

**Prise en charge
des CBNPC de stade avec
avec remaniement AL
*aujourd'hui et demain***

**Cours du G.O.L.F.
Limoges, le 19/09/2017**

Conflits d'intérêt en lien avec le thème

- Participation à des boards et honoraires:
 - Pfizer
 - Novartis
 - Roche

PLAN

1. Introduction

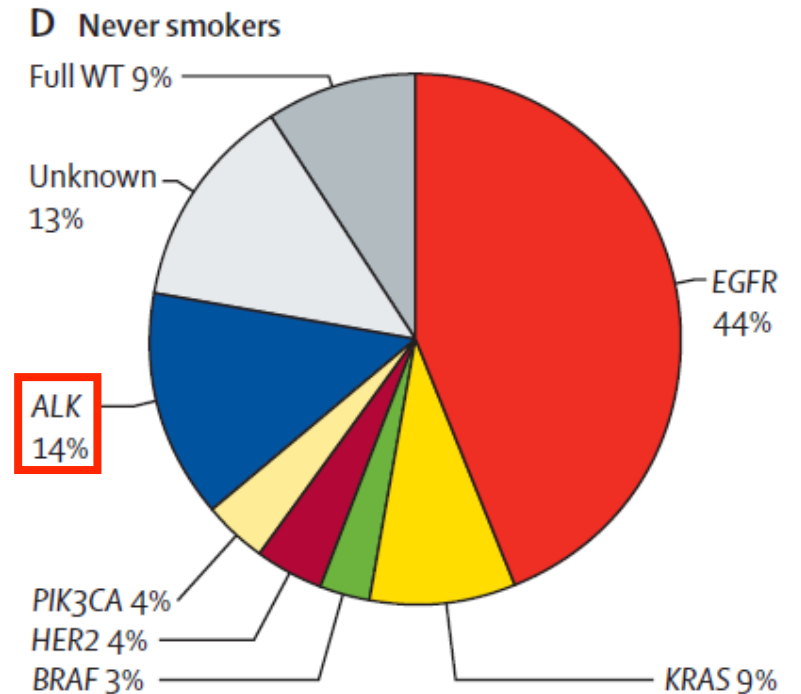
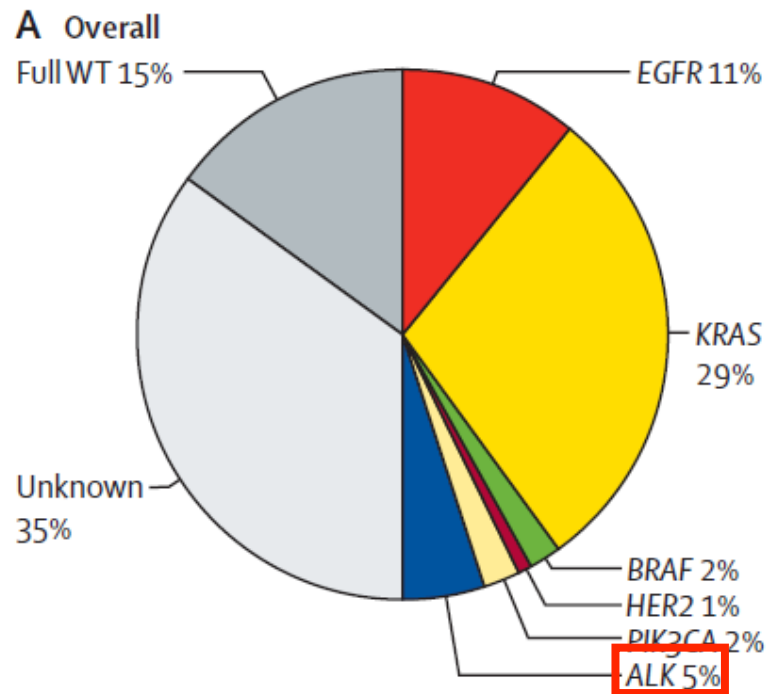
2. *Hier*

3. *aujourd'hui*

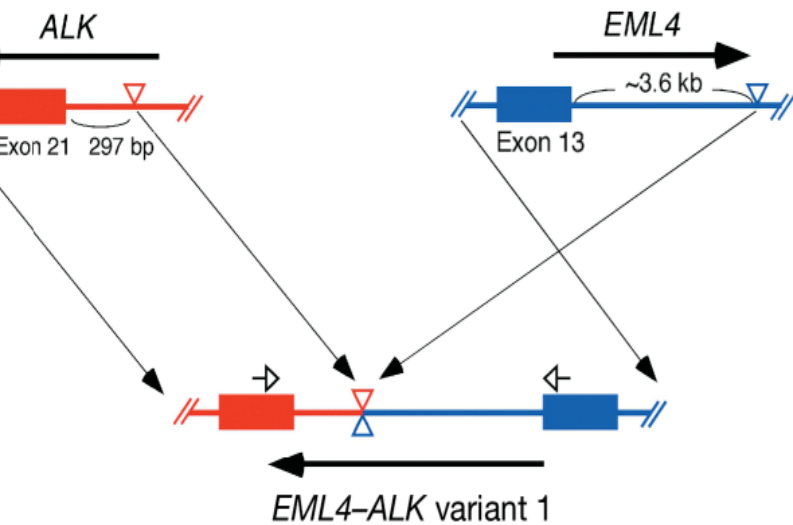
4. *demain*

5. Conclusion

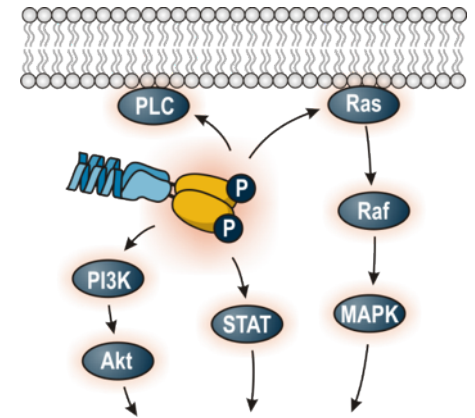
Introduction: *patients ALK +*



Introduction: *Réarrangement du gène ALK*



« ALK remanié »



Prolifération
permanente et
inhibition de
l'apoptose

Introduction

ALK et ses inhibiteurs, une histoire à grande vitesse

- 2007: première présentation du réarrangement ALK (Soda 2007)
 - Développement en 10 ans, plus rapide que pour d'autres biomarqueurs:
 - AMM pour deux anti-ALK
 - ATU pour deux autres
 - Un qui est en attente et qui fait beaucoup parler
- ➔ Plusieurs solutions thérapeutiques et des stratégies qui apparaissent.

hier...

CRIZOTINIB (CRZ) en L1

- De son efficacité à ses limites
- Gestion de la progression

Hier...

CRIZOTINIB (CRZ) en L1

De son efficacité à ses limites

CRZ: de son efficacité...

Critères d'inclusion

- CBNPC non-épi de stade IIIB/IV
- ALK+ FISH labo *centralisé*
- Chimio-naïfs
- ECOG PS 0-2
- Maladie mesurable
- Métastases cérébrales **TRAITÉES**, stables > 2 semaines sans cortico.

