

CBNPC avec translocation ALK, ROS1

Denis Moro-Sibilot
CHU Grenoble



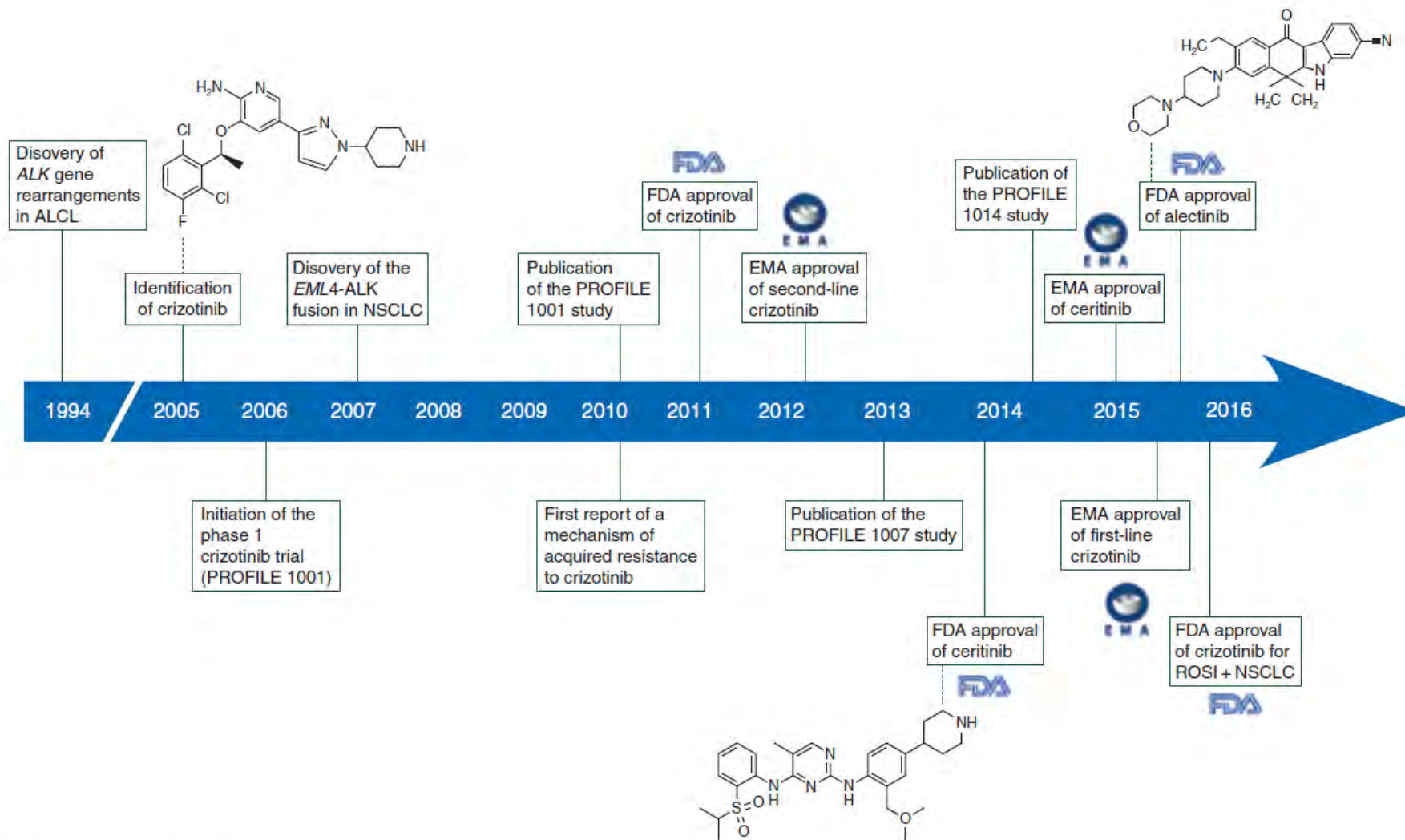
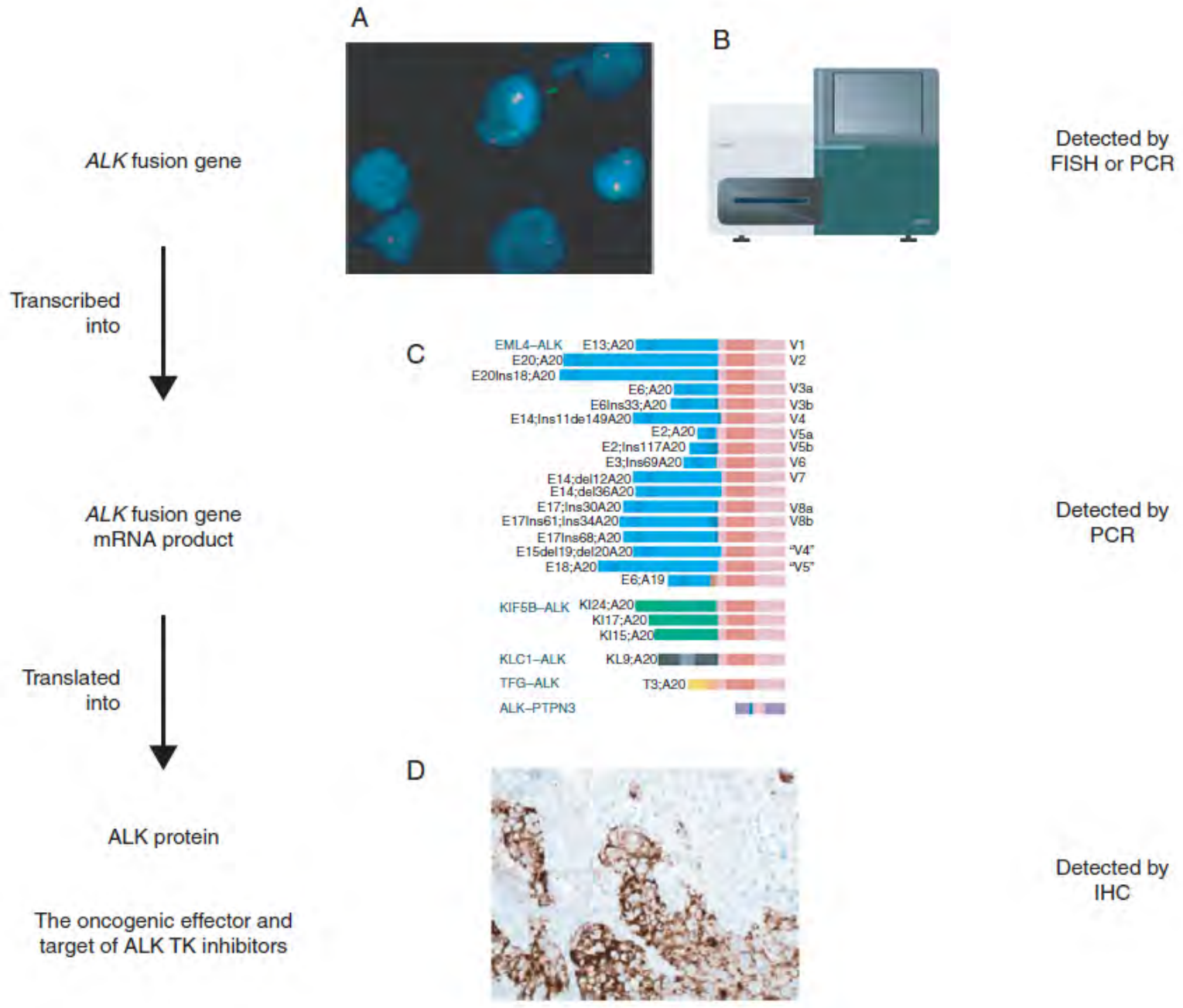
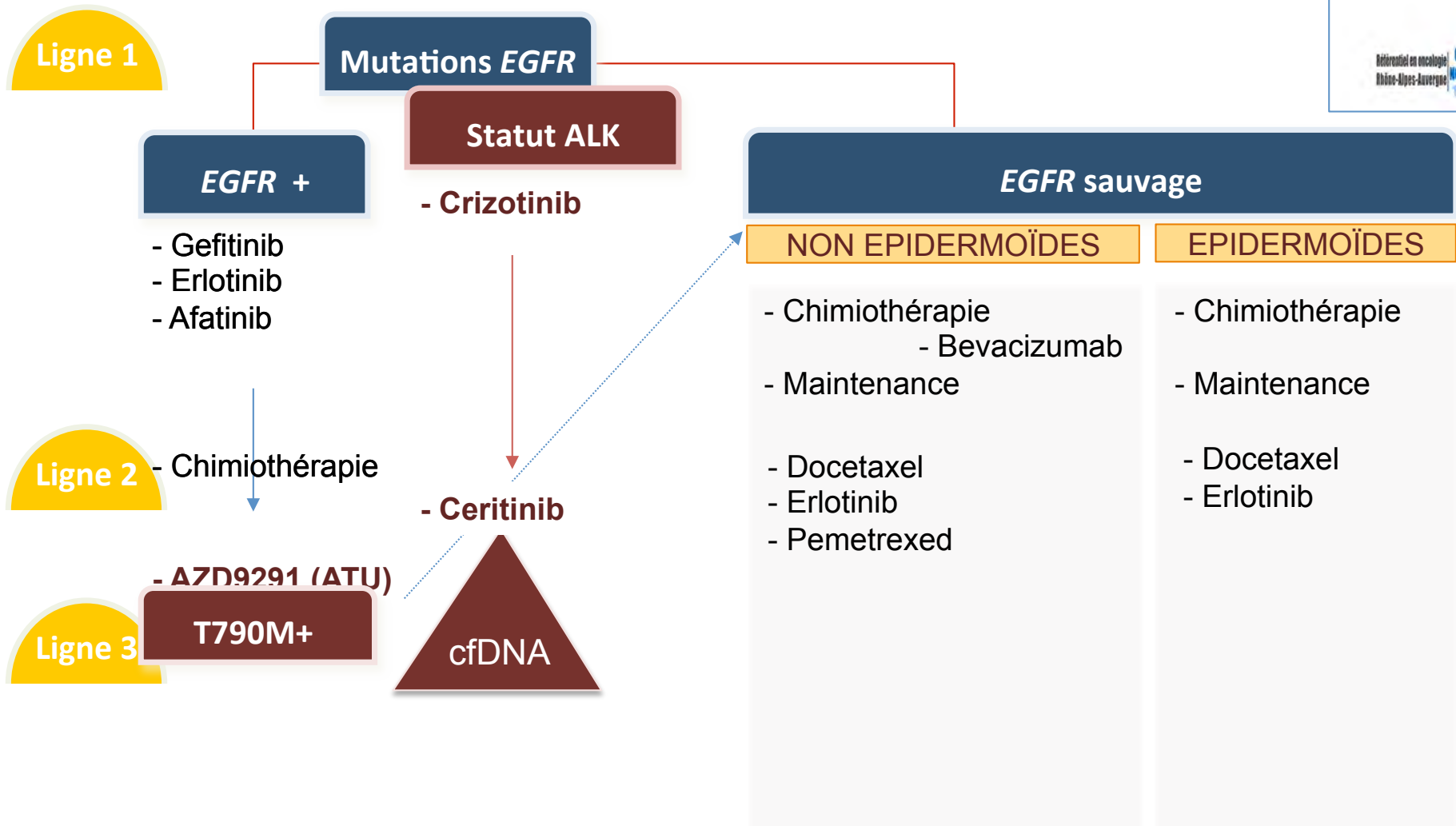


Figure 1. Timeline of the rapid progress made in ALK-positive non-small-cell lung cancer since the 2007 discovery of EML4-ALK fusions.



Algorithme 2016: ALK



Les problématiques en 2016

- **Quelle première ligne ?**
- **Identification des mécanismes de résistance**
 - Recherche scientifique ou soins courants ?
 - Faut il rebiopsier ?
- **73% des patients en progression continuent le crizotinib (durée médiane de 3,1 mois)**
 - Car pas de vraie stratégie alternative
 - Car progression cérébrale unique = traitement local
 - Mais ALK est il une maladie indolente ?
- **Quelles stratégies au delà de la première ligne ?**
- **Problème spécifique des métastases cérébrales**

Quelle première ligne ?

