 [95% CI, 0.13 to 0.27]). Le taux de SSP à 5 ans était de 60% (95% CI, 51-68) versus 8% avec le crizotinib (95% CI, 3-14). Malgré le caractère post-hoc de l'analyse, il s'agit du résultat de SSP numériquement le plus important des iALK en première ligne de stade métastatique. L'efficacité du lorlatinib est surtout notable sur le cerveau : le temps médian jusqu'à la progression intracrânienne n'était pas atteint (IC 95 %, NR à NR) avec le lorlatinib versus 16,4 mois (IC 95 %, 12,7 à 21,9) avec le crizotinib (HR, 0,06 [IC à 95 %, 0,03 à 0,12]). Parmi les 114 patients sous lorlatinib sans métastases cérébrales au diagnostic, seuls 4 patients en ont développées. Le hazard ratio pour le temps avant progression intracérébrale était de 0.05 (95% CI, 0.02 to 0.13) en faveur du lorlatinib. Une analyse de l'ADN tumorale circulant en début de traitement était disponible pour une majorité des patients. Il semblerait que la présence d'une co-mutation TP53 et le type de variant n'impactent pas les résultats d'efficacité du lorlatinib.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

- ❖ La particularité du lorlatinib réside cependant dans son profil de tolérance. Dans l'analyse post-hoc à 5 ans, la réduction de posologie d'au moins un palier du lorlatinib a été réalisée chez 33% des patients (49/149) avec des effets secondaires de grade 3-4 qui ont concernés 77% des patients, essentiellement des hypertriglycéridémies (25%), hypercholestérolémies (21%). Tous grades confondus cette principale toxicité biologique du bilan lipidique concerne environ 70% des patients avec un délai médian de survenue de 15 jours. Les grades 3 et au-delà n'apparaissant qu'à partir de 6 mois. Les effets secondaires neurologiques sont survenus chez 42% des patients et dans la majorité des cas (86%) ils étaient de grade 1-2 (troubles de l'humeur, de mémoire, de l'élocution ou effets psychotiques...), 60% ont été résolus après la mise en place de stratégies de gestion, interruption du traitement ou mise en place d'un traitement médicamenteux, et 3% ont conduit à l'arrêt définitif du traitement. Parmi les effets adverses de grade 3-4 on notera l'incidence non négligeable de la prise de poids (23%) l'HTA (12%). Un arrêt définitif du traitement pour toxicité a été nécessaire chez 11% des patients. Dans cette analyse post-hoc, la réduction de dose n'a pas impacté la SSP et le temps avant progression cérébrale.
- ❖ Par ailleurs dans l'étude Crown, plus de la moitié des patients ayant progressé dans la 1ère année n'avaient pas eu de confirmation de la positivité de l'IHC de ALK par une autre technique, jetant un voile de suspicion sur la véracité du statut positif ALK, et rendant crucial ce point de diagnostic initial, même si dorénavant nos pathologistes sont plus entraînés sur l'IHC qu'auparavant.
- ❖ En cette fin d'année 2024, ces trois iALK (alectinib, brigatinib et lorlatinib) sont les trois traitements possibles en première ligne. Il n'y aura pas de comparaison directe entre ces TKI. Il est 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. Le lorlatinib donne aujourd'hui des résultats de SSP à 5 ans selon investigateurs qui sont numériquement les plus importants et une efficacité et une protection cérébrale performantes mais au prix d'une toxicité non négligeable qu'il faudra mettre en balance dans la décision thérapeutique.
- ❖ Les iALK de 4ème génération font leur arrivée en 2024 avec les résultats d'une phase 1-2 avec le NVL-655 qui a été sélectionné à la dose journalière de 150 mg. Ce dernier a de nombreux avantages : actif sur les mutation simple et complexes de ALK, meilleure biodisponibilité intra-cérébrale que le lorlatinib, et enfin non actif sur TRK donc moins toxique. Dans cet essai les patients étaient lourdement pré-traités : dans le sous-groupe des patients ayant déjà bénéficié du lorlatinib le taux de réponse n'était que de 35% mais monte à 64% en cas de mutation de résistance de ALK-dépendante. Au vu de ces résultats, il semble important de continuer à rechercher les mécanismes de résistance.
- ❖ 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.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Enfin , l'alectinib pourrait dans un futur proche trouver sa place en situation adjuvante sur la base de l'essai randomisé de phase III ALINA: chimiothérapie à base de platine versus 2 ans d'alectinib. Après un suivi médian d'environ 28 mois, la survie sans récurrence à 2 ans parmi les patients avec un stade II à IIIA était de 93,8% dans le bras expérimental et de 63% dans le bras contrôle (DFS médiane non atteinte vs 44,4 mois respectivement, HR=0,24)..