R
(n = 340)

Crizotinib 250 mg x 2/j
(n = 171)

Platine-
Pemetrexed 500 mg/m²
i.v., J1= J21
(n = 169)
Maxi: 6 cures
PAS DE MAINTENANCE

Objectif principal

- **SSP** (revue indépendante)

Objectifs secondaires

- RO (%)
- SG
- Profil de tolérance
- Qualité de vie

- *CRZ post-progression autorisé*
- *CROSS OVER autorisé.*

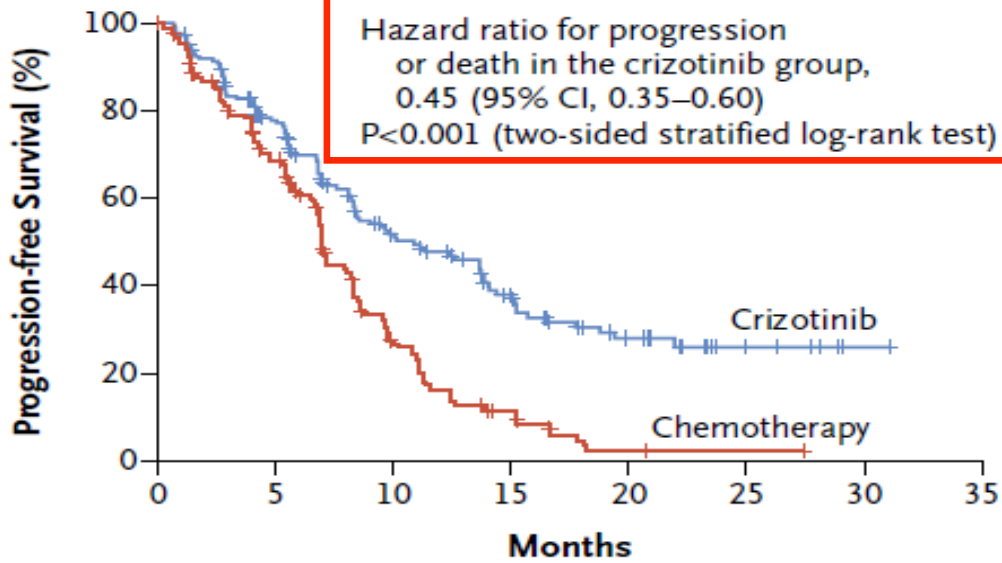
Stratification

- ECOG PS (0/1 versus 2)
- Métastases cérébrales (présent/absent)
- Origine asiatique/non

Solomon et al. NEJM décembre 2014

CRZ: de son efficacité...

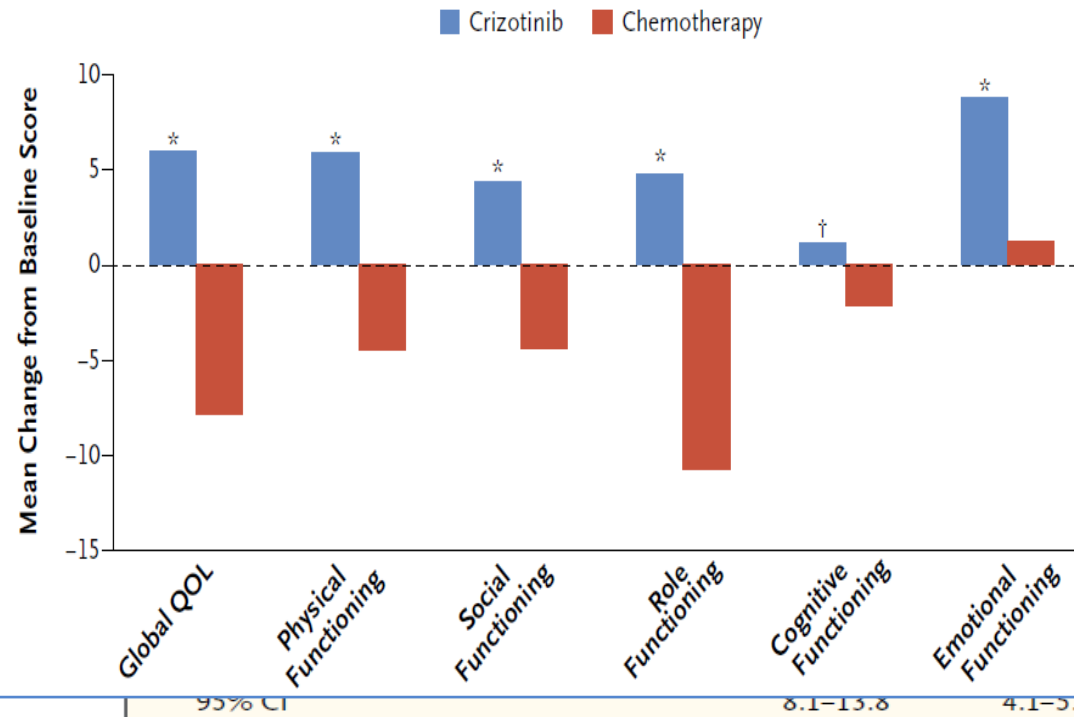
Progression-free Survival



at Risk

Crizotinib	172	120	65	38	19	7	1	0
Chemotherapy	171	105	36	12	2	1	0	0

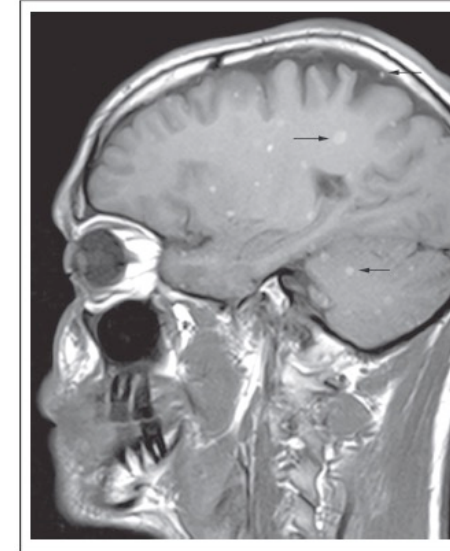
A Global Quality of Life and Functioning Domains (QLQ-C30)



... à ses limites

- Efficacité limitée dans le temps:
 - SSP 10-12 mois: activité anti-ALK optimale?
- Activité variable selon le partenaire de fusion de ALK?
 - Hypothèse développée dans des séries rétrospectives
 - Partenaire privilégié: EML4 (> 90 % des cas). Plusieurs variants.
 - Problème du matériel (ARN).

... à ses limites



biodisponibilité intra-cérébrale
 limitée:

- Rôle central de la glycoprotéine P au niveau de la BHE (pompe d'efflux).
- Cas cliniques.
- SNC: l'un des principaux sites de progression.

[CRZ] ng/ml	(1)	(2)
[CRZ] LCR	0,616	0,35
[CRZ] plasma	237	587
Ratio LCR/pl	0,0026	0,000

Costa DB. JCO 2011 (2)
Metro G. JTO 2015 (2)

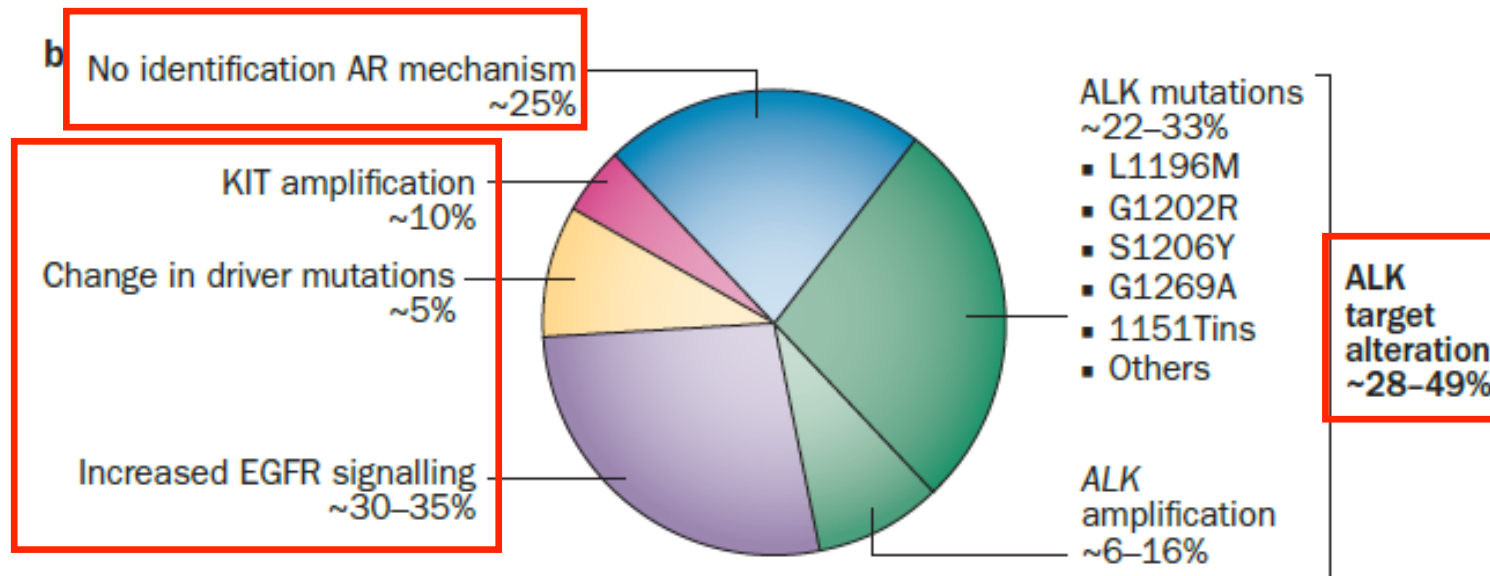
CRZ: une activité cérébrale néanmoins...