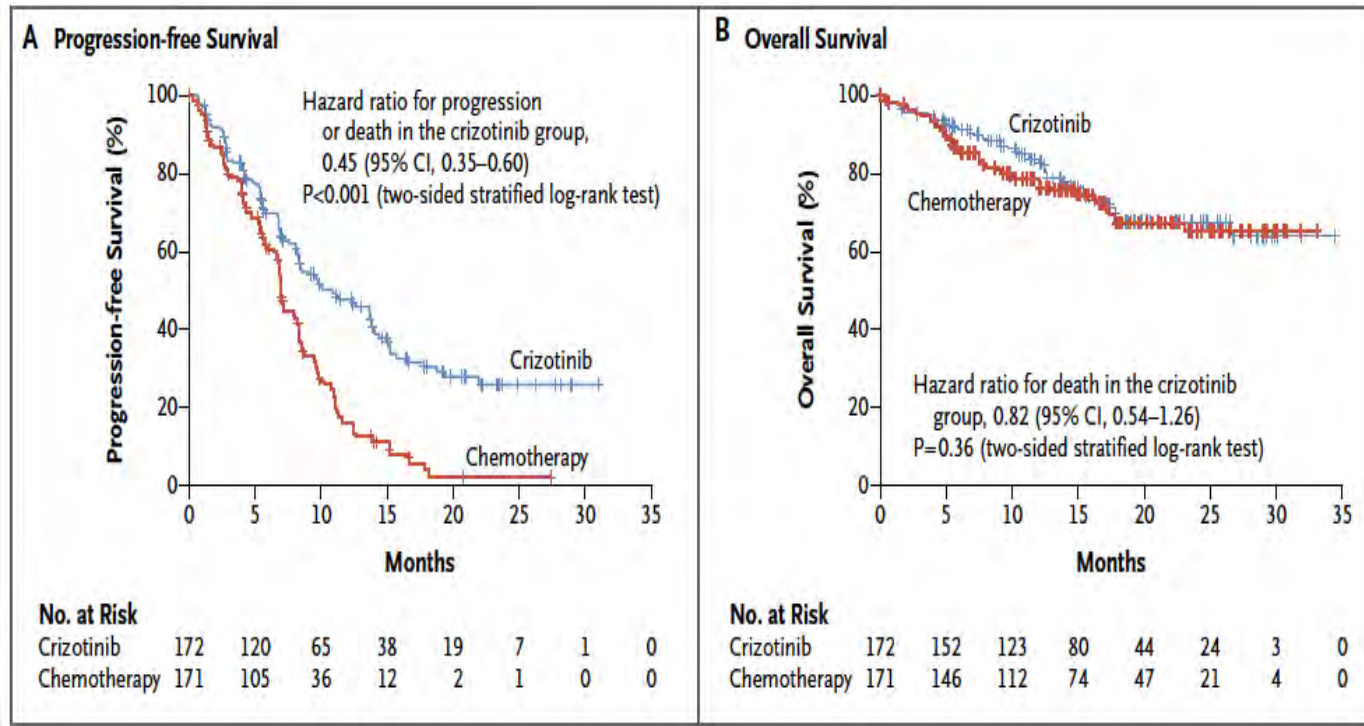


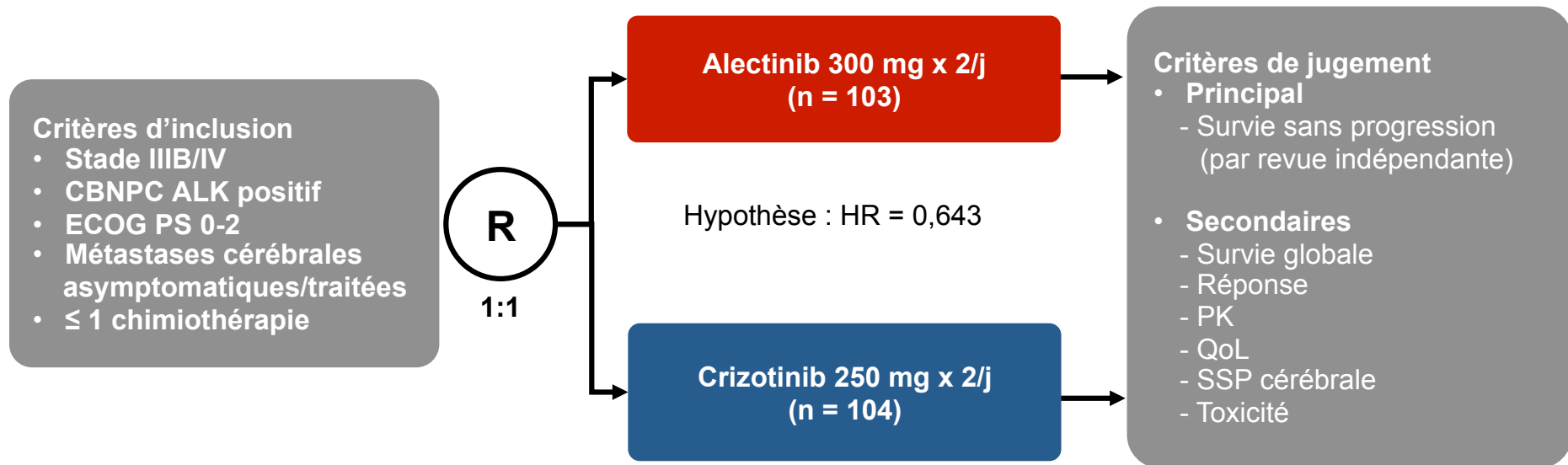
Table 2. Response to Treatment in the Intention-to-Treat Population.*

Response	Crizotinib (N=172)	Chemotherapy (N=171)
Type of response — no. (%)		
Complete response	3 (2)	2 (1)
Partial response	125 (73)	75 (44)
Stable disease	29 (17)	63 (37)
Progressive disease	8 (5)	21 (12)
Could not be evaluated†	7 (4)	10 (6)
Objective response rate — % (95% CI)‡	74 (67–81)	45 (37–53)
Time to response — mo§		
Median	1.4	2.8
Range	0.6–9.5	1.2–8.5
Duration of response — mo¶		
Median	11.3	5.3
95% CI	8.1–13.8	4.1–5.8

PFS: 10.9 vs. 7.0 months

Quelle première ligne ?

Étude J-ALEX : phase III alectinib versus crizotinib (1)



- Facteurs de stratification
 - Stade IIIB/IV versus rechute
 - Chimiothérapie préalable (0 versus 1)
 - ECOG PS (0/1 versus 2)
- Objectif principal : survie sans progression

Quelle première ligne ?

Étude J-ALEX : phase III alectinib versus crizotinib (2)

Caractéristiques des patients

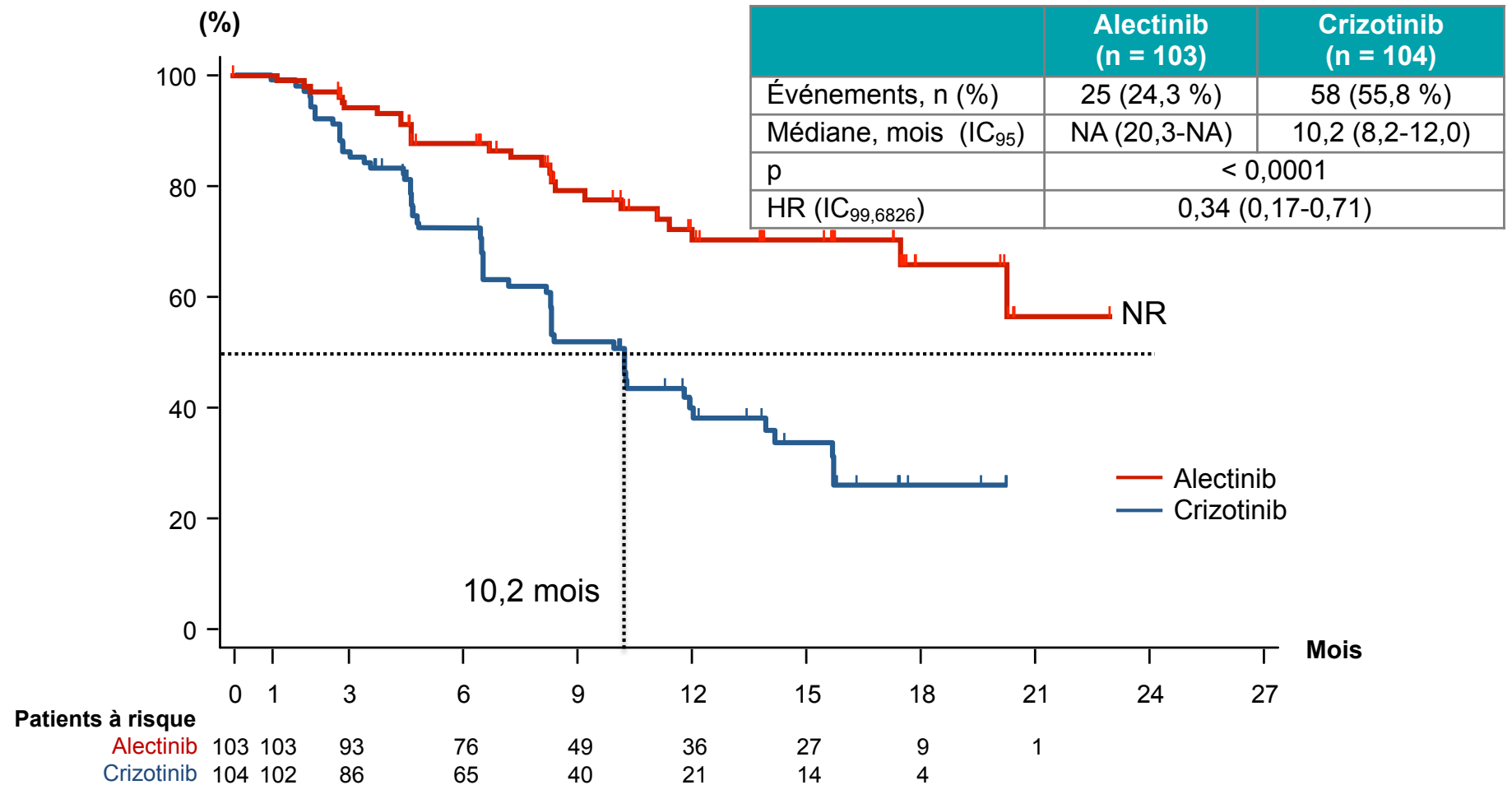
		Alectinib (n = 103)		Crizotinib (n = 104)	
Sexe	H/F	41 (39,8 %)/62 (60,2 %)		41 (39,4 %)/63 (60,6 %)	
Âge médian (extrêmes)		61,0 (27-85)		59,5 (25-84)	
ECOG PS	0	54	(52,4 %)	48	(46,2 %)
	1	47	(45,6 %)	54	(51,9 %)
	2	2	(1,9 %)	2	(1,9 %)
Chimiothérapie*	0	66	(64,1 %)	67	(64,4 %)
	1	37	(35,9 %)	37	(35,6 %)
Stade TNM*	Stade IIIB	3	(2,9 %)	3	(2,9 %)
	Stade IV	76	(73,8 %)	75	(72,1 %)
	Rechute	24	(23,3 %)	26	(25,0 %)
Histologie	Epi	2	(1,9 %)	0	
	Adénocarcinome	100	(97,1 %)	103	(99,0 %)
	Autre	1	(1,0 %)	1	(1,0 %)
Métastase cérébrale	Oui/non	14 (13,6 %)/89 (86,4 %)		29 (27,9 %)/75 (72,1 %)	
Tabac	Non fumeur	56	(54,4 %)	61	(58,7 %)
	Fumeur/ancien fumeur	47	(45,6 %)	43	(41,3 %)

* Facteurs de stratification

Quelle première ligne ?

Étude J-ALEX : phase III alectinib versus crizotinib (3)

Survie sans progression



Quelle première ligne ?

Étude J-ALEX : phase III alectinib versus crizotinib (4)

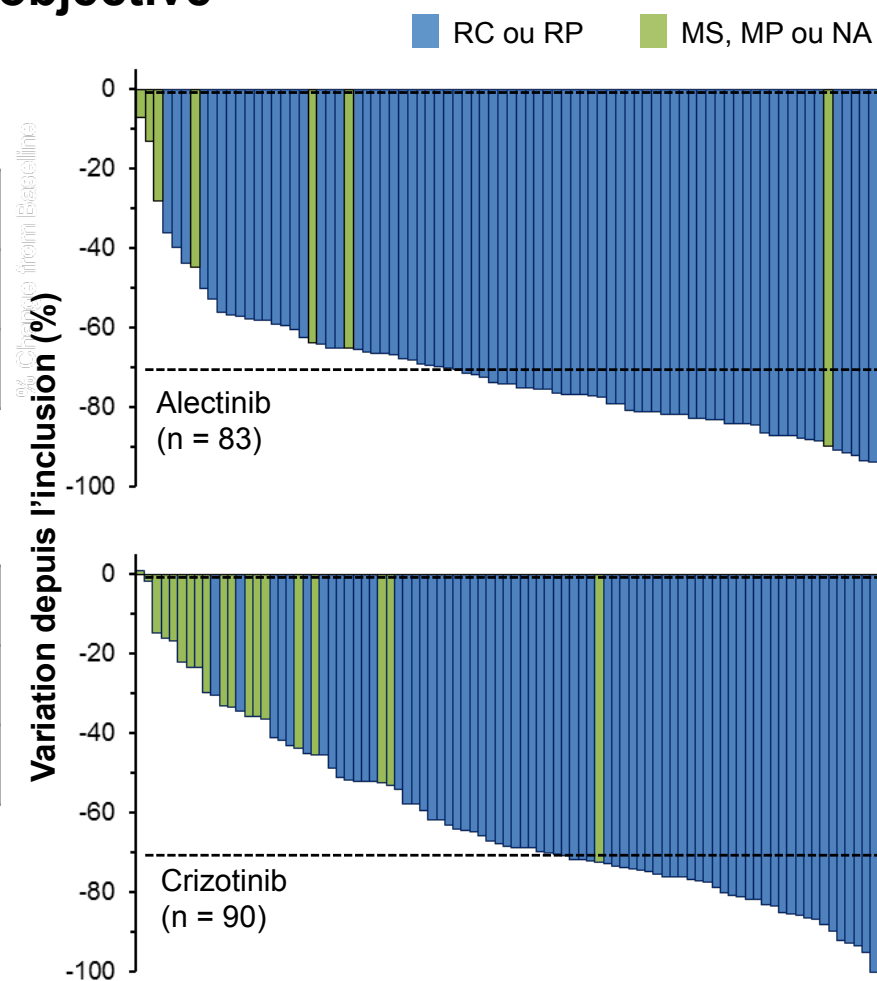
Réponse objective

Investigateurs

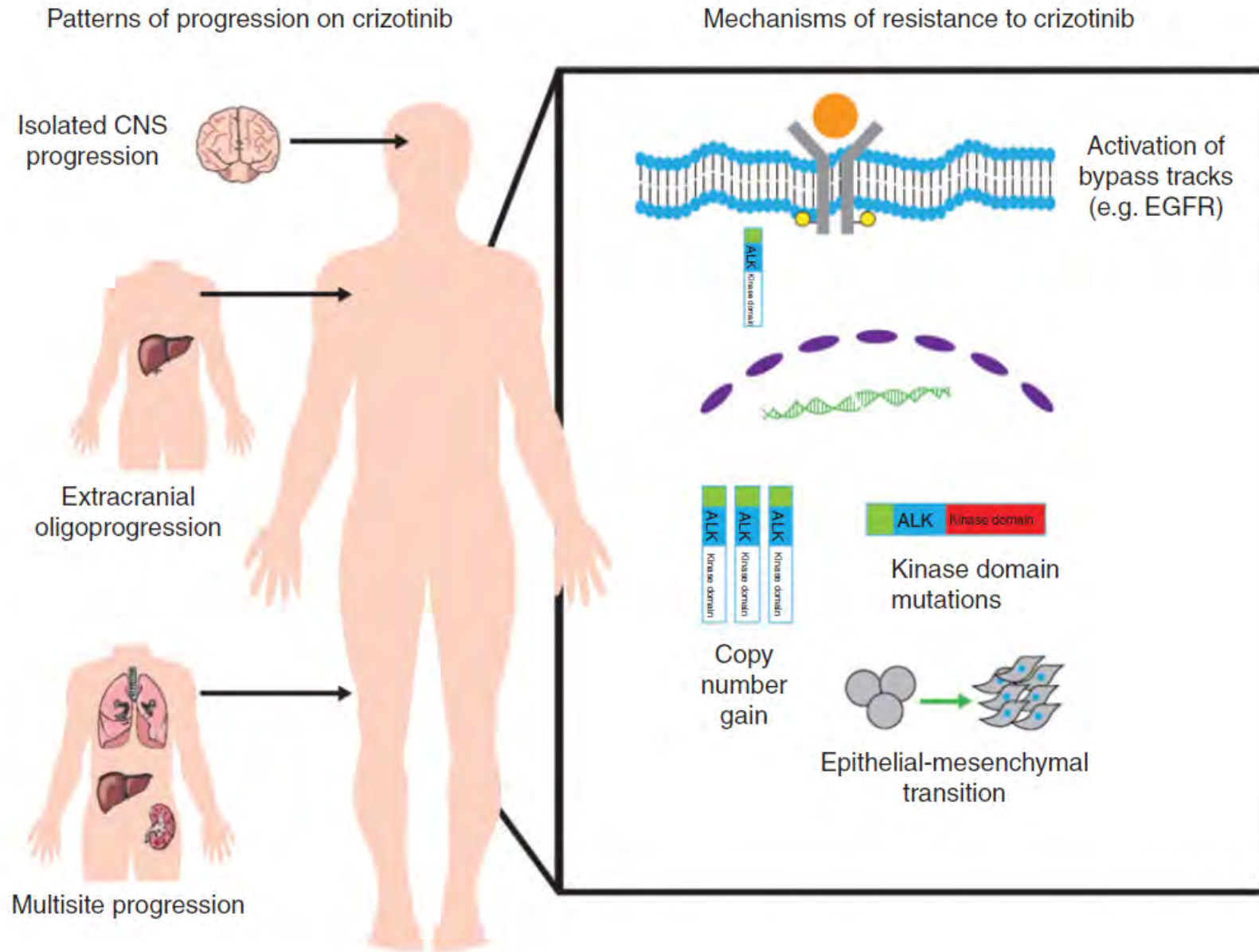
	Alectinib (n = 103)	Crizotinib (n = 104)
ORR (IC ₉₅)	85,4 % (78,6-92,3)	70,2 % (61,4-79,0)
RC ou RP	88	73

