

## Introduction et méthodes

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec réarrangement ALK représente environ 5 % des adénocarcinomes pulmonaires. En raison du nombre croissant d'inhibiteurs d'ALK (ALKi) utilisés en première ligne dans les stades avancés, des données réelles sont nécessaires.

**Explore ALK** est une **étude française, non interventionnelle, multicentrique**, en deux parties, incluant des patients atteints de CBNPC ALK-positif traités avec des ALKi de nouvelle génération :

- La cohorte A incluait des patients traités par alectinib depuis son autorisation de mise sur le marché en France (3 août 2018) jusqu'au 31 mars 2020. Les résultats ont été présentés lors du congrès de l'ASCO 2023 (Abstract 9092, Swalduz et al).
- La cohorte B inclut depuis le 1er juillet 2020 des patients traités en première ligne, principalement avec des ALKi de nouvelles générations (alectinib, brigatinib ou lorlatinib).

Nous présentons ici les résultats de la cohorte B de patients traités par ALKi en monothérapie en première ligne.

Les caractéristiques des patients, la survie sans progression évaluée par les investigateurs (SSP), la survie globale (OS), la présence de métastases cérébrales à l'initiation, le taux de réponse objective (RO), la tolérance, les séquences et modalités de traitement, et les pratiques actuelles de recherche de mécanismes de résistance ont été collectées de manière prospective.

## Résultats COHORTE B ALKi monothérapie

- Pour cette première analyse intermédiaire en date du 12 avril 2024, **243 patients ont été inclus par 37 centres dans la cohorte B**. L'alectinib, le brigatinib et le lorlatinib ont été remboursés en première ligne respectivement le 3 août 2018, le 11 mars 2021 et le 17 mars 2023.
- Parmi les 243 patients, 226 ont été traités par ALKi en monothérapie, 7 par brigatinib plus chimiothérapie dans le cadre d'un essai clinique, et 10 par chimiothérapie seule.
- La caractérisation d'ALK a été réalisée par IHC chez 169 patients (74,7%, 118 étaient 3+ positifs) et par FISH chez 85 patients (38%). Seuls 24 patients ont fait l'objet d'analyses NGS.

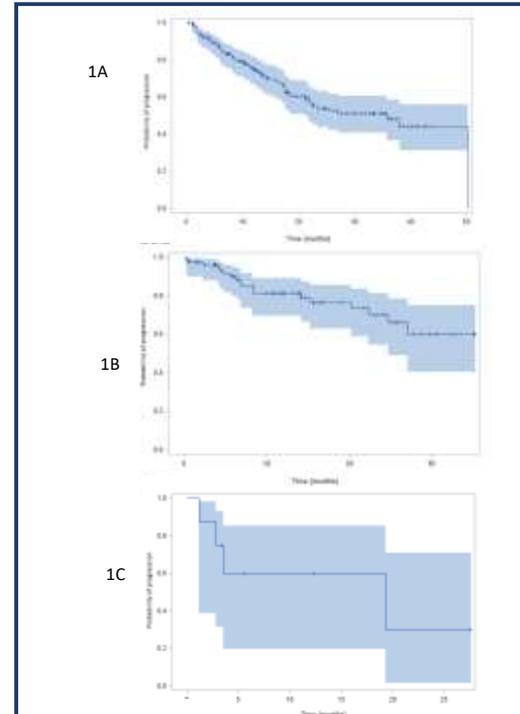
	Alectinib (n=149)	Brigatinib (n=71)	Lorlatinib (n=6)
<b>Age moyen (years)</b>	65 (29-89)	65 (29-91)	54.5 (31-69)
<b>Femmes</b>	63.1%	50.7%	33.3%
<b>PS 0/1</b>	76.5%	80.3%	66.6%
<b>Tabagisme (non tabagique, sevré, actif)</b>	59.1/29.5/8.1%	54.9/31/9.9%	83.3/16.7%
<b>Histologie Adénocarcinome</b>	97.3%	98.8%	100%
<b>Nombre de sites métastatiques</b>			
1	36%	18%	0%
2	24%	31%	50%
3	12%	17%	33.3%
≥3	28%	34%	16.7%
<b>Sites Métastatiques</b>			
Os	33.5%	39.4%	83.3%
Adénopathie	34.2%	46.4%	16.6%
Poumon	31.5%	29.5%	50%
Plevre	28.2%	29.5%	50%
Cerveau	<b>24.8%</b>	<b>16.6%</b>	
Foie	17.4%	28.1%	33.3%
Surrénales	10%	12.7%	0%