Table 2. Antitumor Activity in PROFILE 1014

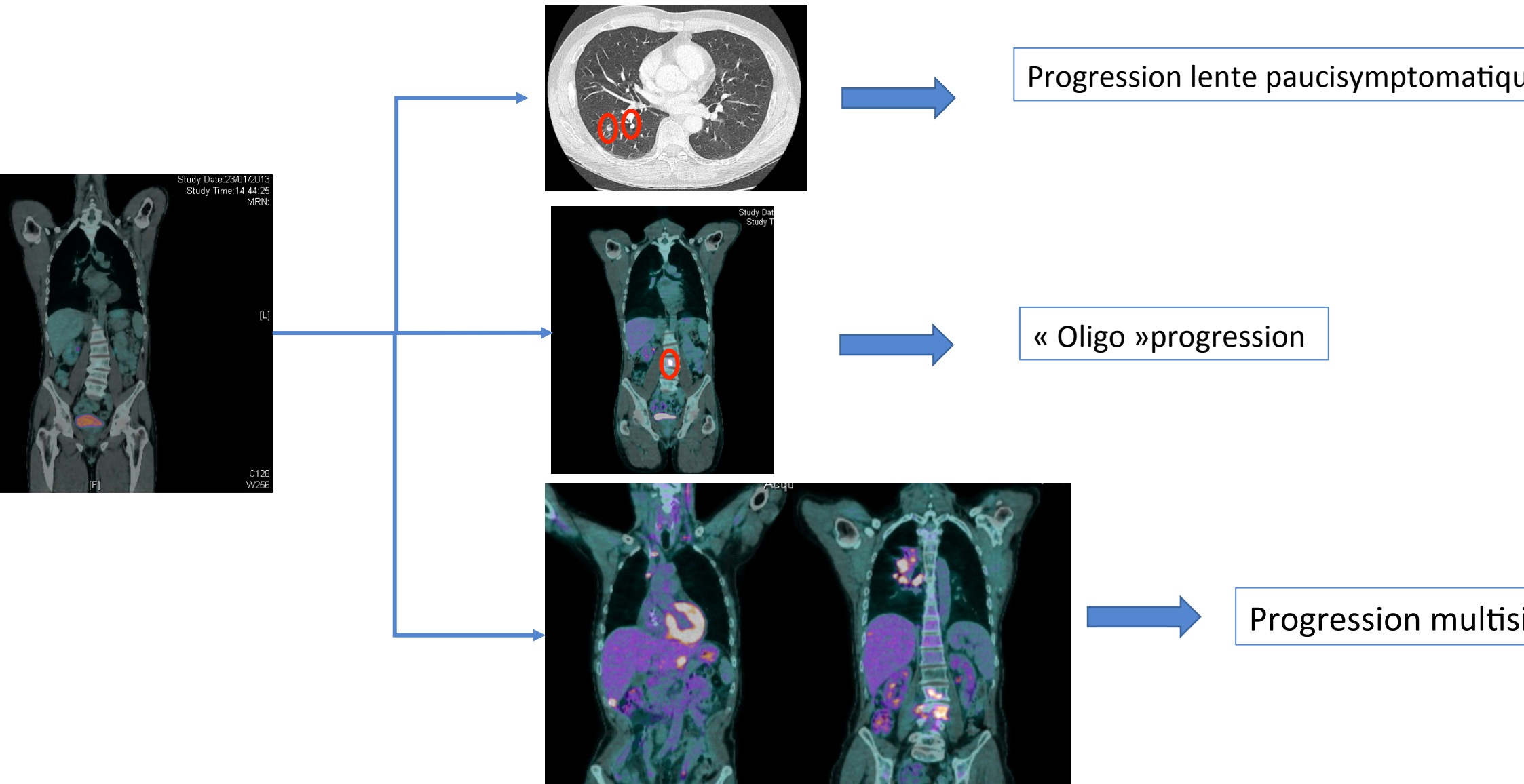
Activity	ITT Population				Treated Brain Metastases Present*				Brain Metastases Absent*			
	Crizotinib (n = 172)		Chemotherapy (n = 171)		Crizotinib (n = 39)		Chemotherapy (n = 40)		Crizotinib (n = 132)		Chemotherapy (n = 131)	
	Result	95% CI	Result	95% CI	Result	95% CI	Result	95% CI	Result	95% CI	Result	95% CI
ORR, %	74	67 to 81	45	37 to 53	77	61 to 89	28	15 to 44	74	66 to 82	50	42 to 59
Difference (95% CI)†	29 (20 to 39)				49 (30 to 69)				24 (13 to 35)			
P‡	< .001				< .001				< .001			
IC-DCR, %												
At 12 weeks	NA	NA	NA	NA	85	70 to 94	45	29 to 62	NA	NA	NA	NA
Difference (95% CI)†	NA		NA		40 (21 to 59)				NA		NA	
P‡					< .001							
At 24 weeks	NA	NA	NA	NA	56	40 to 72	25	13 to 41	NA	NA	NA	NA
Difference (95% CI)†	NA		NA		31 (11 to 52)				NA		NA	
P‡					.006							
Median PFS, months	10.9	8.3 to 13.9	7.0	6.8 to 8.2	9.0	6.8 to 15.0	4.0	1.5 to 6.8	11.1	8.3 to 14.0	7.2	6.9 to 8.3
HR (95% CI)	0.45 (0.35 to 0.60)				0.40 (0.23 to 0.69)				0.51 (0.38 to 0.69)			
P§	< .001				< .001				< .001			
Median IC-TTP, months	NR	NR	17.8	13.9 to NR	15.7	10.0 to NR	12.5	6.9 to 17.8	NR	NR	NR	NR
HR (95% CI)	0.60 (0.34 to 1.05)				0.45 (0.19 to 1.07)				0.69 (0.33 to 1.45)			
P	.069				.063				.323			
Survival probability, %												
At 12 months	84	77 to 89	79	71 to 84	81	62 to 91	64	46 to 78	84	76 to 89	83	75 to 89
At 18 months	69	60 to 76	67	58 to 75	60	37 to 77	64	46 to 78	70	60 to 78	68	58 to 77

***Gestion de la progression
sous crizotinib***

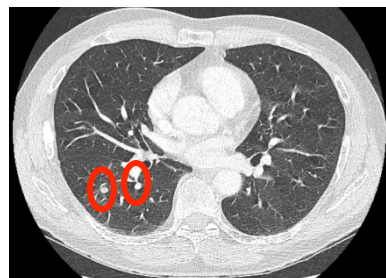
la progression



gestion de la progression



gestion de la progression ?



Progression lente paucisymptomatique

option thérapeutique

- poursuite du TKI au-delà de la progression RECI
 - surveillance rapprochée.
 - Cas sélectionnés.