Centralisée

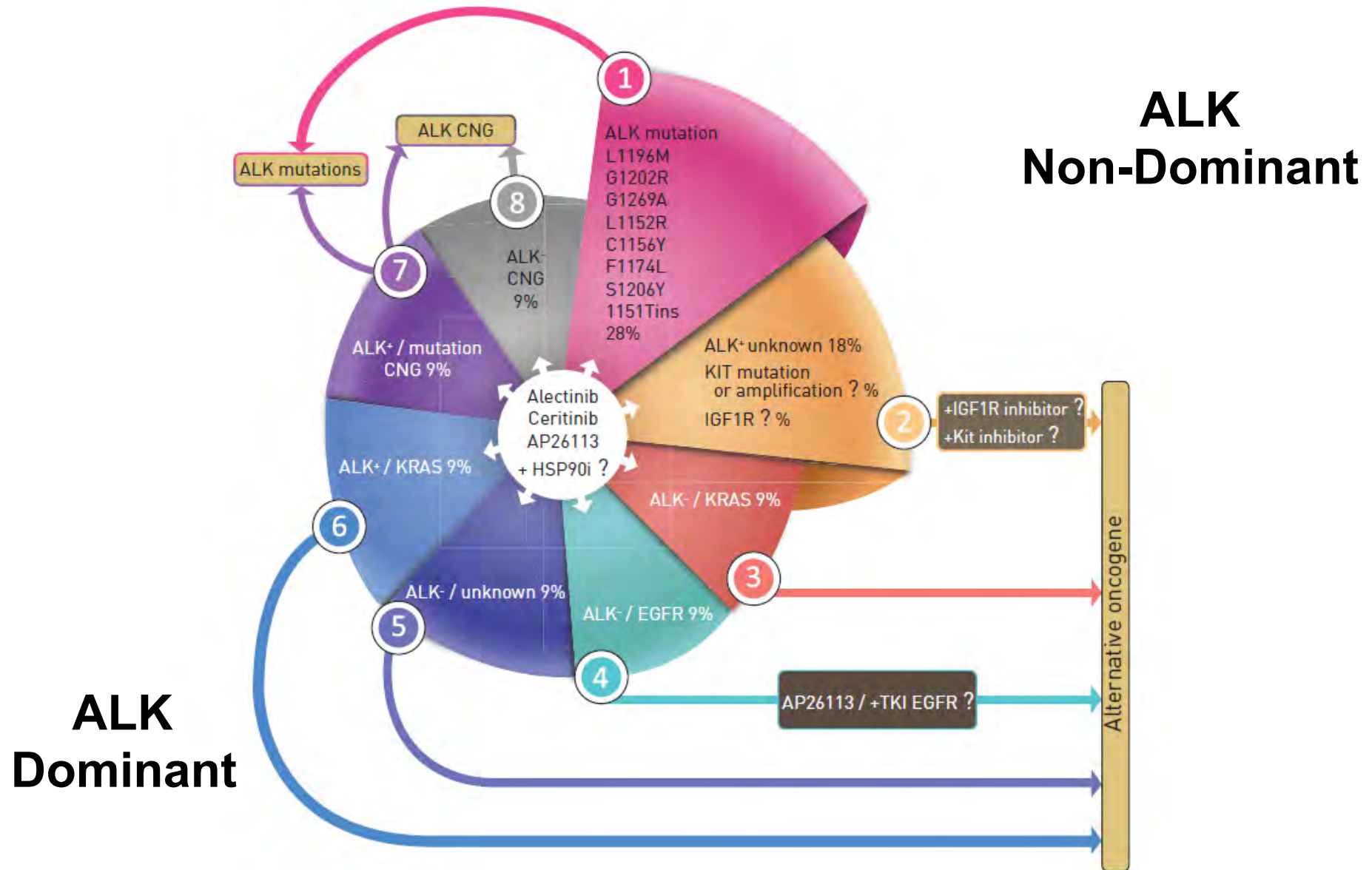
	Alectinib (n = 83)	Crizotinib (n = 90)
ORR (IC ₉₅)	91,6 % (85,6-97,5)	78,9 % (70,5-87,3)
RC ou RP	76	71



Résistance à la première ligne

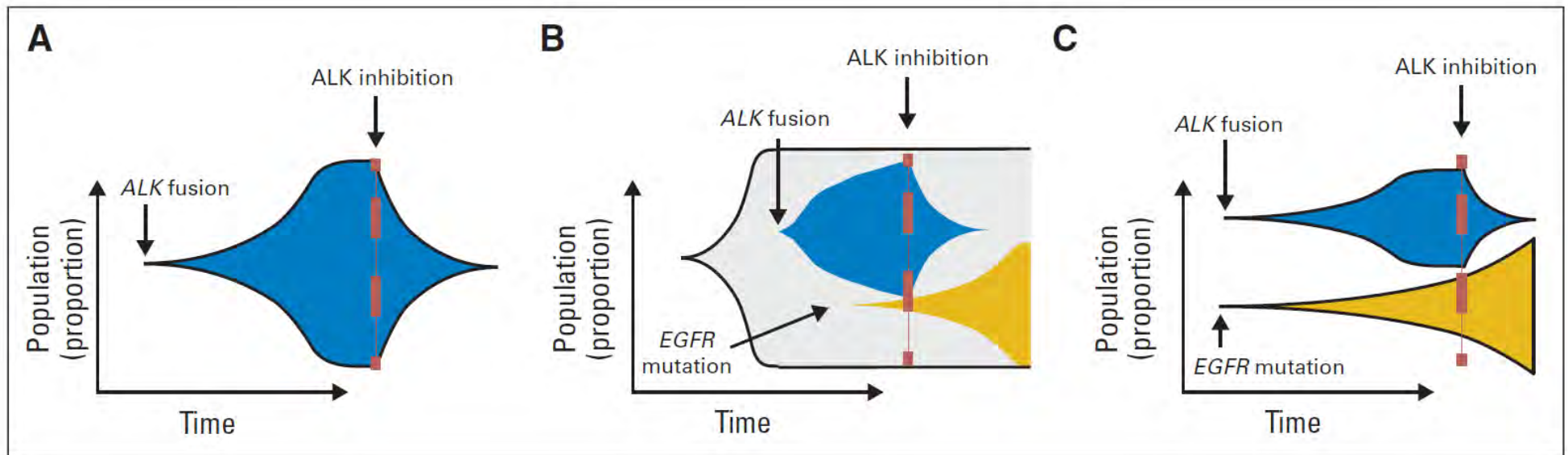
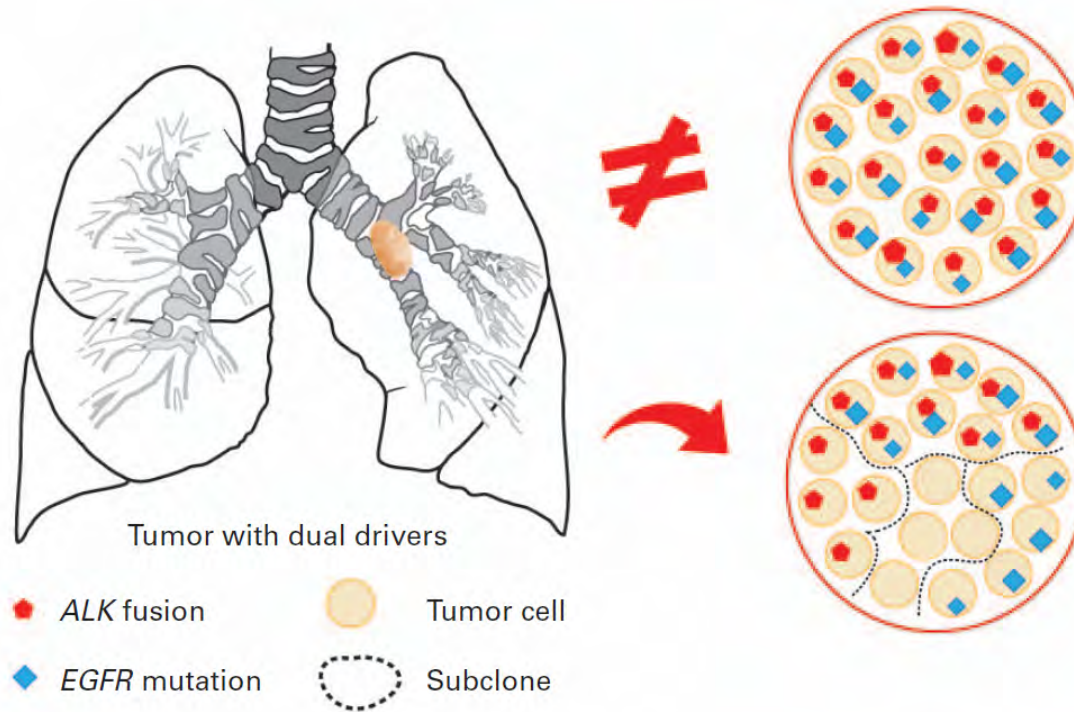


Résistance à la première ligne



	1 ^{re} génération	2 ^e génération			3 ^e génération
	Crizotinib	Alectinib	Brigatinib	Céritinib	Lorlatinib
G1123S	Résistant	Sensible	ND	Résistant	ND
1151Tins	Résistant	Résistant Sensible	Sensible	Résistant	Sensible
L1152P/R	Résistant	Sensible	Sensible	Résistant Sensible	Sensible
C1156Y/T	Résistant	Sensible	Sensible	Résistant Sensible	Sensible
I1171T/N	Résistant Sensible	Résistant Sensible	Sensible	Sensible	ND
F1174C/L/V	Résistant Sensible	Résistant Sensible	Sensible	Résistant Sensible	Sensible
V1180L	Résistant Sensible	Résistant	Sensible	Sensible	ND
L1196M	Résistant	Sensible	Sensible	Résistant Sensible	Sensible
L1198F	Sensible	Résistant	Résistant Sensible	Résistant Sensible	Résistant
G1202R	Résistant	Résistant	Sensible	Résistant	Sensible
D1203N	Résistant	Sensible	ND	Résistant Sensible	ND
S1206C/Y	Résistant	Sensible	Résistant Sensible	Sensible	Sensible
E1210K	Résistant	Sensible	Sensible	Sensible	
F1245C	Résistant	ND	ND	Sensible	ND
G1269A/S	Résistant	Sensible	Sensible	Résistant Sensible	Sensible
G1275Q	Résistant	Sensible	ND	Sensible	ND

Résistance à la première ligne



Résistance à la première ligne

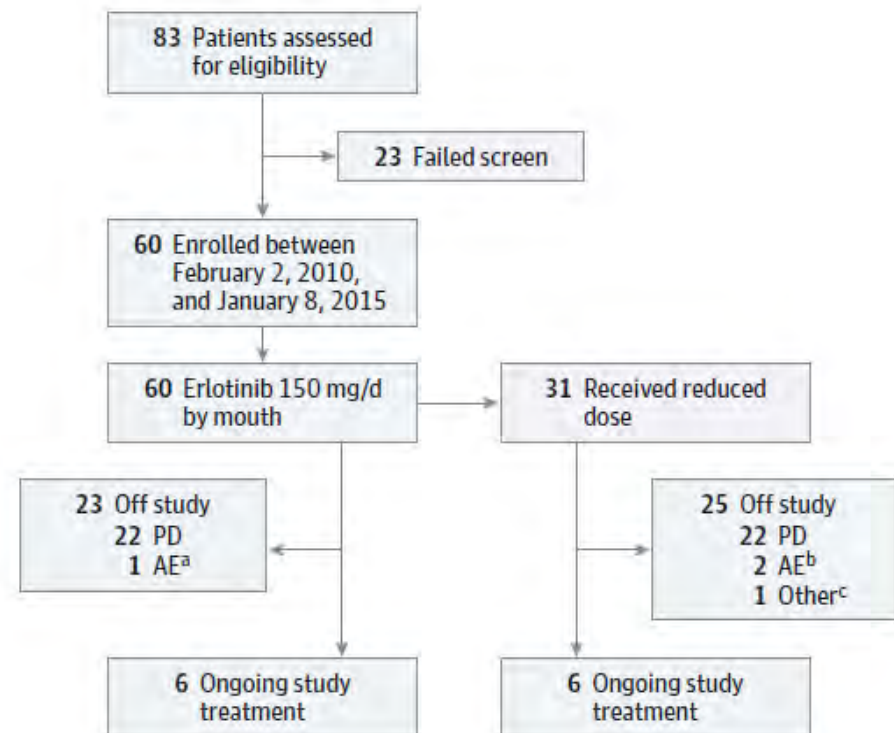
→ Identification des mécanismes de résistance

- Recherche scientifique ou soins courants ?
- Faut il rebiopsier ?
- Oui : recherche EGFR K Ras
- Oui : si NGS et identification des mutations
- Non : pas besoin pour prescrire ceritinib
- Rendement : 1 patient sur 2 biopsiable et avec matériel exploitable
- Pas encore de biopsie liquide disponible

Résistance à la première ligne

→ Etude prospective sur la faisabilité des rebiopsies (patients EGFR mutés)