	Alectinib (n=149)	Brigatinib (n=71)	Lorlatinib (n=6)
<b>Suivi median (mois)</b>	18,4 (95%IC, 15.4-21.8)	14.2 (95%IC, 11.5-19)	9 (95%IC, 3.4-21.4)
<b>Taux de RO</b>			
Réponse Complète	73.7%	67.5%	50%
Réponse Partielle	17.4%	11.2%	0%
Taux contrôle de la maladie	56.3%	56.3%	50%
Non évaluable	86.5%	80.2%	83.4%
	10%	11%	0%
<b>SSP (mois) (moyenne, 95%IC)</b>	35,8 (95%IC : 21,3-50,3)	NA (95%IC 24,8-NA)	19,3 (95%IC : 2,8-19,3)
Sans MC*	35,8 (21,3-50,3)	NA (22,3-NA)	19,3 (1,1-NA)
Avec MC	38,1 (14,4-NA)	NA (20,2-NA)	3,5 (NA-NA)
<b>SG (mois) (moyenne, 95%IC)</b>	50,3 (95%IC : 50,3-NA)	NA (95%IC : NA-NA)	NA (4,1-NA)
Sans MC	50,3 (NA-NA)	NA (NA-NA)	NA (4,1-NA)
Avec MC	NA (37,6-NA)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
<b>Patients en progression à au moment de l'analyse</b>	47 (31%)	14 (19.7%)	2 (33%)
<b>Biopsie tissulaire à la 1ère progression (n)</b>	15 (32% des patients avec une progression)	5 (35% des patients avec une progression)	1 (100% des patients avec une progression)
Tumeur	20%	34%	0%
Metastase	80%	66%	100%
<b>Mécanismes de résistance (n)</b>	3	3	0
Mutations de ALK (n)	3	2	0
<b>Initiation d'un nouveau traitement systémique (n)</b>	26 (72% des patients avec une progression)	7 (63% des patients avec une progression)	1 (100% des patient avec une progression)
<b>Traitements suivants (n)</b>			
2d ligne	33 (22.3%)	11 (15.5%)	1 (16.7%)
3d ligne	8 (5.4%)	3 (4.2%)	1 (16.7%)
4ème ligne	4 (2.7%)	0	0
5ème ligne	1 (0.7%)	0	0
6ème ligne	1 (0.7%)	0	0

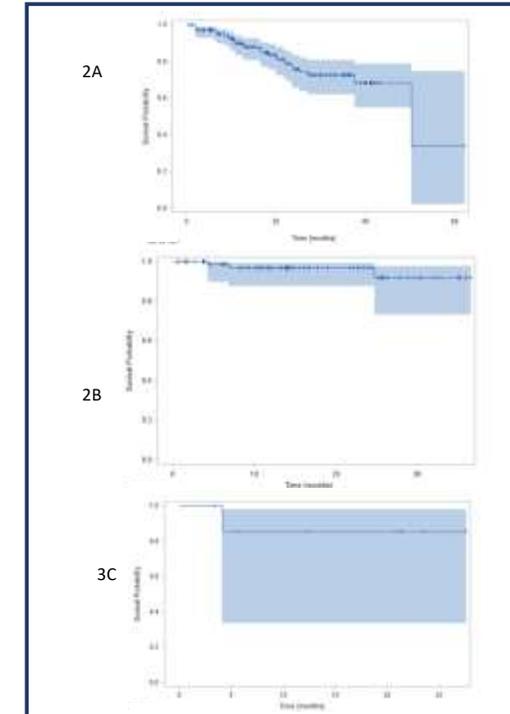
\* MC : Métastases cérébrales  
NA : Non Atteint

Explore-ALK partie B bénéficie du soutien financier des laboratoires TAKEDA et PFIZER qui ne sont pas impliqués dans la conception et la conduite de l'étude, ni dans la collecte, la gestion, l'analyse et l'interprétation des données.  
Chantal Decroisette déclare des liens d'intérêt avec BMS, MSD, Roche, Takeda, Pfizer, Sanofi, Astra Zeneca, Amgen, Janssen, Danone, Novocure.

Figures 1 SSP : 1A Alectinib, 1B Brigatinib, 1C Lorlatinib



Figures 2: SG : 2A Alectinib, 2B Brigatinib, 2C Lorlatinib



## Tolérance

Les données relatives à la tolérance ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et peuvent être sous-estimées. Dans la cohorte globale, des effets secondaires sont survenus chez 137 patients (55%), grade ≥ 3 n=32 (14%). Ils étaient principalement d'ordre digestif (n=33), cet de tylose hépatique (n=29).

Les plus fréquents étaient respectivement une asthénie de grade 1 (14%) et des troubles digestifs (13%) pour l'alectinib, des troubles digestifs (18%) et une cytolysse hépatique (15%) pour le brigatinib, et une hypercholestérolémie/hypertiglycéridémie (33%) pour le lorlatinib. Aucun grade 5 n'a été rapporté. Une interruption temporaire du traitement a été rapportée chez 24 (10%) patients dans l'ensemble de la cohorte.

## CONCLUSIONS

Les résultats d'efficacité de ces premières analyses sont cohérents avec les données réelles. La cohorte B est toujours en cours de recrutement et les prochaines analyses apporteront plus d'informations sur les séquences de traitement et les mécanismes de résistance. Un suivi plus important est nécessaire, notamment en raison de l'accès récent au lorlatinib en première ligne en France. Des analyses biologiques prospectives seront réalisées dans le cadre de l'étude BioexALK chez les patients de la cohorte B d'ExploreALK qui ont signé un consentement pour des analyses supplémentaires sur les tissus au moment du diagnostic et de la progression de la maladie, ainsi que sur l'ADNt au moment du diagnostic, du traitement et de la progression de la maladie.