Mise à jour
2017

Cancer bronchique
NON à petites cellules

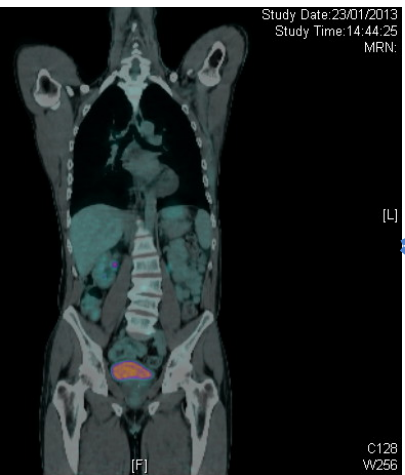
13^{ème}
édition



Référentiel en oncologie
Auvergne-Rhône-Alpes

www.rrc-ra.fr

gestion de la progression



« Oligo » progressi

« Oligo » progression

- Progression cérébrale isolée:

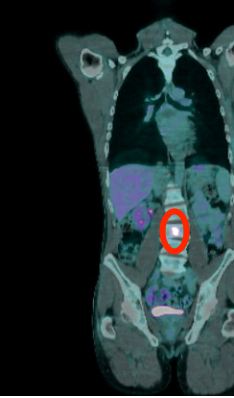
- avec contrôle de la maladie extra-cérébrale et bonne tolérance du TKI
- *Option thérapeutique:*
 - Traitement « local » (radiothérapie stéréotaxique ++, chirurgie): site de résistance
 - Maintien du CRZ sur les sites « toujours sensibles »
- Avenir: nouveaux iALK avec activité intra-cérébrale → meilleure alternative qu'une radiothérapie notamment pan-encéphalique ?

Cancer bronch
NON à petites c

13^{ème}
édition

Référentiel en onc
Auvergne-Rhône

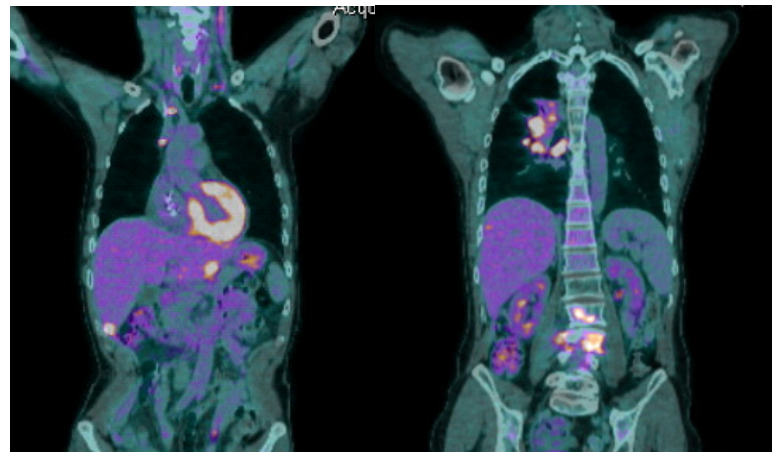
« Oligo » progression



- Progression extra-cérébrale isolée:

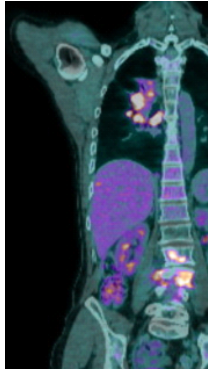
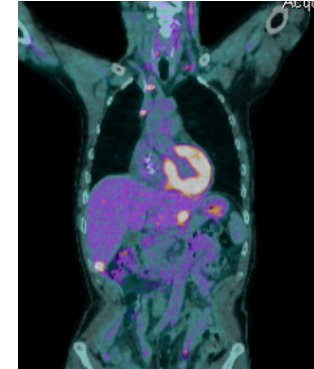
- Accessible à un traitement local: situation moins fréquente
- Discussion de RCP: option thérapeutique identique.
- Questions:
 - Accessibilité à la stéréotaxie extra-cérébrale?
 - Définition de « **oligoprogression** » : nombre de sites?
 - *Gan et al Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014:*
 - *Oligoprogression: ≤ 4 sites*
 - *Traitement local (RT stéréotaxique ++)* → *PFS 5,5 mois*
 - *Si 1-2 sites: PFS = 7 mois / si 3-4 sites → PFS 2 mois .*
 - iALK de nouvelle génération: solution? (surtout si progression > 2 sites?)

gestion de la progression



Progression multisite

Progression multisite Ceritinib



Population

- NADC avancés *ALK+* FISH (local ou central)
- PS 0–2
- En progression
- Pré-traités par crizotinib
- 1 ou 2 lignes de CT antérieure (doublet avec sel de platine)
- Lésion(s) mesurable(s)

Ceritinib 750 mg/j (N=115)

Randomisation 1:1

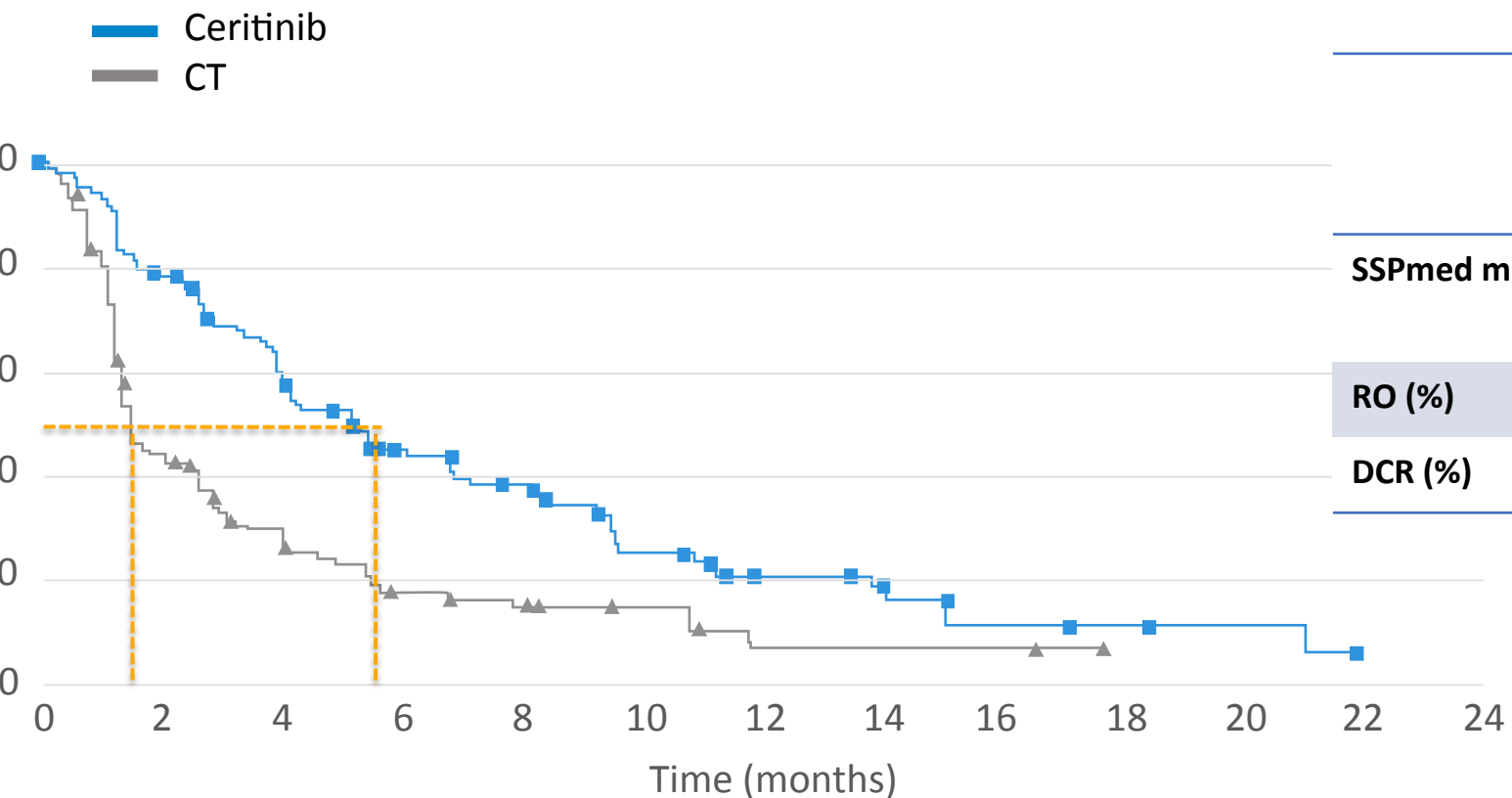
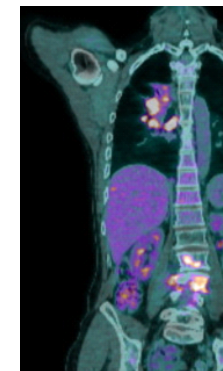
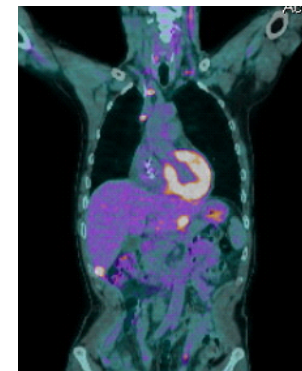
Chimiothérapie (N=116)
Pemetrexed 500 mg/m² (n=40)
ou
docetaxel 75 mg/m² (n=73)
/ 3 semaines