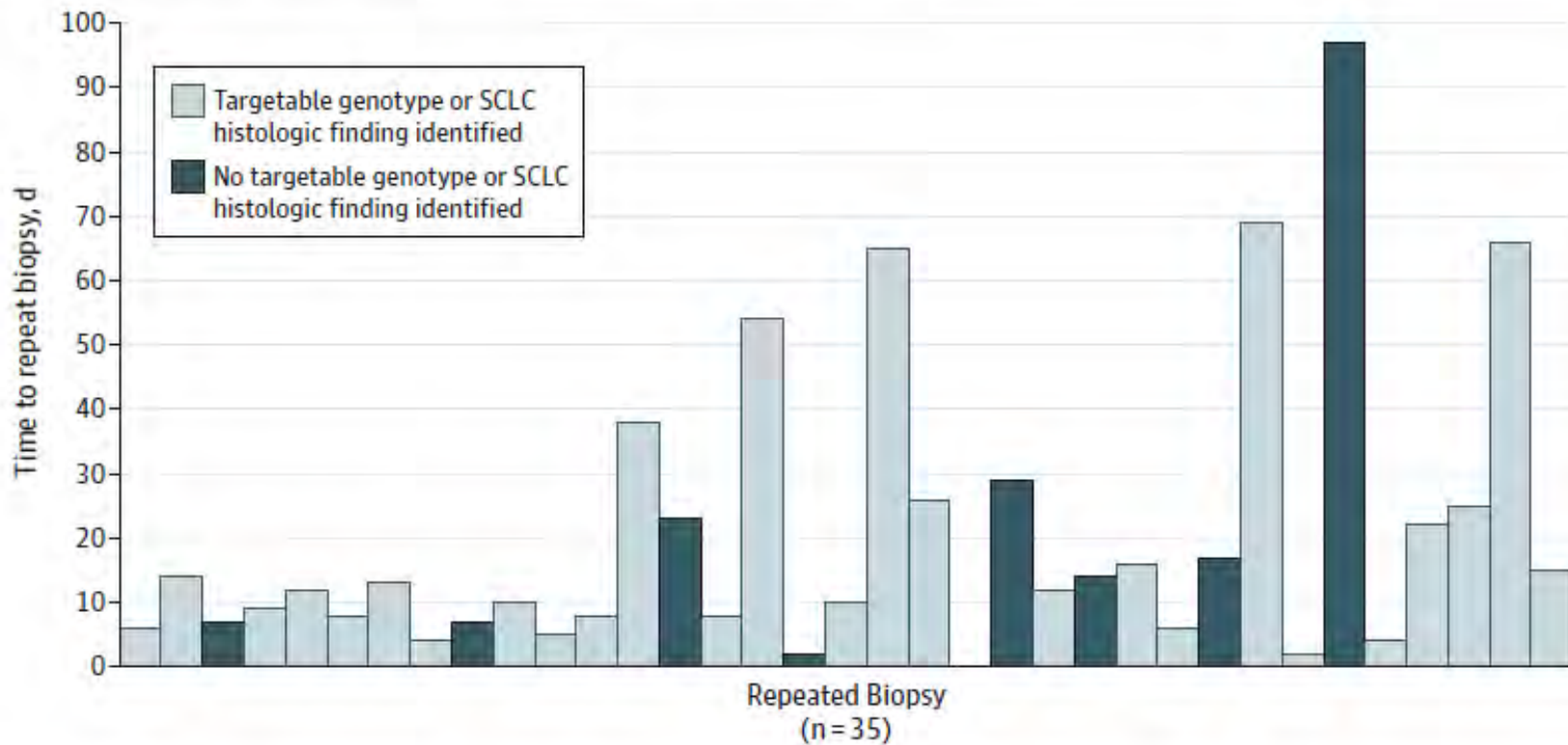
- Pas de données disponibles sur ALK
- 44 progressions
- 35/44 (80%) ont une rebiopsie
- 4 pas assez de tissus
- 9 pas de biopsie
 - Refus 3
 - DC 2
 - Pas biopsiable 1
 - Autre raison 1
 - Traitement palliatif impératif 3



Résistance à la première ligne

- Etude prospective sur la faisabilité des rebiopsies (patients EGFR mutés)

Figure 2. Analysis of Repeated Tissue Biopsies at Disease Progression



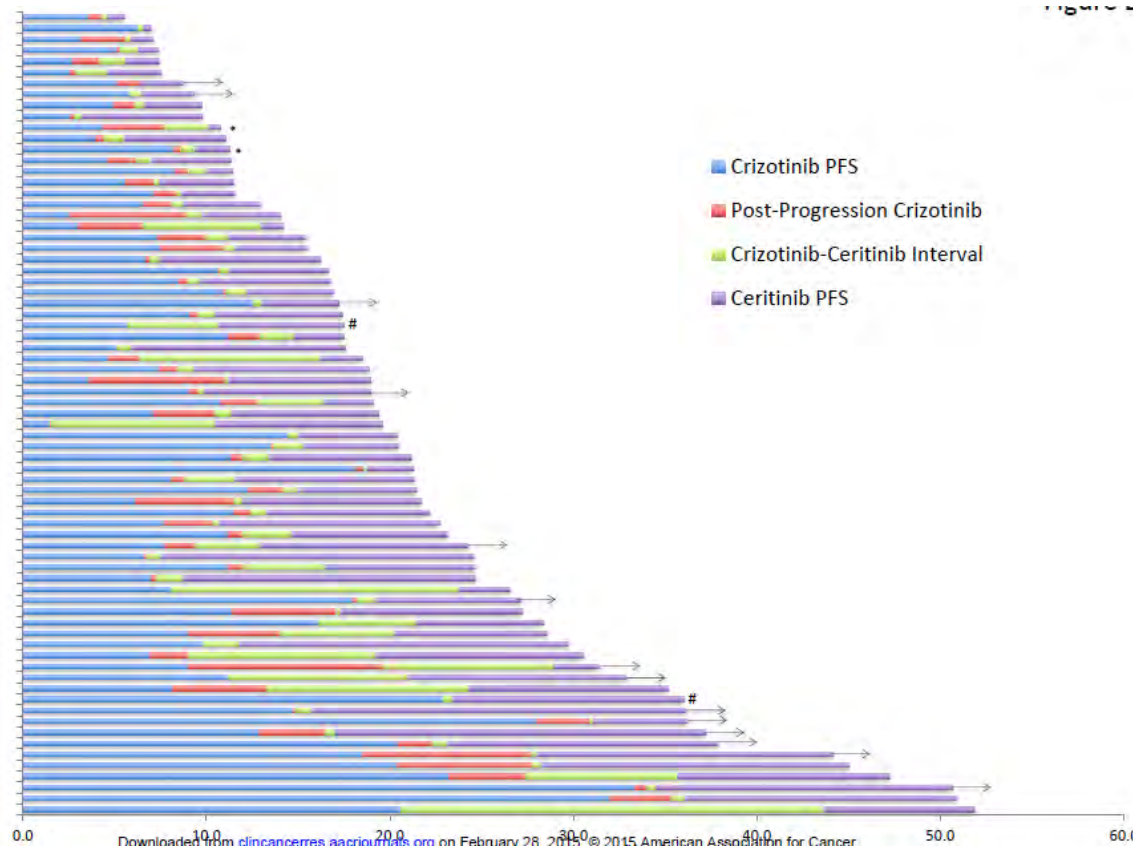
Quelles stratégies au delà de la première ligne ?

- La survie au-delà de la première ligne est supérieure à 1 an
- Choisir des modes de radiothérapie économe pour le tissu cérébral
- En 2016 , seule AMM seconde ligne le ceritinib
- ATU pour un ITK anti ALK de 3 eme génération le lorlatinib
- Pas de stratégie guidée par la biopsie sauf si
 - Diagnostic de mutation EGFR
 - Diagnostic de CPC (1 cas dans la littérature)
- La chimiothérapie a encore une place
 - Pemetrexed,
 - bevacizumab ?
- Données non encore claires pour l'IO

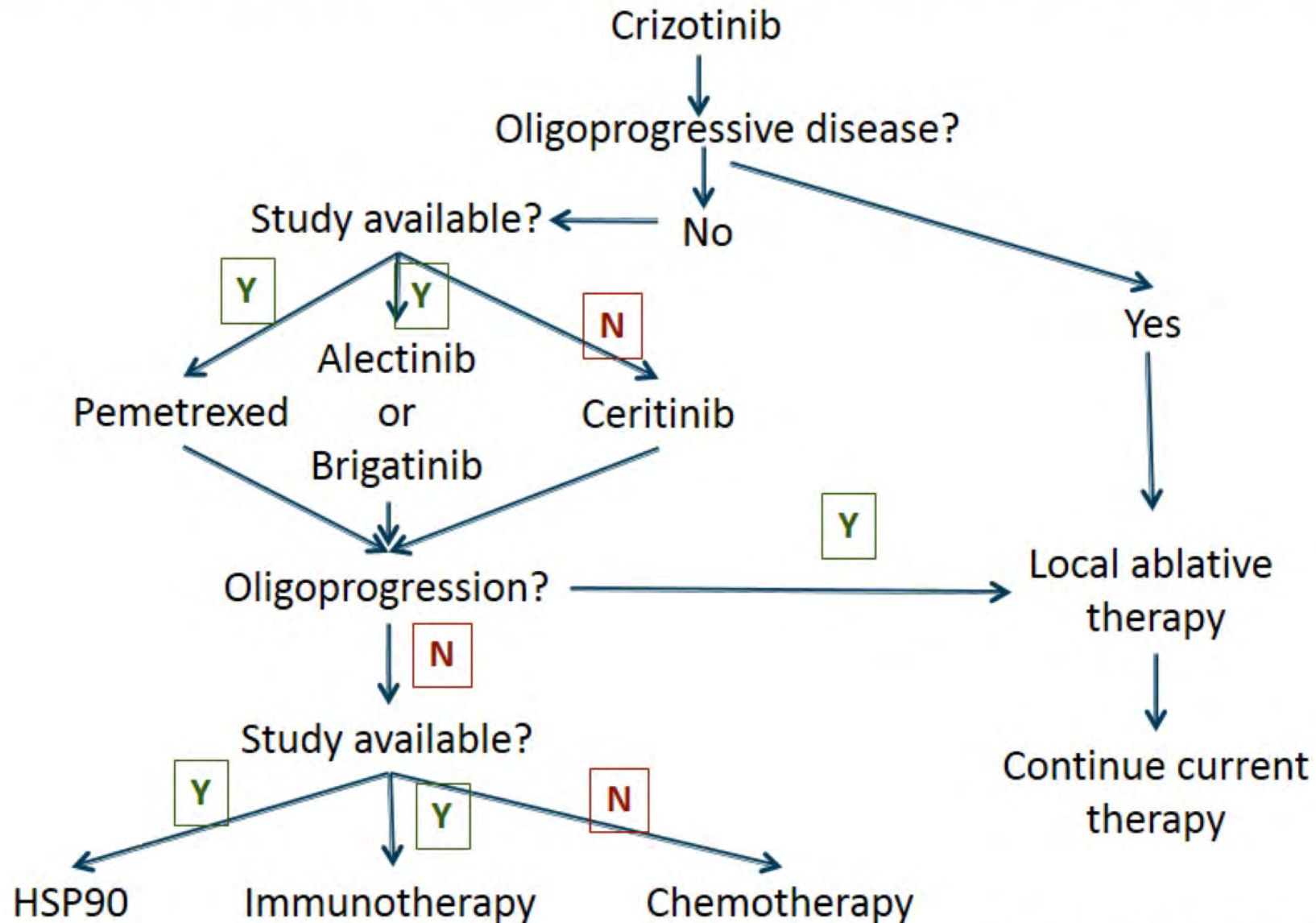
Poursuivre le crizotinib

→ **73% des patients en progression continuent le crizotinib (durée médiane de 3,1 mois)**

- Car pas de vraie stratégie alternative
- Car progression cérébrale unique = traitement local
- Mais ALK est il une maladie indolente ?



ALK-Positive NSCLC Treatment Algorithm*



Alectinib is approved for ALK-positive NSCLC.

Doebele RC. *J Thorac Oncol.* 2014;9:433-435.

*Subject to change (rapidly)

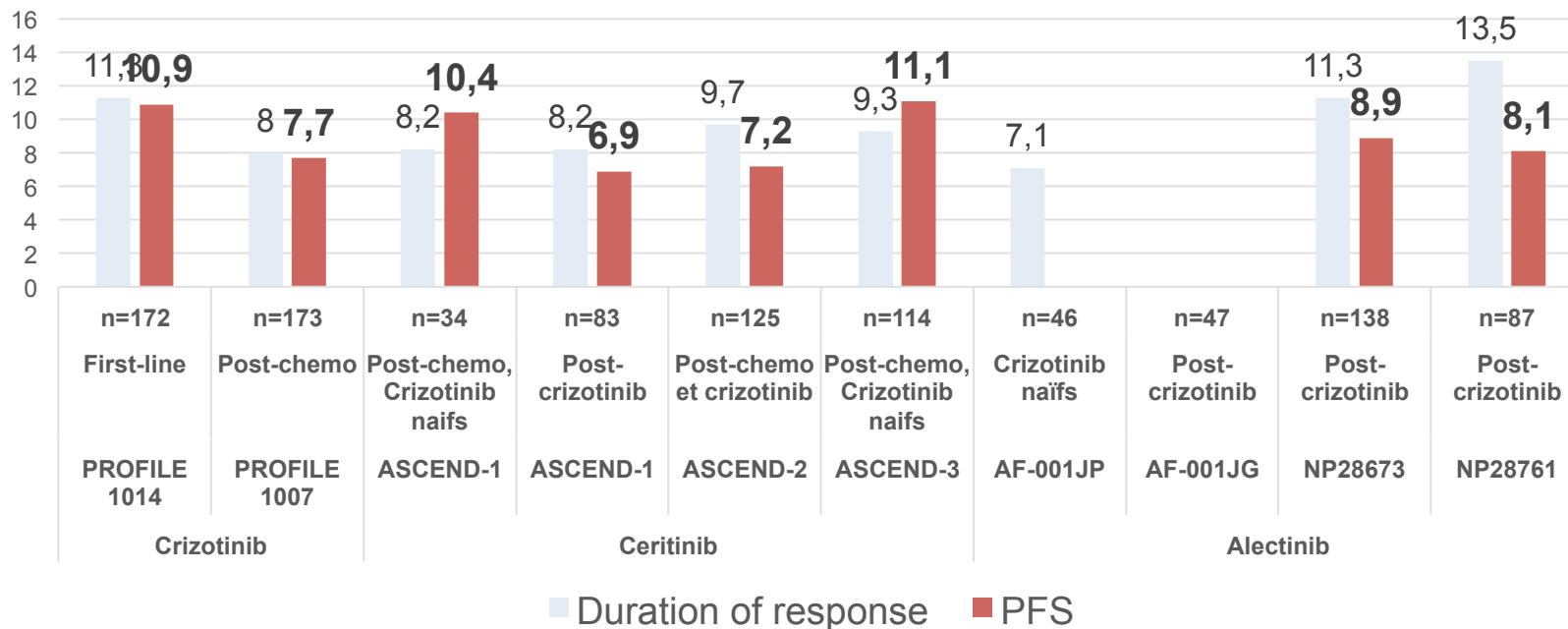
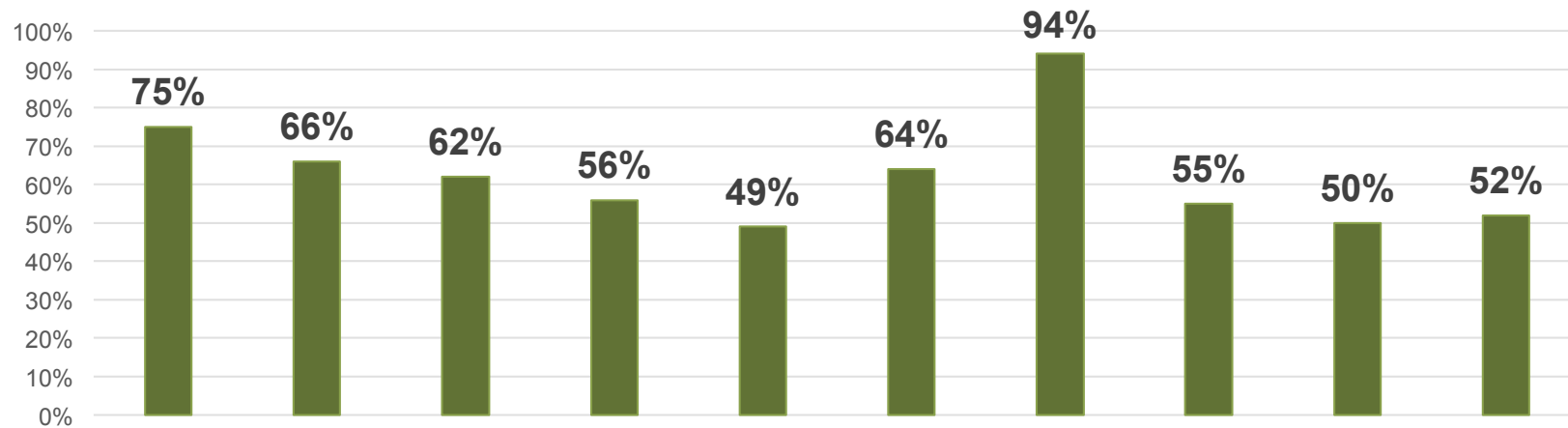
Critères pour un traitement local