	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Comparateur	Crizotinib	Crizotinib	Crizotinib
n	152	137	149
Suivi médiane (mois)	37.8	40.4	60.2
mSSP (mois) CRI	25,7	24	NA
HR SSP	0,50 (0,36-0,70)	0,49 (0,35-0,68)	0,19 (0,13-0,27)
T%SSP 12 mois	68	67	78
T%SSP 36 mois	46	43	64
RO (%)	83	74	81
HR SSP avec MC	0.37 (0.23-0.58)	0.25 (0.14-0.46)	0.08 (0.04-0.19)
HR SSP sans MC	0.46 (0.31-0.68)	0.65 (0.44-0.97)	0.24 (0.16-0.36)
ROic (%)	85	78	60
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.

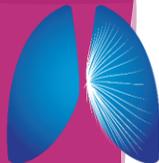


ONCO-Addict

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	
ALK	Réarrangement	En cours	Alectinib	Accès précoce post-AMM	ALECENSA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence	Adjuvant					
EGFR	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	En cours	Osimertinib	Accès précoce post-AMM	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine	Post RT-CT					
		Oui	Amivantamab	Accès précoce post-AMM	<u>1L en association avec la CT (schéma papillon)</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrewant#	1	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776	
		Non	Mobocertinib		STOP AAC depuis le 23/11/23						
	Non	Pozotinib		aucun accès possible hors essais							
	Exon 20						2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
							2/+	3	WU-KONG28	SUNVOZERTINIB vs CT	NCT05668988
							3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022
							2	2	REZILIENT2	Zipalertinib	NCT05967689
							1	3	REZILIENT3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773
	1	3	FURVENT	Furmonertinib vs CT	NCT05607550						
DEL 19/ L858R dans l'exon 21	Oui	Amivantamab	AAP	En association avec la CT (carboplatine-pemetrexed: schéma mariposa 2) après échec ITK EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrewant	2						



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
FGFR		Non	Pemigatinib		-	2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807
		Non	Erdafitinib		-	2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976
					-	2/+	1	FORTITUDE-301	Bemarituzumab	NCT05325866
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
KRAS	G12C	Non	Sotorasib		-	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695
						1	3	CodeBreak 202	sotorasib + CT vs pembro + CT	NCT 05920356
						2	2	CODEBREA K-IGR	Sotorasib	NCT05631249
						3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725
	G12V	Oui	Adagrasib	AAC	Cancer bronchique non à petites cellules en L3 ou L2 si inéligible au docetaxel https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime	2/+	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135
						1	3	KRYSTAL-7	Adagrasib + pembro + CT	NCT 05609578
							ADEPPT	Adagrasib in Patients With KRASG12C-mutant NSCLC, Including the Elderly (≥70 Years) or Patients With Poor PS	NCT05673187	
						2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330
HER 2		Oui	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
			Zongertinib	AAC	Arret des initiations de traitement à compter du 28 octobre 2024.	2/+	1	Zongertinib	Zongertinib	NCT04886804
								1	3	SOHO-02
						2/+	1/2		BAY 2927088	NCT05099172



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	CHRYSLIS	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		
	Amplification / Hyperexpression de MET	oui	Telisotuzumab Vedotin	AAC	<u>CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire : *En situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement *Amplification c-met ou surexpression c-met caractérisée par IHC *Absence de mutation EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/telisotuzumab-vedotin#</u>	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	LUMINO SITY	Telisotuzumab vedotin	NCT03539536		
						altération MET chez EGFR +				post osimertinib	2	INSIGHT 2
post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+osimertinib vs CT	NCT05261399								
post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771								
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949		
			Seribantumab		Contacter LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE							
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#							
			Lurbinectedin	AAC	E-SATURNE							
NTRK	Fusion	Non	Entrectinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267		
		Oui	Repotrectinib	AAC	<u>Patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement par Crizotinib https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/repotrectinib</u>	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116		
RET	fusion RET	Non	Selpercatinib		<u>Accès terminé, disponible en ville</u>	1	3	LIBRETT O-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou - pembrolizumab	NCT04194944		
						1	3	AcceleRE T-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972		
								1 ou 2	1/2	LIBRETT O-001	multiples doses de selpercatinib	NCT03157128
								1/+	1/2	LIBRETT O 201	Programme d'accès élargi (PAE) multicentrique pour le traitement de patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques RET+	NCT03157128
			Non	Pralsetinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>	1	3	LIBRETT O-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							