Cross-over
Progression confirmée

Stratification PS (0 vs. 1–2) et MC (oui/non) au diagnostic

**OP: SS
(CRI)**

Progression multisite Ceritinib



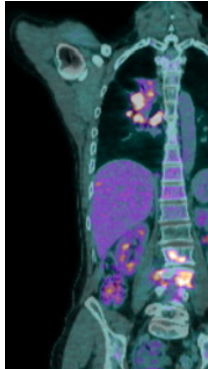
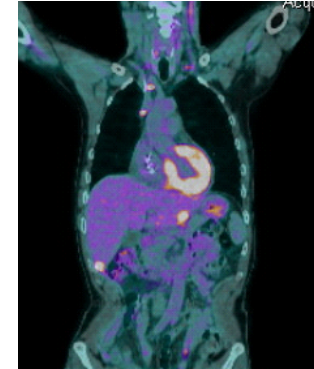
	Ceritinib 750 mg (N=115)	Chimio (N=116)	HR (95% CI)
SSPmed mois	5.4 (4.1-6.9)	1.6 (1.4-2.8)	0.49 (0.36- 0.67)
RO (%)	39	7	
DCR (%)	76	36	

Patients

115	87	68	40	31	18	12	9	4	3	2	1	0
116	45	26	12	9	6	2	2	2	0	0	0	0

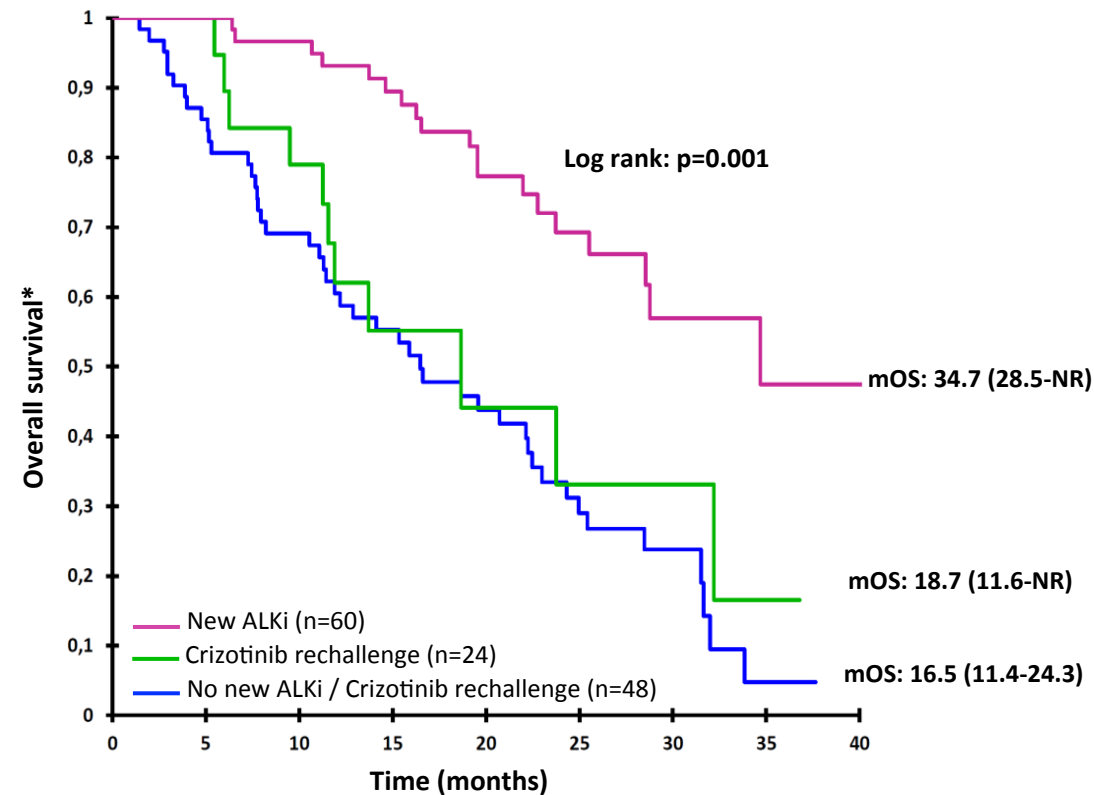
Progression multisite

Intérêt d'un iALK en cas de résistance au CRZ

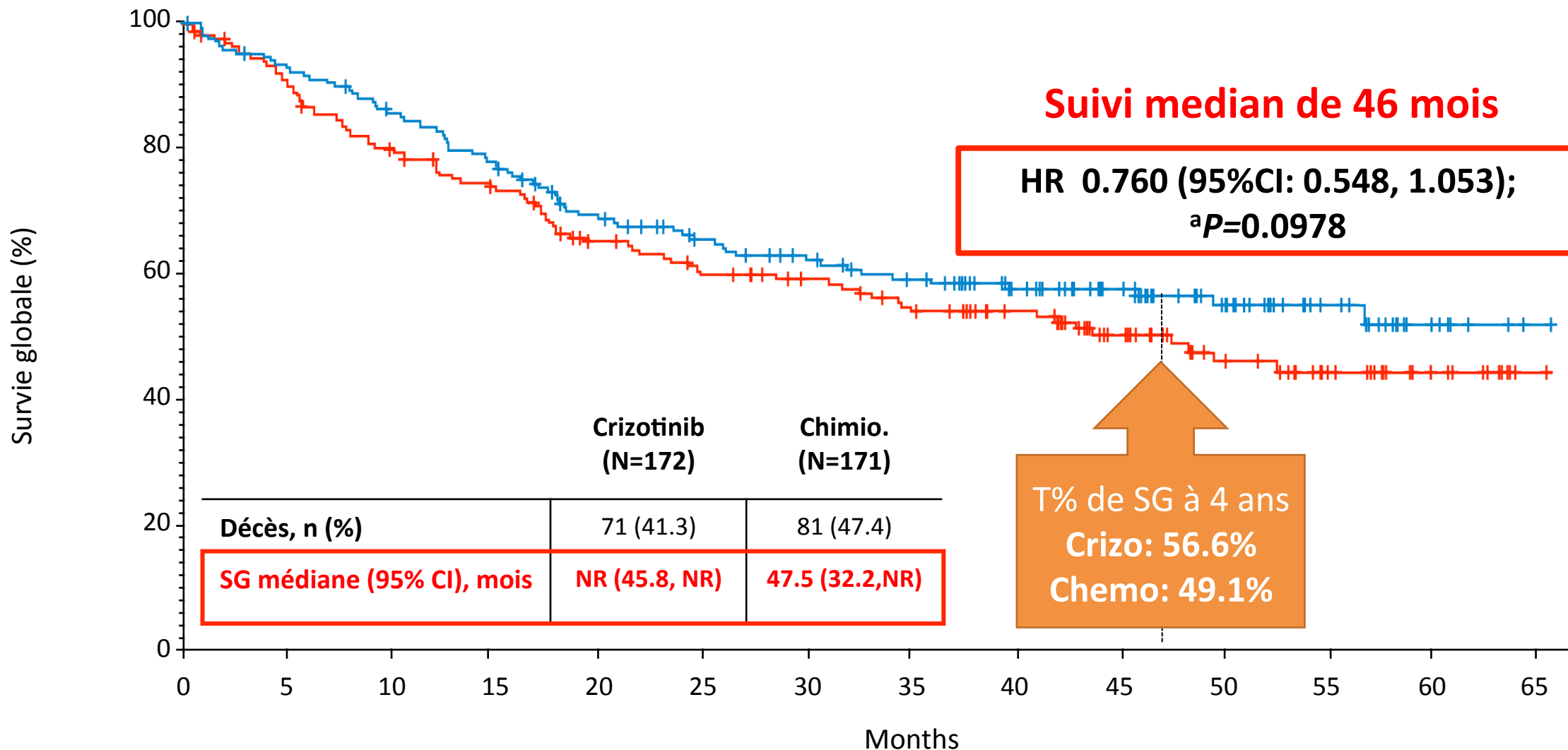


CLINALK

- Étude française, multicentrique
- Évaluation du CRZ pendant ATU et AMM en 2nde ligne
- Objectifs:
 - P: SG à partir de la mise en place du CRZ.
 - **S: efficacité des traitements post-CRZ**