- Bonne tolérance de l'ITK
- Oligo progression
 - Progression sans atteinte leptoméningée accessible à un traitement local
 - Progression dans 4 sites ou moins extra cérébraux et accessibles à un traitement local

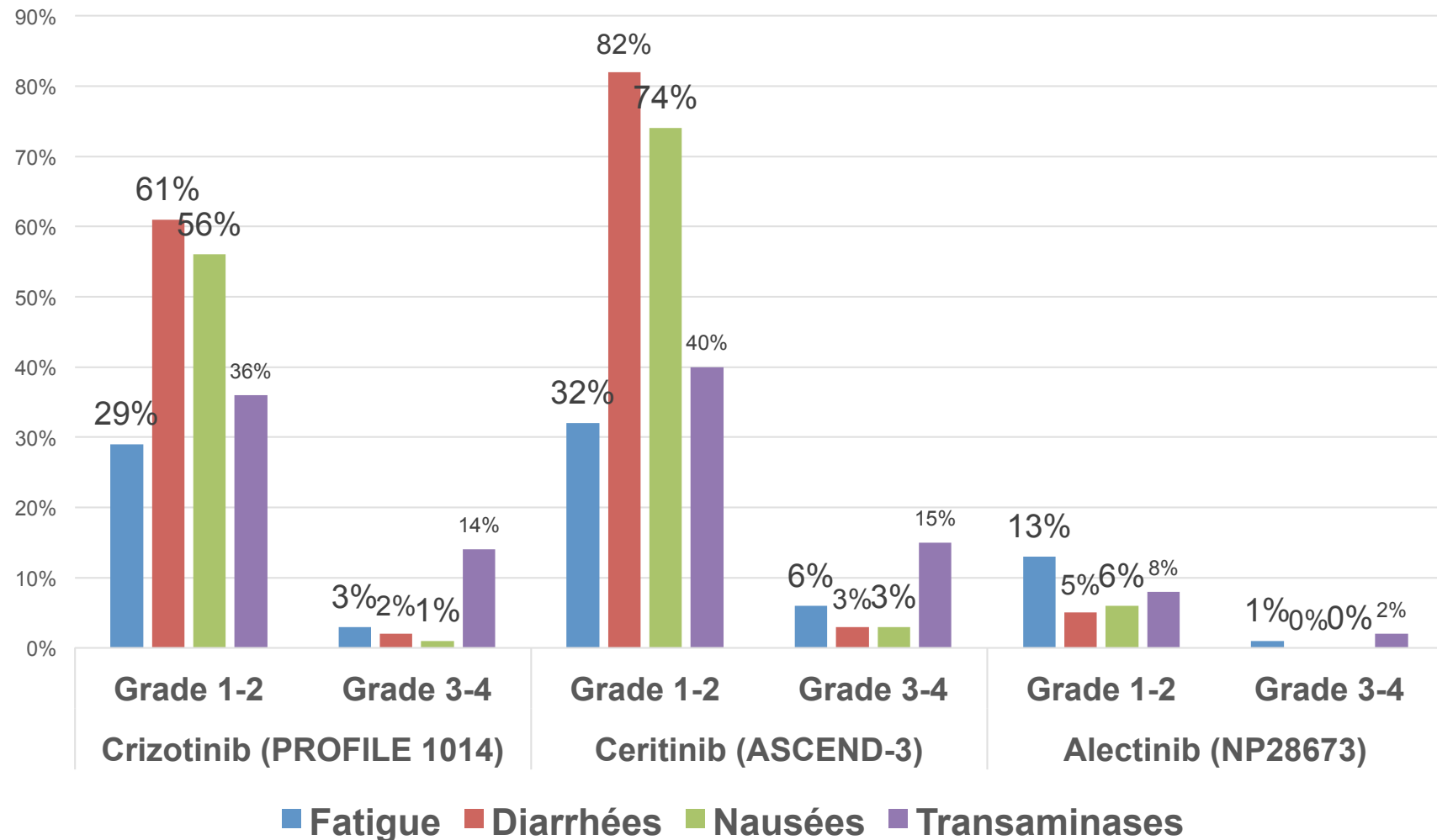
Quelles stratégies au delà de la première ligne ?

	Alectinib NP28673 (n=138)*	Alectinib NP28761 (n=87)*	Brigatinib (n=71)*	Ceritinib ASCEND-1 (pré TTT ALKi) (n=163)**	Ceritinib ASCEND-2* (n=140)**	Ceritinib programme ATU (n=199)**
Population	n=122	n=67	n=70	n=163	n=140	n=130
RO, %	50.8	52.2	71	55	39	54
Taux de contrôle	78.7	79.1	87	74	77	75
Durée med réponse, mois	14.1	13.5	9.9	8.3	9.7	–
mSSP, mois	8.9	8.1	13.4	6.9	5.7	–

Données comparatives: crizotinib, ceritinib, alectinib



Des profils de toxicité différents



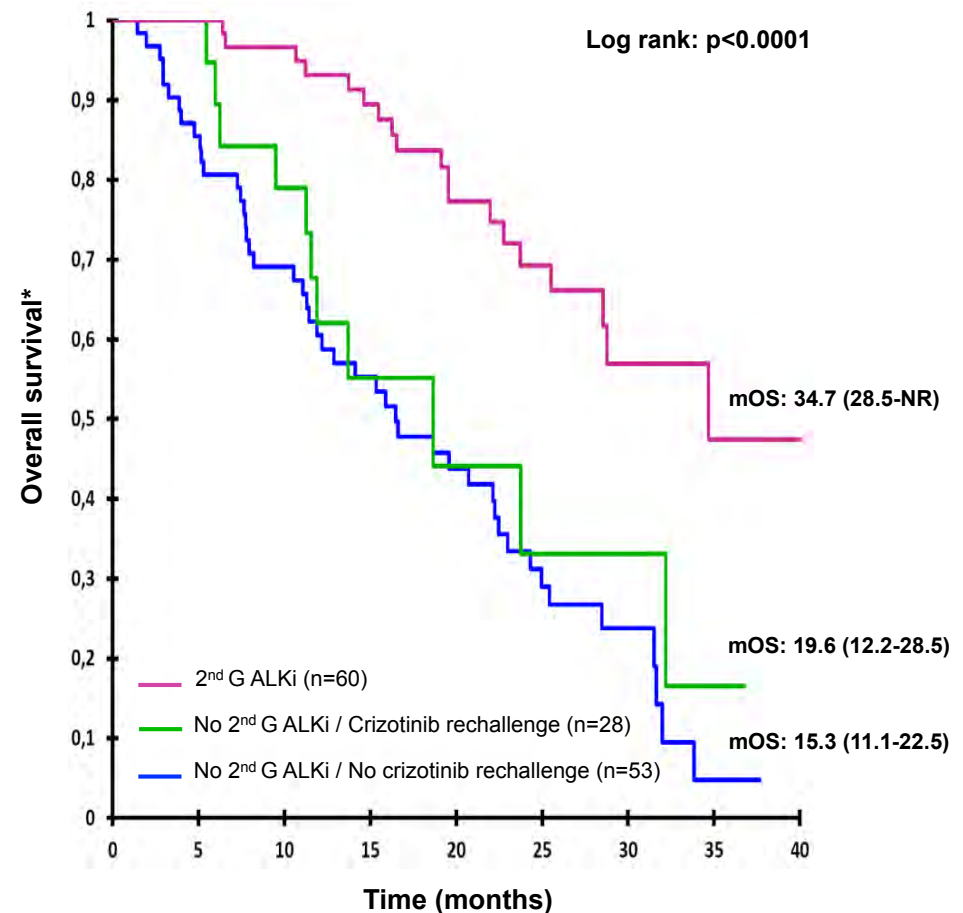
Alectinib: Constipation, Myalgies, Rash, Elevation CPK
 Arrêts pour toxicité: crizotinib 12%, Alectinib 8%;
 Réduction de doses: ceritinib 72%, alectinib 21%

Solomon et al. N Engl J med 2014
 Felip et al. ASCO 2015
 Ou et al. ASCO 2015

Impact des ALKi de 2^{ème} génération sur la survie

Etude CLINALK : suivi de la cohorte ALK traitée dans le cadre de l'ATU du crizotinib

Médicaments	Patient, n (%)
Crizotinib	36 (25,5)
ALKi 2 ^e génération	60 (42,5)
Chimiothérapie	101 (71,6)
Pémétréxed	29 (20,6)
Docétaxel	23 (16,3)
Platine-pémétréxed	13 (9,2)
Platine-paclitaxel	6 (4,3)
Autre	29 (20,6)
Autres	17 (12,0)



Ceritinib: essai ASCEND-1



Lignes avancées
Naïfs ou post-crizotinib

Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer

Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D.,
Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Laura Q.M. Chow, M.D.,
Sunil Sharma, M.D., Tommaso De Pas, M.D., Juergen Wolf, M.D., Ph.D.,
Michael Thomas, M.D., Yvonne Y. Lau, Ph.D., Meredith Goldwasser, S.M.

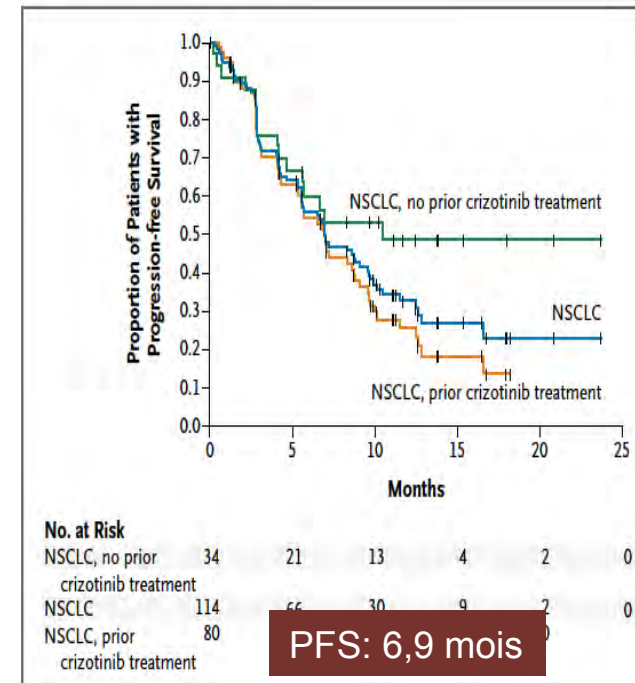
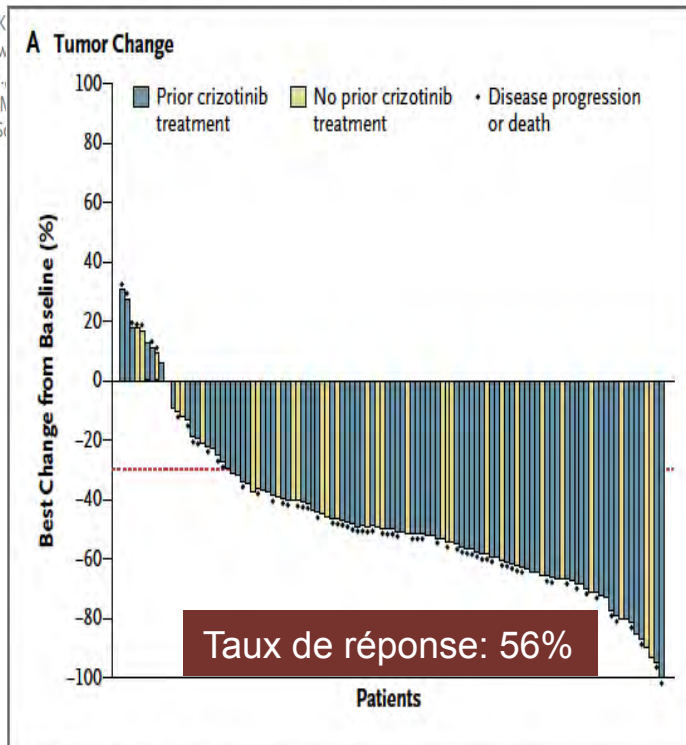


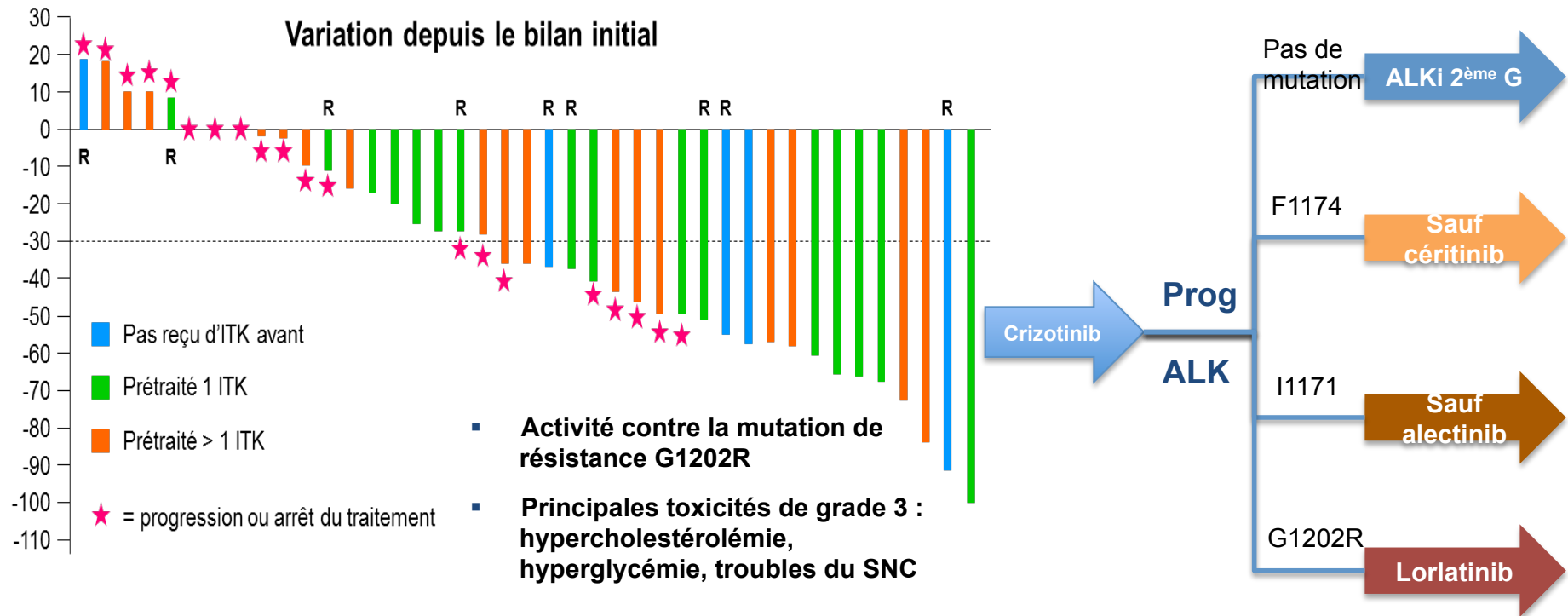
Table 4. Ongoing clinical trials of new anaplastic lymphoma kinase targeting agents (as of 27 May 2015).