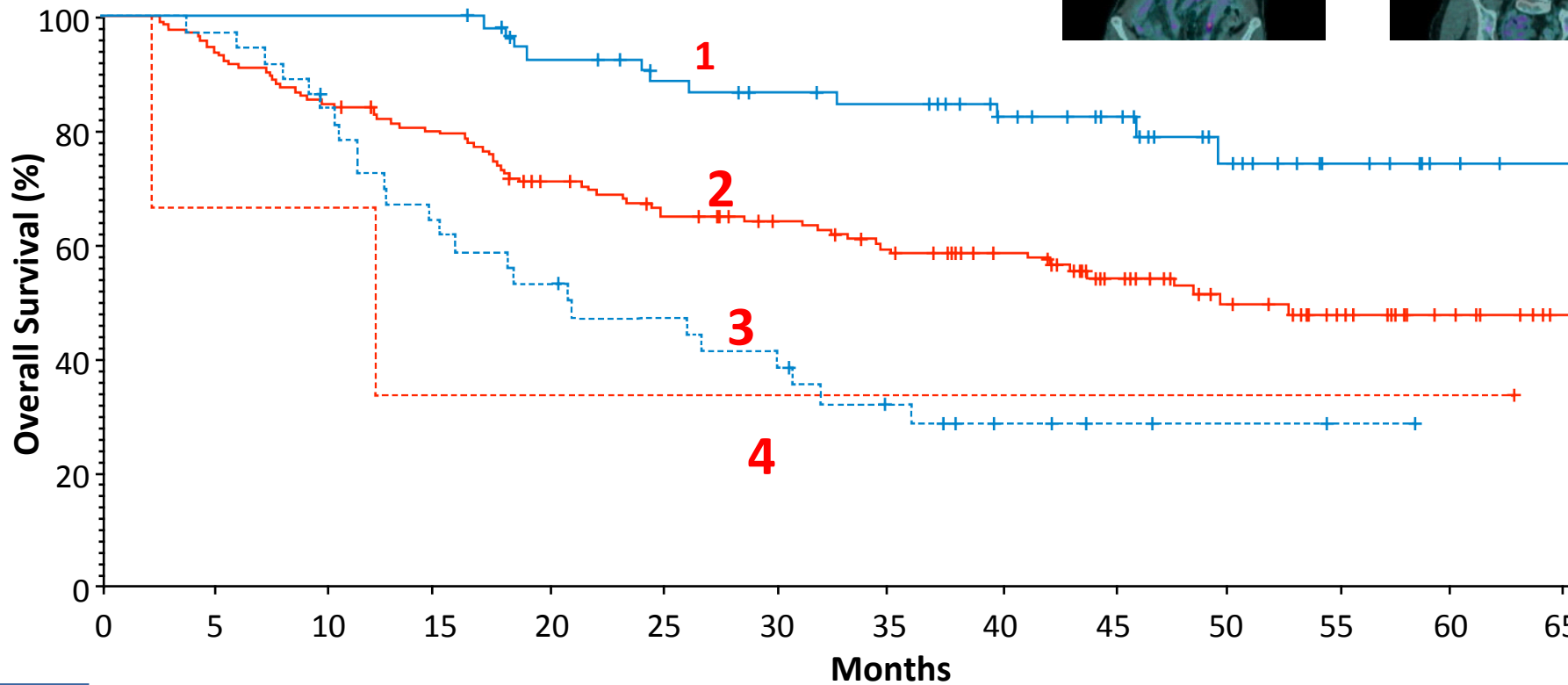
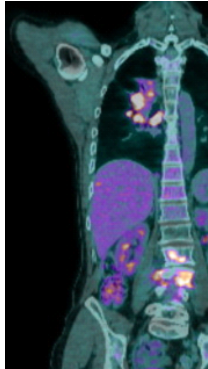
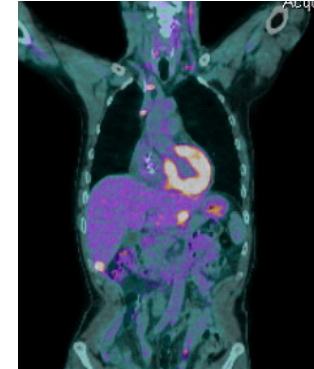


CRZ: données de survie globale



	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
Crizotinib	172	157	144	128	111	98	89	79	65	51	36	20	8	1
Chemotherapy	171	150	131	118	100	89	82	73	63	46	31	21	11	1

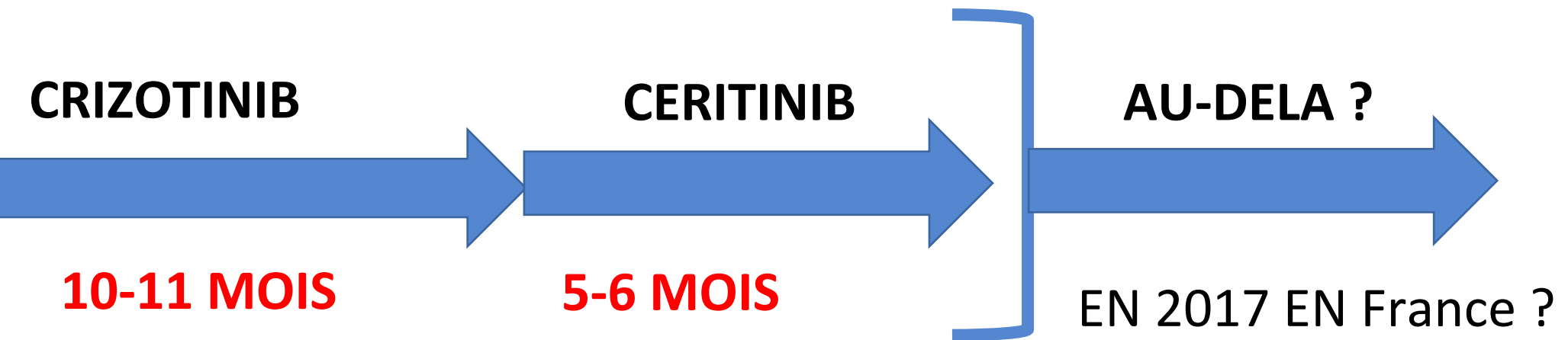
Progression multisite Intérêt d'un iALK en cas de résistance au CRZ



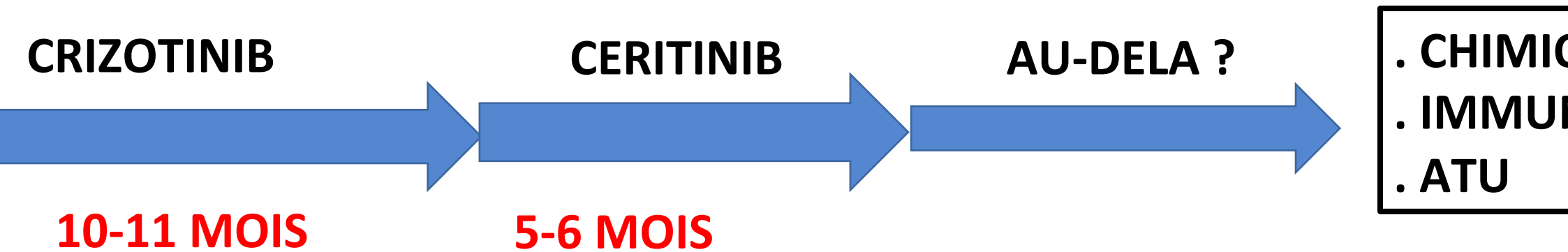
No. at risk

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
Crizotinib puis ALK TKI (1)	57	57	57	57	50	45	42	40	33	25	16	8	3	1
Crizotinib puis thérapie autre que ALK TKI (3)	37	36	30	22	19	16	13	9	5	3	2	1	0	0
Chimiothérapie puis ALK TKI	145	136	123	113	97	86	79	70	60	43	30	20	10	1
Chimiothérapie puis traitement autre que ALK TKI	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

Gestion de la progression post-CRZ



Gestion de la progression post-CRZ



Gestion de la progression: au-delà...