ALK inhibitor under clinical trial	Trial criteria	Phase
Alectinib (CH5424802/RO5424802)	In patients who failed crizotinib before	II
	In patients who failed crizotinib and chemotherapy before	II
	Comparing alectinib with crizotinib in treatment-naive NSCLC patients	III
	For patients with <i>ALK</i> -rearranged NSCLC after disease progression on or intolerance to prior <i>ALK</i> tyrosine kinase inhibitor therapy	III
Brigatinib (AP26113)	In <i>ALK</i> -rearranged metastatic NSCLS patients	I/II
	In <i>ALK</i> -rearranged metastatic NSCLC patients who are crizotinib-resistant and disease progressed	II
Entrectinib (RXDX-101)	In patients with locally advanced or metastatic cancers including NSCLC, colorectal cancer, prostate cancer, papillary thyroid cancer, pancreatic cancer and neuroblastoma with <i>ALK</i> molecular alterations	I/IIA
PF-06463922	In patients with <i>ALK</i> or <i>ROS1</i> -rearranged advanced NSCLC with particular molecular alterations	I/II
TSR-011	In <i>ALK</i> -rearranged or <i>TRK</i> -positive patients with solid tumors and lymphomas	I/IIA
X-396	In patients with <i>ALK</i> -rearranged NSCLC	I/II
CEP-37440	In patients with advanced or metastatic solid tumors including NSCLC	I

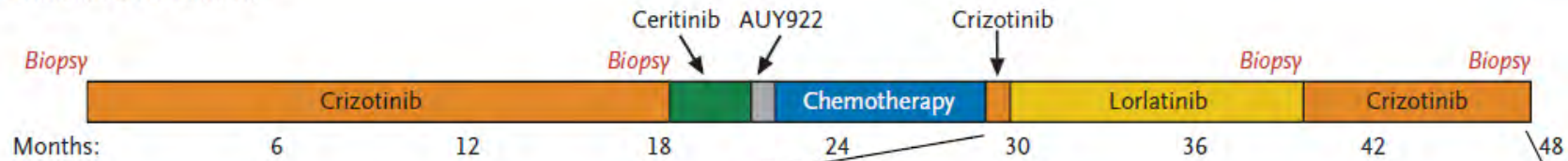
NSCLC: Non-small-cell lung cancer.

Lorlatinib : anti-ALK/ROS1 de 3^{ème} génération

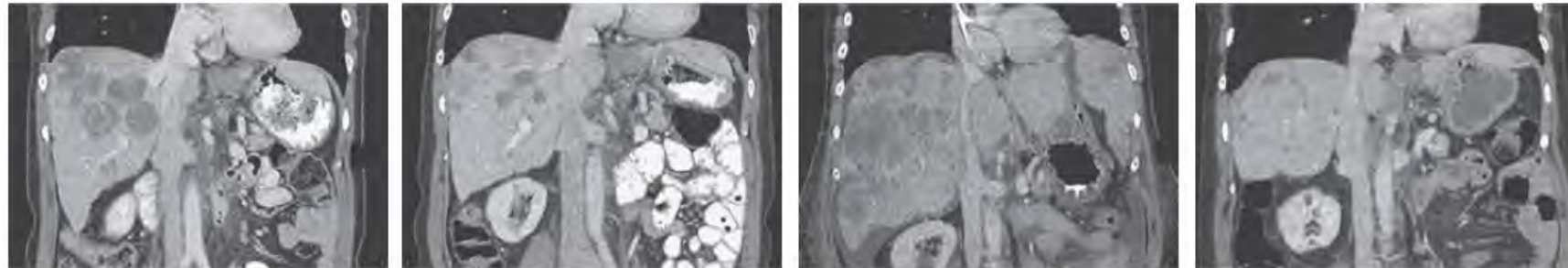
Étude de phase I chez 50 patients ALK+ ou ROS1, en majorité prétraités par >1 anti-ALK/ROS1



A Timeline of Treatment



B Effect of Therapy



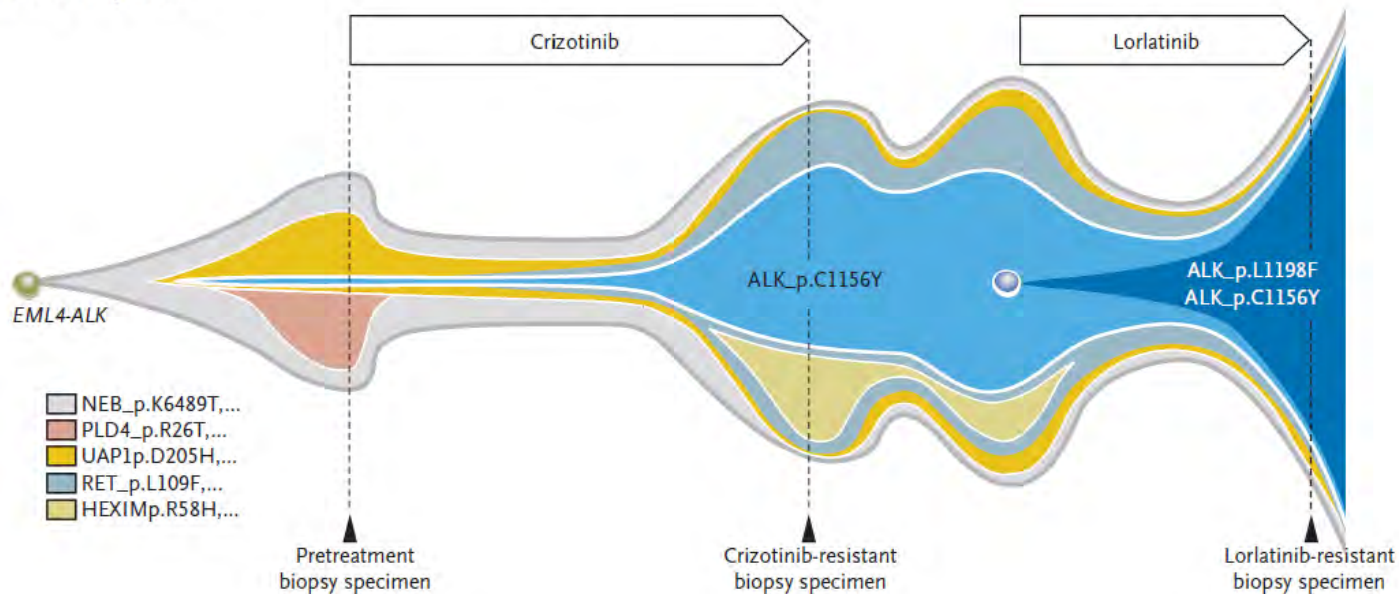
Before Lorlatinib

Response to Lorlatinib

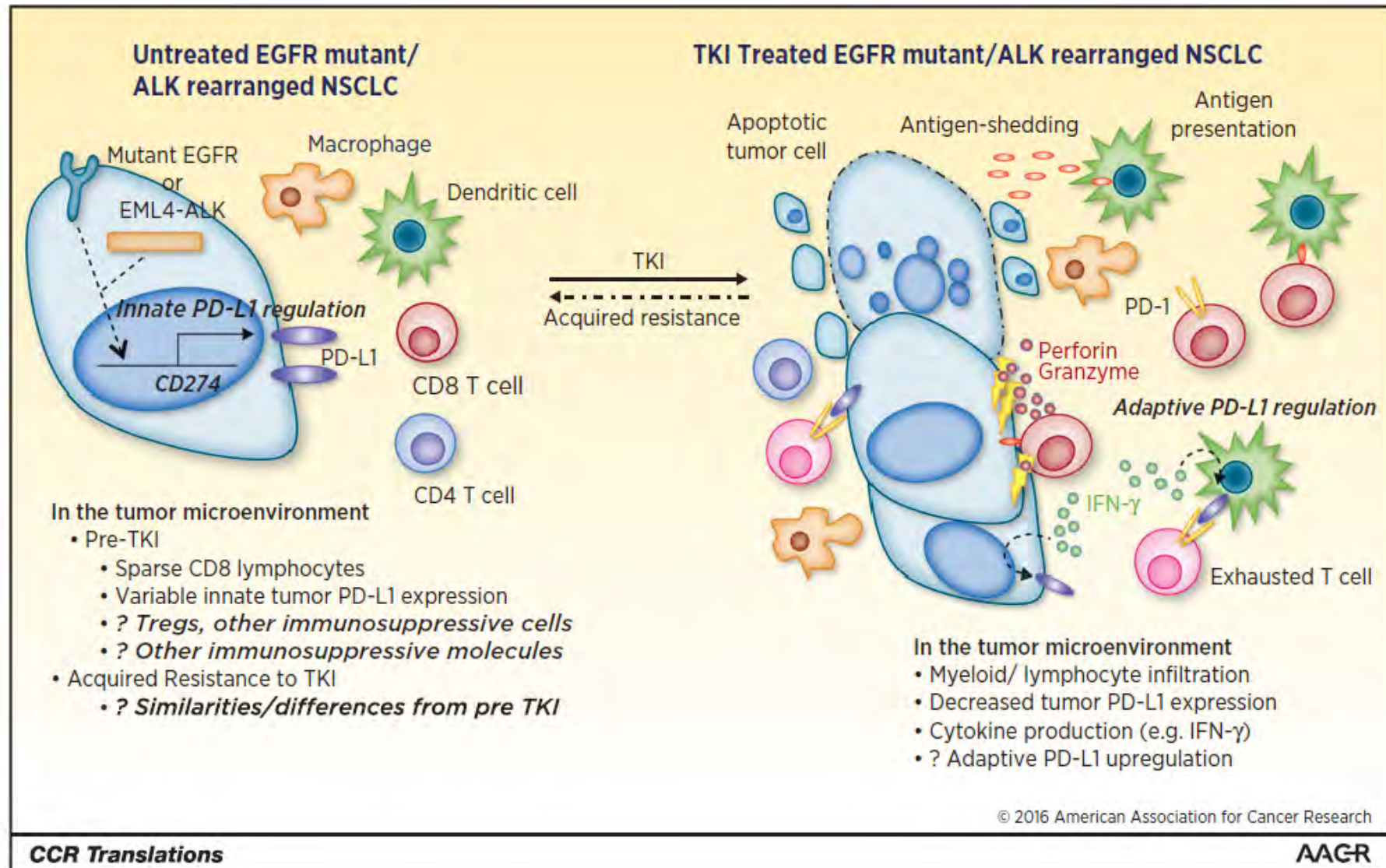
Resistance to Lorlatinib

Response to Crizotinib

E Clonal Progression



Place mal définie de l'immuno-oncologie



Place mal définie de l'immuno-oncologie

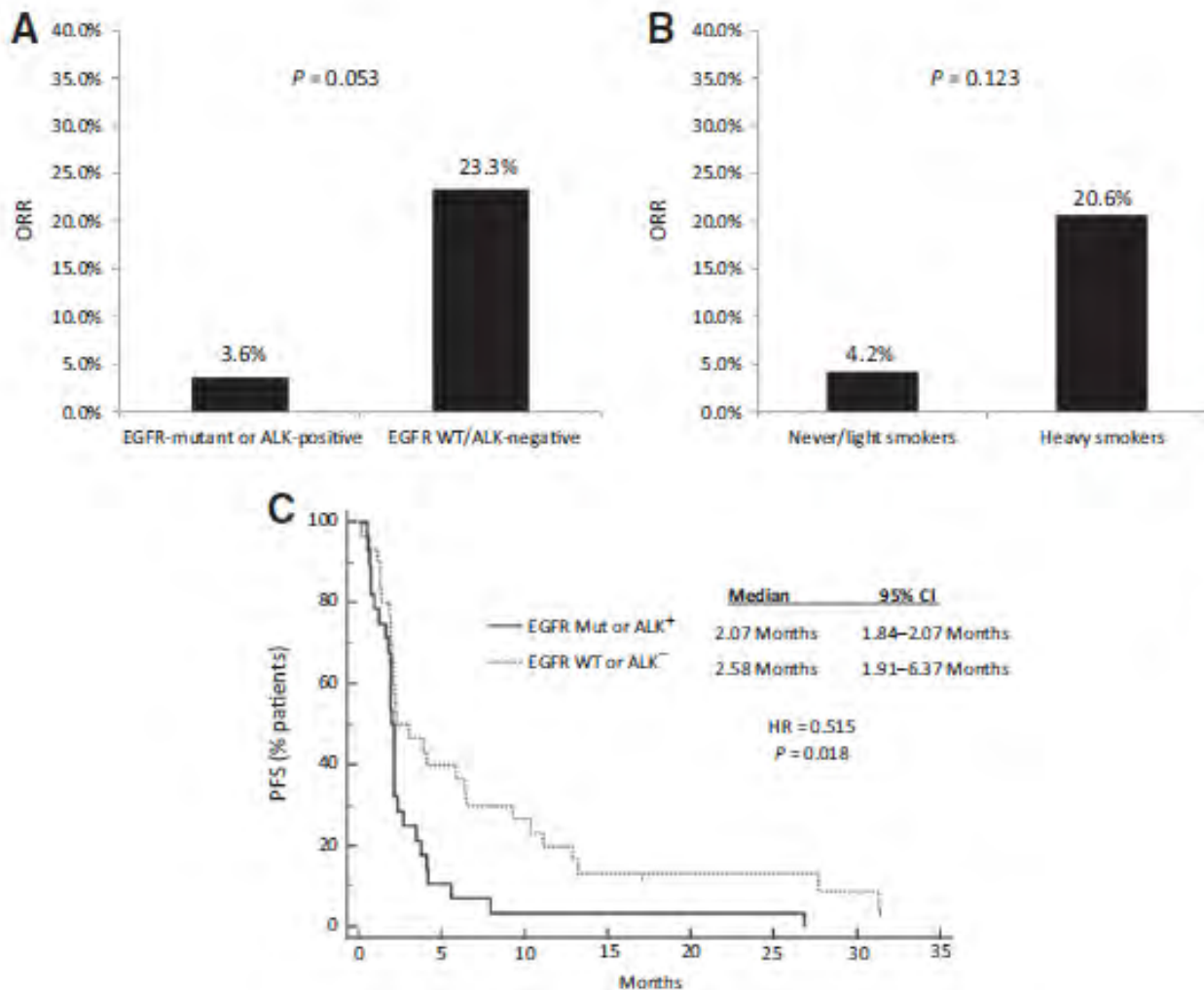
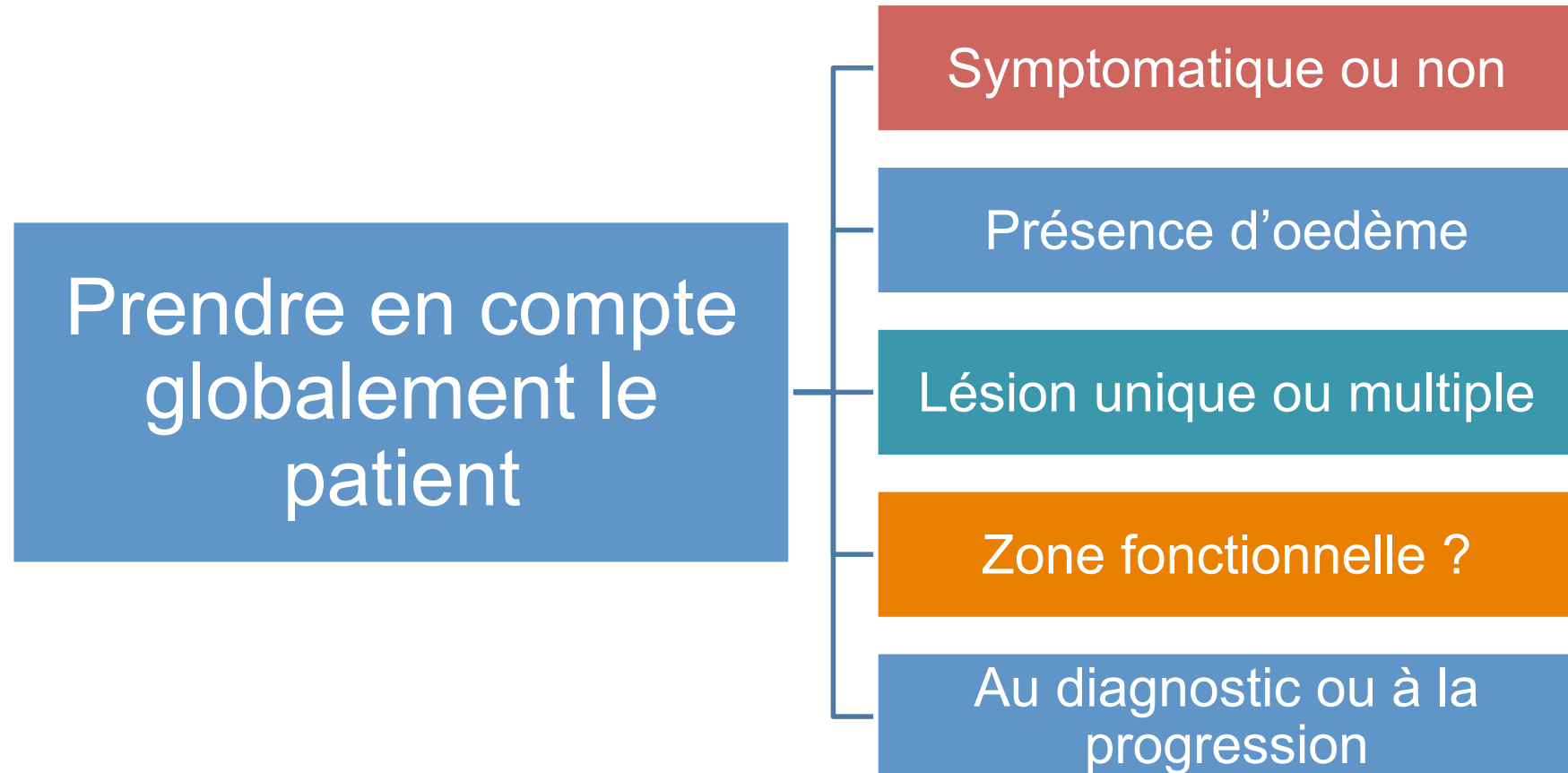