LA CHIMIOTHÉRAPIE à base de pemetrexed

	PROFILE 1014	ASCEND 4
Schéma	Induction platine-pemetrexed Pas de maintenance	Induction platine-pemetrexed RO ou SD: maintenance pemetrexed.
RO (%)	45%	27%
SSPmed (mois)	7	8

Gestion de la progression: au-delà...

IMMUNOTHÉRAPIE

- **Modèles précliniques:**

- induction de PDL1 par EML4-ALK
- Activation de la voie PD1-PDL1
- « Échappement immunitaire »

Ota et al. Clin Cancer Res

- **Expression de PDL1 par les patients ALK+ ?**

- Peu de données
- Données rétrospectives, faibles effectifs
- Cohorte de 19 patients ALK remaniés: évaluation de l'expression de PDL1 par IHC avant tout traitement
 - PDL1 \geq 5%: 47%
 - PDL1 \geq 50%: 26%

Gainor et al. Clin Cancer Res Septembre

Gestion de la progression: au-delà... IMMUNOTHÉRAPIE

Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial

ORIGINAL ARTICLE

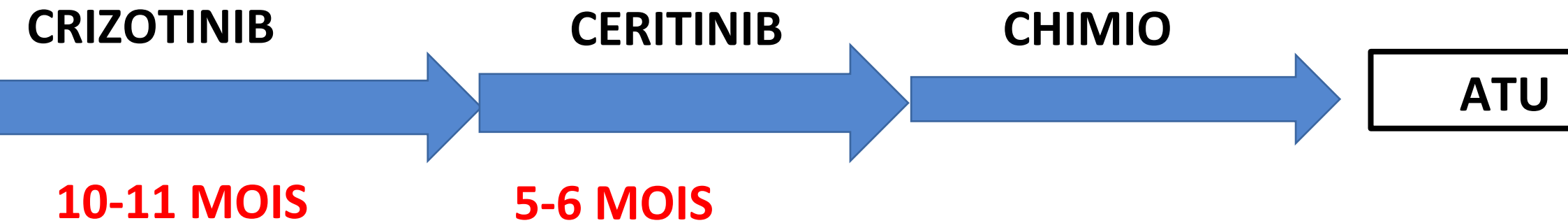
Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer

Ambrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (IMPOWER150): a randomised controlled trial



Rittmayer et al. Lancet 2017
Borghaei NEJM 2015
Herbst Lancet 2016

Gestion de la progression au-delà... TKI anti ALK en ATU



Gestion de la progression: au-delà...

TKI anti-ALK en ATU

	BRIGATINIB 180 mg/j (90 mg/j pdt 7 j)
Génération	Deuxième
Développement	Après crizotinib +/- CT
n	110
Réponse objective (%)	54
Réponse intra-cérébrale (%)	67
Principales toxicités G ≥ 3	HTA (6%). ↑ CPK (3%). Toxicité respiratoire à la posologie de 90 mg/j (6%)

Gestion de la progression: au-delà...

TKI anti-ALK en ATU

	BRIGATINIB 180 mg/j (90 mg/j pdt 7 j)	LORLATINIB		
Génération		troisième		
Développement		iALK + CT	3 iALK + C	
n		44	13	
Réponse objective (%)		25	31	
Réponse intra-cérébrale (%)	67	55	41	57
Principales toxicités G ≥ 3	HTA (6%). ↑ CPK (3%). Toxicité respiratoire à la posologie de 90 mg/j (6%)	Hypertriglycéridémie (17%), hypercholestérolémie (17%)		

- **ATU non-conditionnée à une rebiopsie**
- **Intérêt de celle-ci? Choix de la molécule?**

Mutations de résistance secondaires de ALK (2)

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

Aujourd'hui...

CERITINIB en L1

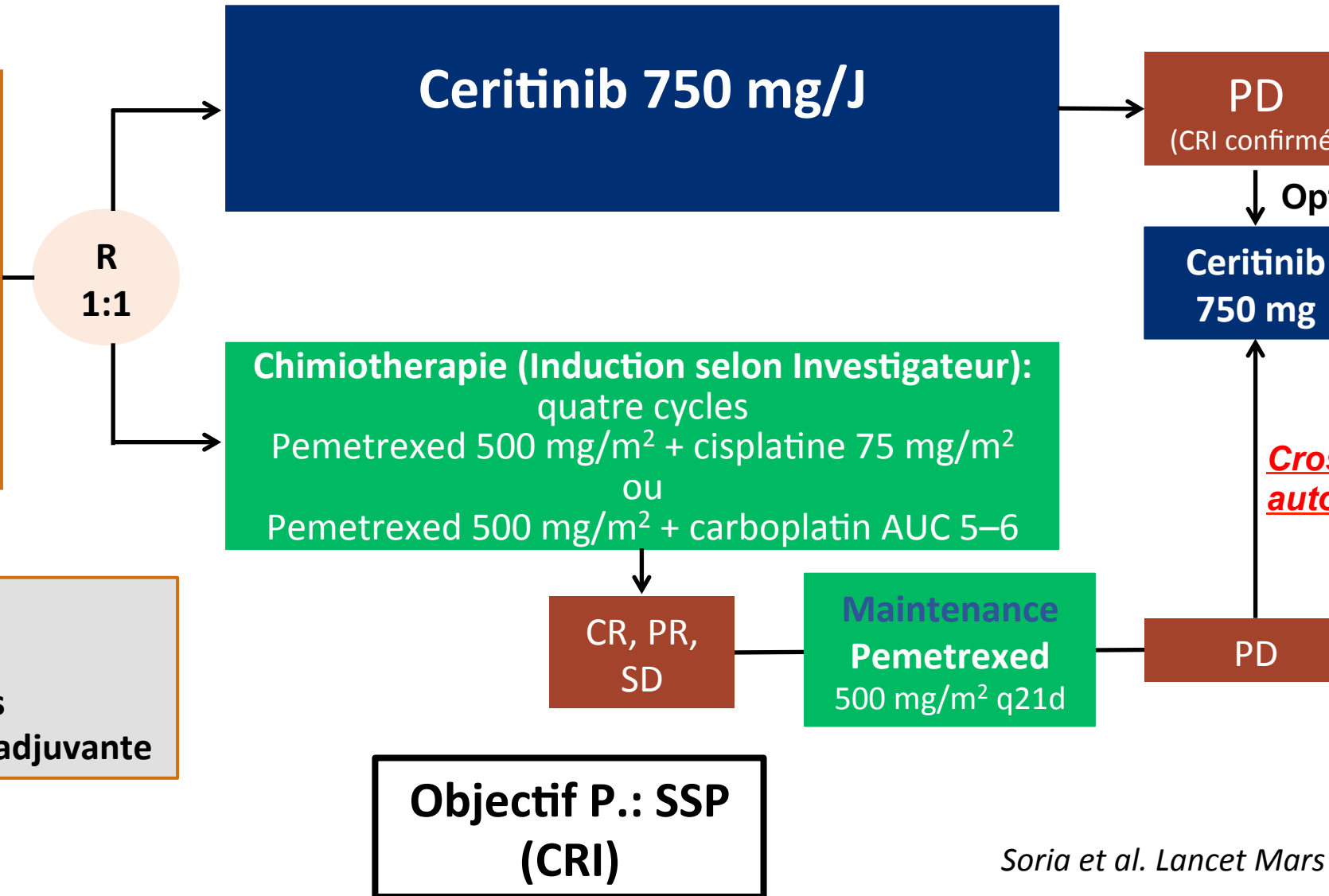
De son efficacité à ses limites

CERITINIB

de son efficacité...