Figure 1.

A, unconfirmed/confirmed ORRs to PD-1/PD-L1 inhibitors comparing EGFR-mutant (Mut) or ALK-positive NSCLC patients with *EGFR* wild-type and ALK-negative/unknown patients. **B**, ORRs to PD-1/PD-L1 inhibitors of never- or light-smokers versus heavy smokers (>10 pack years). **C**, PFS on PD-1/PD-L1 inhibitors based upon *EGFR* mutation or *ALK* rearrangement status.

Prise en charge des métastases cérébrales

- SNC premier site de progression dans 46% des patients et seul site dans 40%
- Réponse des lésions cérébrales au crizotinib moindre qu'au niveau systémique (18% v 53%) et moins durable



Prise en charge des métastases cérébrales

Study	Treatment	N	BM Frequency, %	Line of Treatment
PROFILE 1007 ¹	Crizotinib PEM or DOC	173	35	2nd
		174	34	
PROFILE 1005 and 1007 ²	Crizotinib	888	31	≥2nd
PROFILE 1014 ³	Crizotinib PEM+CBDCA or CDDP	172	26	1st
		171	27	
ASCEND-1 ⁴	Ceritinib	246	50	≥1st
ASCEND-2 ⁵	Ceritinib	140	71	≥2nd
ASCEND-3 ⁶	Ceritinib	124	40	≥2nd
AF-001JP ⁷	Alectinib	46	33	≥2nd
AF-002JG ⁸	Alectinib	47	45	≥1st
NP28673 ⁹	Alectinib	138	60	≥1st
NP28761 ¹⁰	Alectinib	87	55	≥1st
JP28927 ¹¹	Alectinib	35	68	≥1st
Phase 1/2 ¹²	Brigatinib	79	66	≥1st

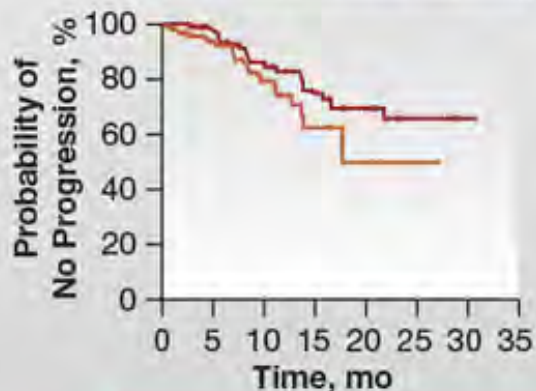
Frequency of brain metastases is higher in patients with advanced disease, consistent with the idea that more time allows for BM to manifest

PROFILE 1014: Response and Survival Outcomes in Patients With CNS Metastases

Intracranial TTP

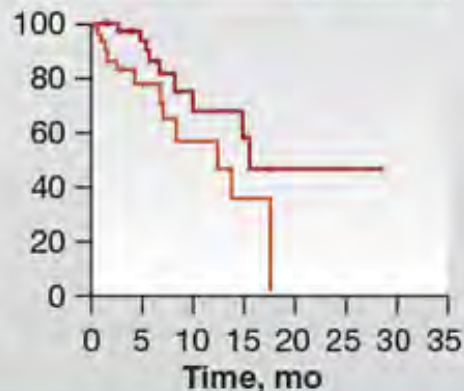
ITT Population

	Criz (n = 172)	Chemo (n = 171)
mTTP, mo	NR	17.8
HR (P)	0.60 (.069)	



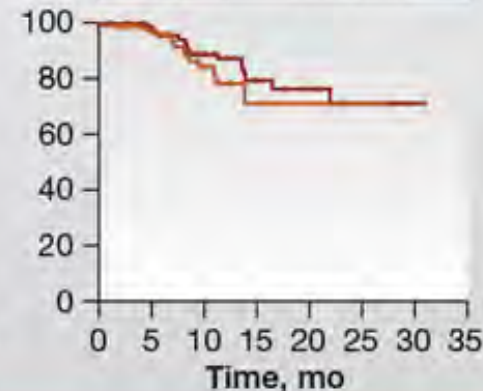
Treated CNS Metastases

	Criz (n = 39)	Chemo (n = 40)
mTTP, mo	15.7	12.5
HR (P)	0.45 (.063)	



No CNS Metastases at Baseline

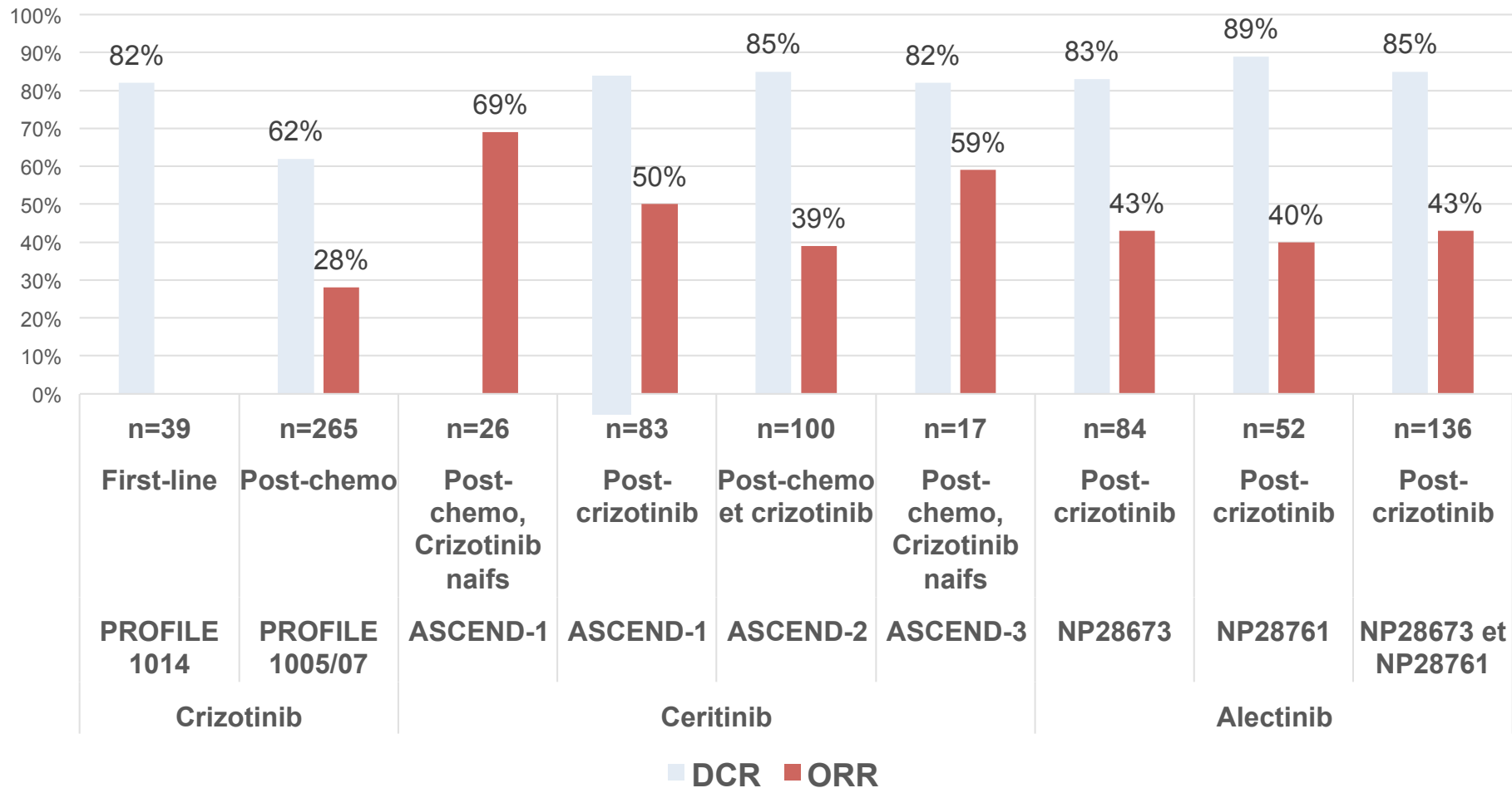
	Criz (n = 132)	Chemo (n = 131)
mTTP, mo	NR	NR
HR (P)	0.69 (.323)	



PROFILE 1014	Response Rate		PFS	
	Crizotinib	Chemotherapy	Crizotinib	Chemotherapy
No CNS metastases	74%	50%	11.1 mo	7.2 mo
CNS metastases	77%	28%	9.0 mo	4.0 mo

Intracranial efficacy of first-line crizotinib versus chemotherapy was compared prospectively in the phase 3 PROFILE 1014 study in ALK-positive NSCLC.

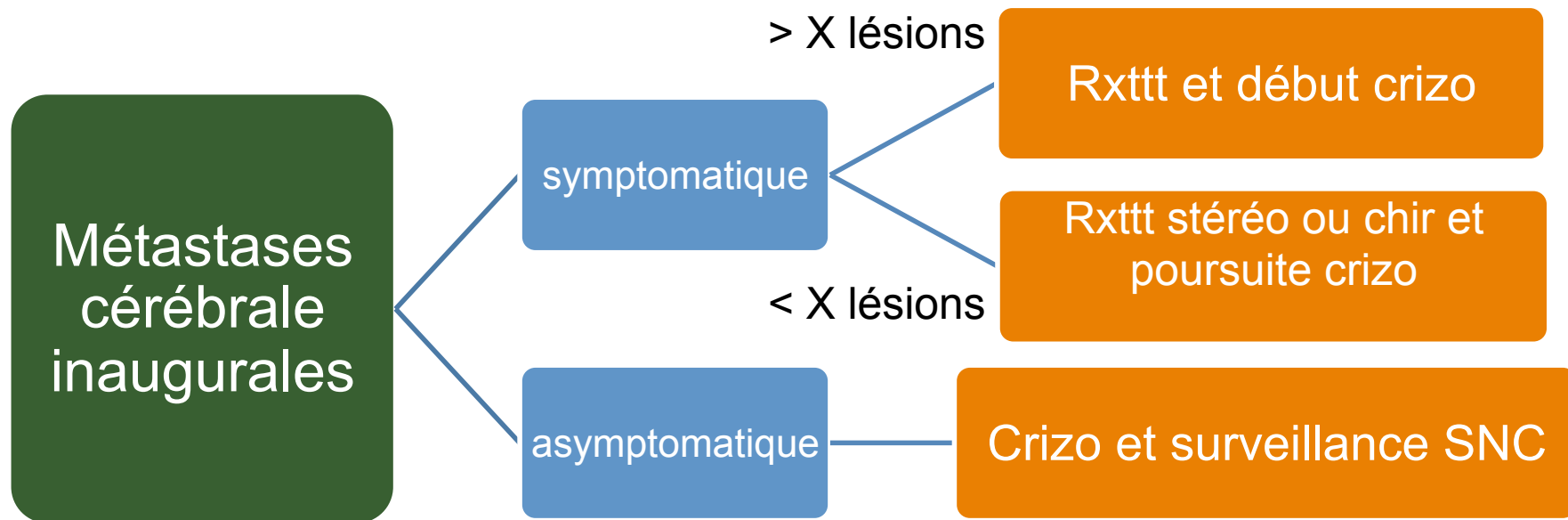
Efficacité sur les métastases cérébrales (mesurables et non mesurables)



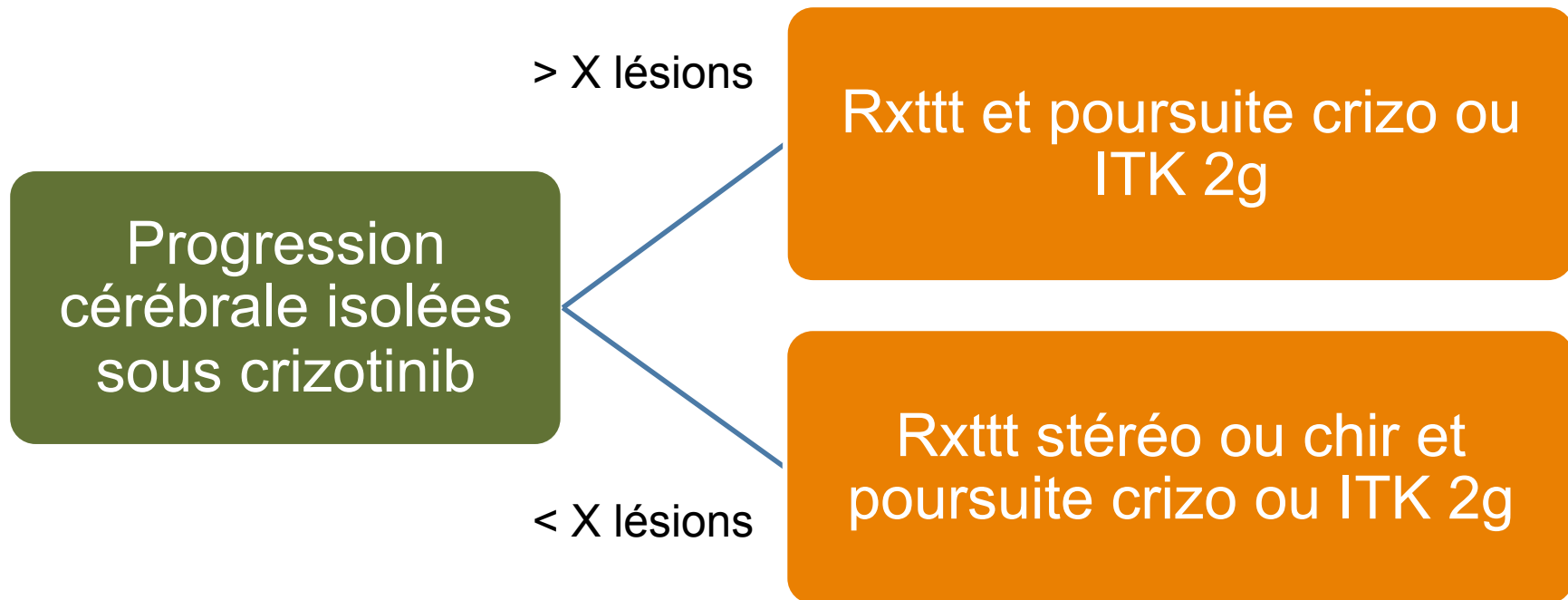
Time to CNS progression: crizotinib 15,7 months, alectinib 10,3-11,1 months

D'après N Girard

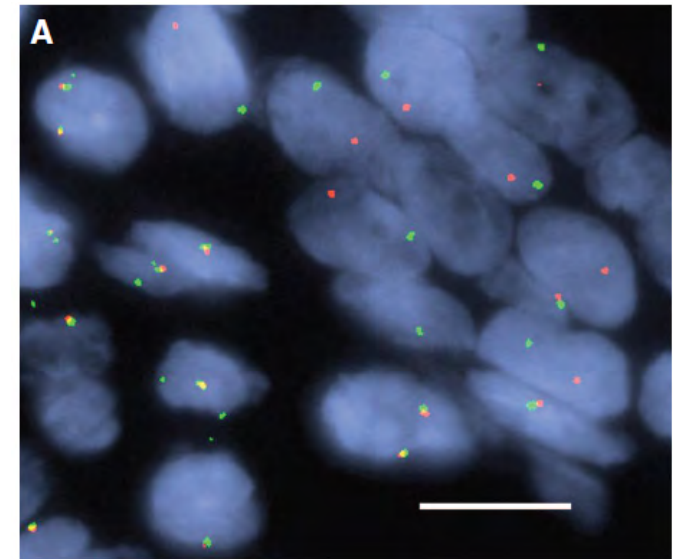
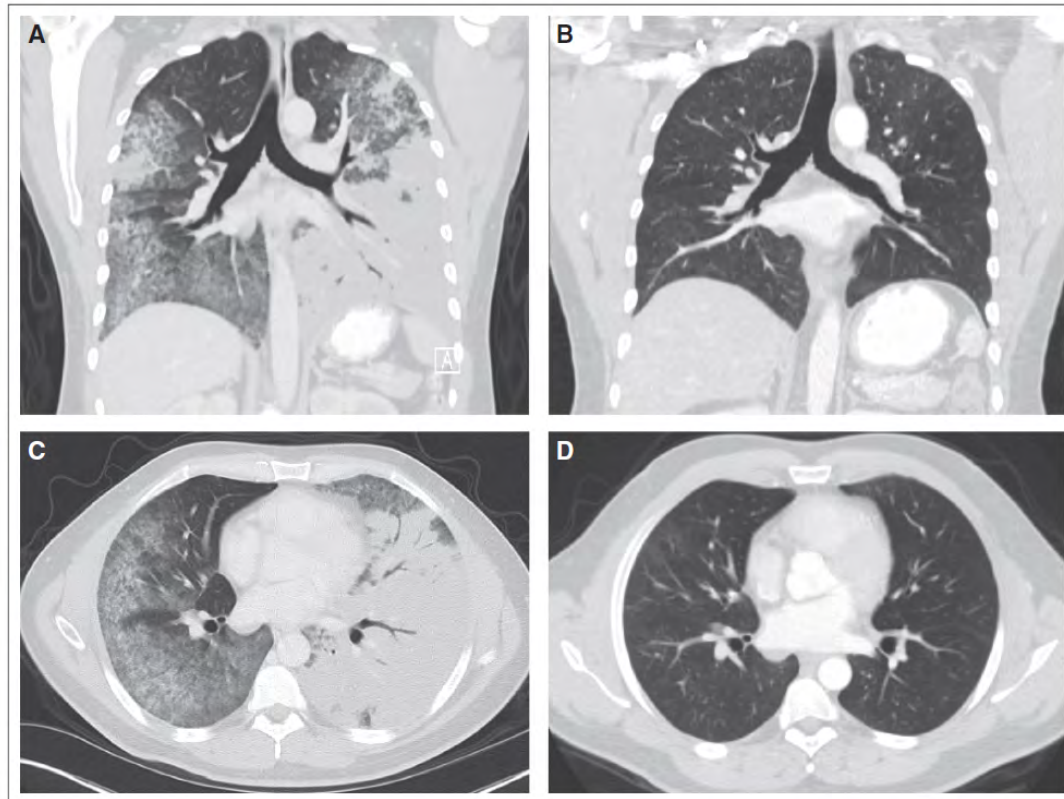
Prise en charge des métastases cérébrales



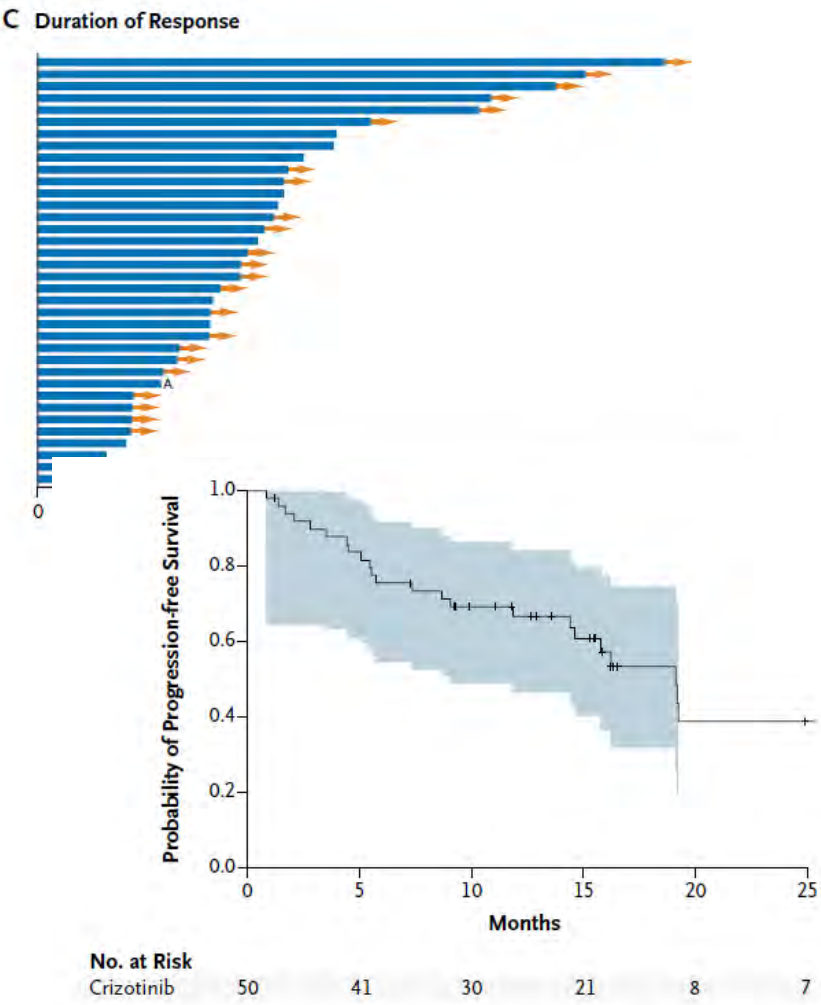
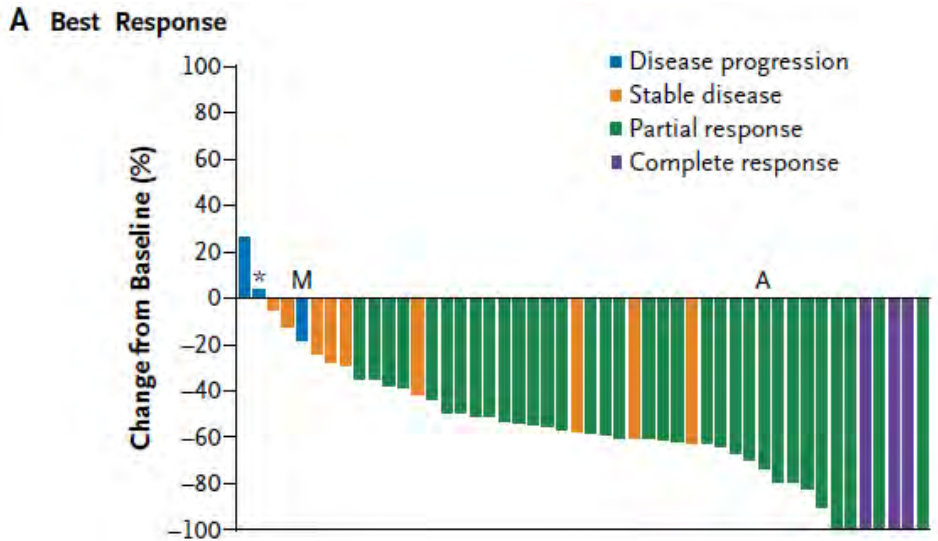
Prise en charge des métastases cérébrales



Réarrangements de *ROS1*



Traitement par crizotinib

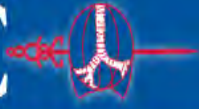


Etude AcSé Effet du traitement par crizotinib dans la cohorte avec réarrangement de ROS1

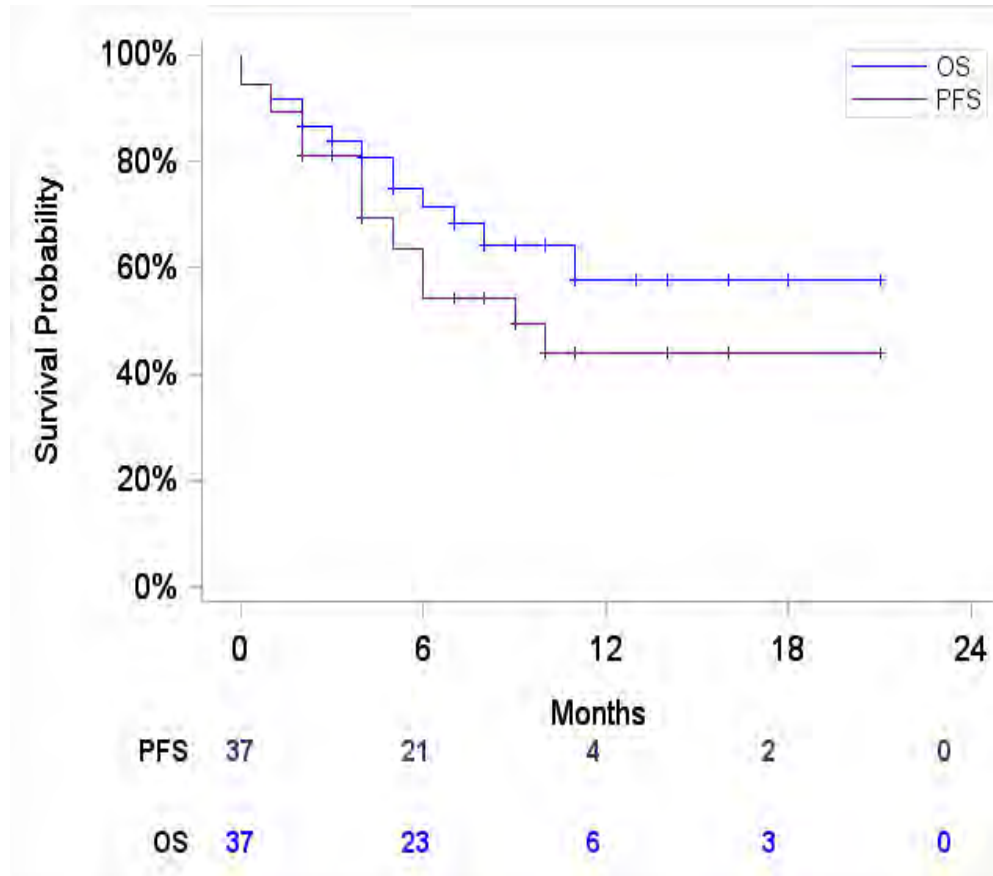


- Préscreening en IHC ($\geq 1+$)
- Translocation confirmée par FISH (positif si ≥ 15 % des cellules)
- 1504 patients screenés
- 39 patients ROS1 (2,6%), traités par crizotinib

Caractéristiques des patients	N=37
Homme	11 (30%)
Age médian (min-max)	62 (33 ; 81)
Adénocarcinome	33 (89%)
Fumeur (actif ou ex)	26 (70%)
Stade IV à l'inclusion	34 (94%)
Pré traité par chimiothérapie	36 (97%)
Pré traité par ITK EGFR	7 (19%)



Survival



Median follow-up : 9.4 months

Median PFS : 9.1 months
95%CI[5.4;NA]

Median OS : not achieved

Time (Months)	Progression-Free Survival Rate [95% IC]	Overall Survival Rate [95% IC]
6	60% [43.5 ; 74.5]	74% [57.4 ; 85.8]
12	43.6% [26.9 ; 62]	57.3% [38.4 ; 74.2]

Autres molécules potentiellement actives

TABLE 4. Clinical Trials Targeting *ROS1* Fusions

Trial	Compound	Sponsor	Phase	Primary Endpoint
NCT00585195	Crizotinib	Pfizer	I	Safety, dose, pharmacokinetics
NCT01449461	AP26113	Ariad Pharmaceuticals	I/II	Recommended phase II dose, overall response rate
NCT01284192	ASP3026	Astellas Pharma Inc	I	Safety and tolerability
NCT01219543	AZD1480	AstraZeneca	I	Safety and tolerability
NCT01112397				

www.clinicaltrials.gov, accessed July 9, 2012.