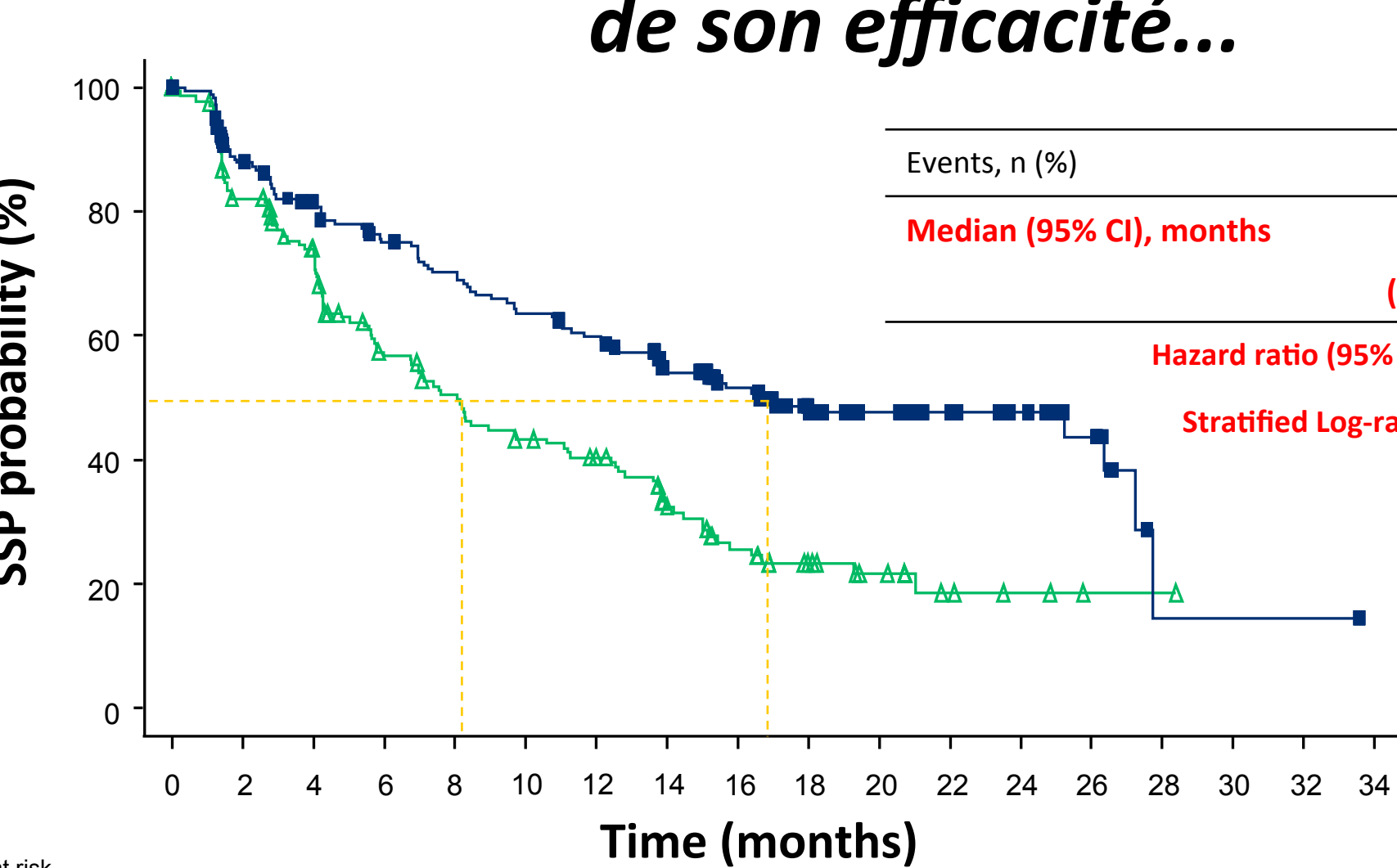
Inclusion:
APC Stade IIIB/IV ALK+
(Ventana **IHC** test centralisé)
non traités de chimiothérapie ou
anti-ALK
WHO PS 0-2
Métastases cérébrales
neurologiquement stables
(symptomatiques ou non),
traitées ou non.

Stratification:
PS
Métastases cérébrales
chimiothérapie néoadjuvante/adjuvante



CERITINIB

de son efficacité...

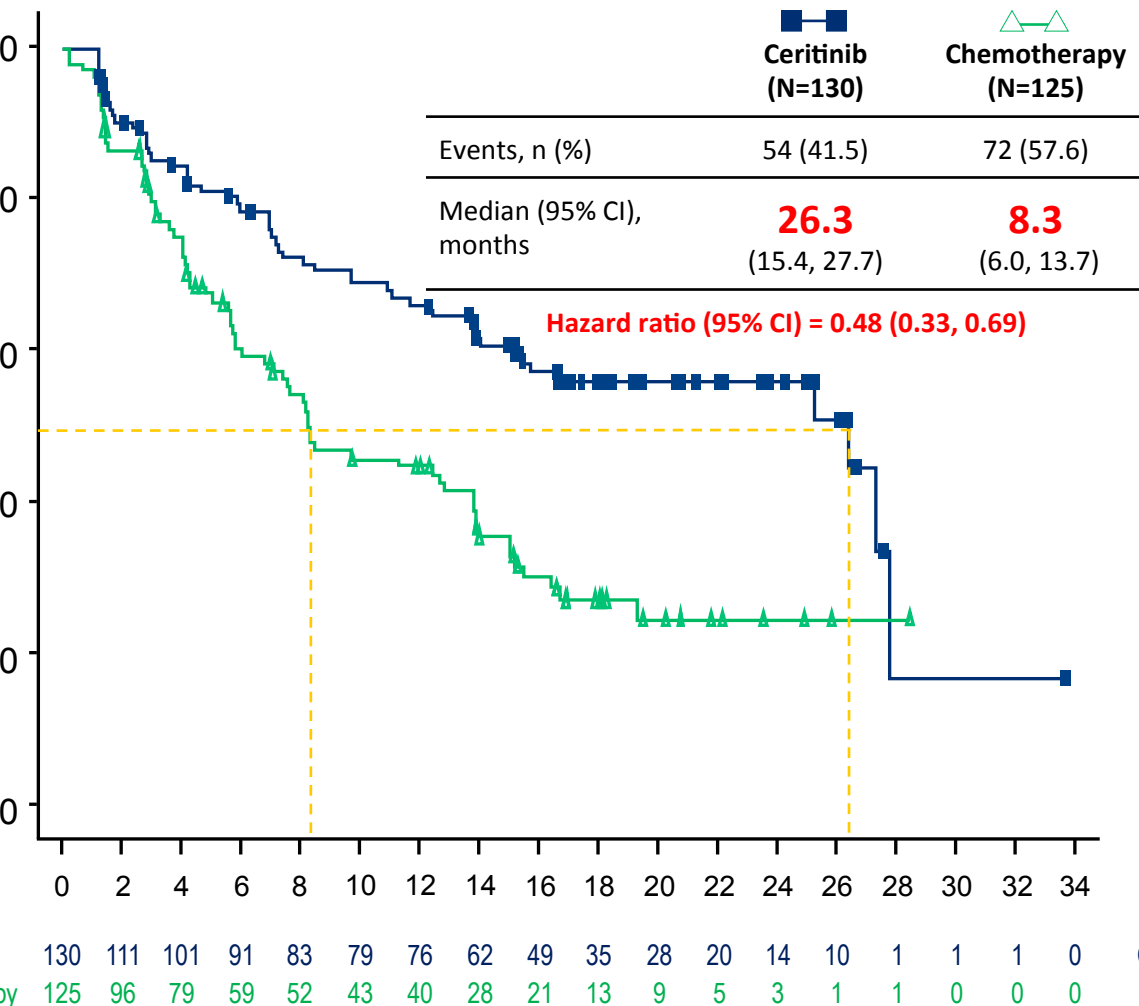


at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ceritinib	189	155	139	125	116	105	98	76	59	43	32	23	16	11	1	1	1	0
Chemotherapy	187	136	114	82	71	60	53	35	24	16	11	5	3	1	1	0	0	0

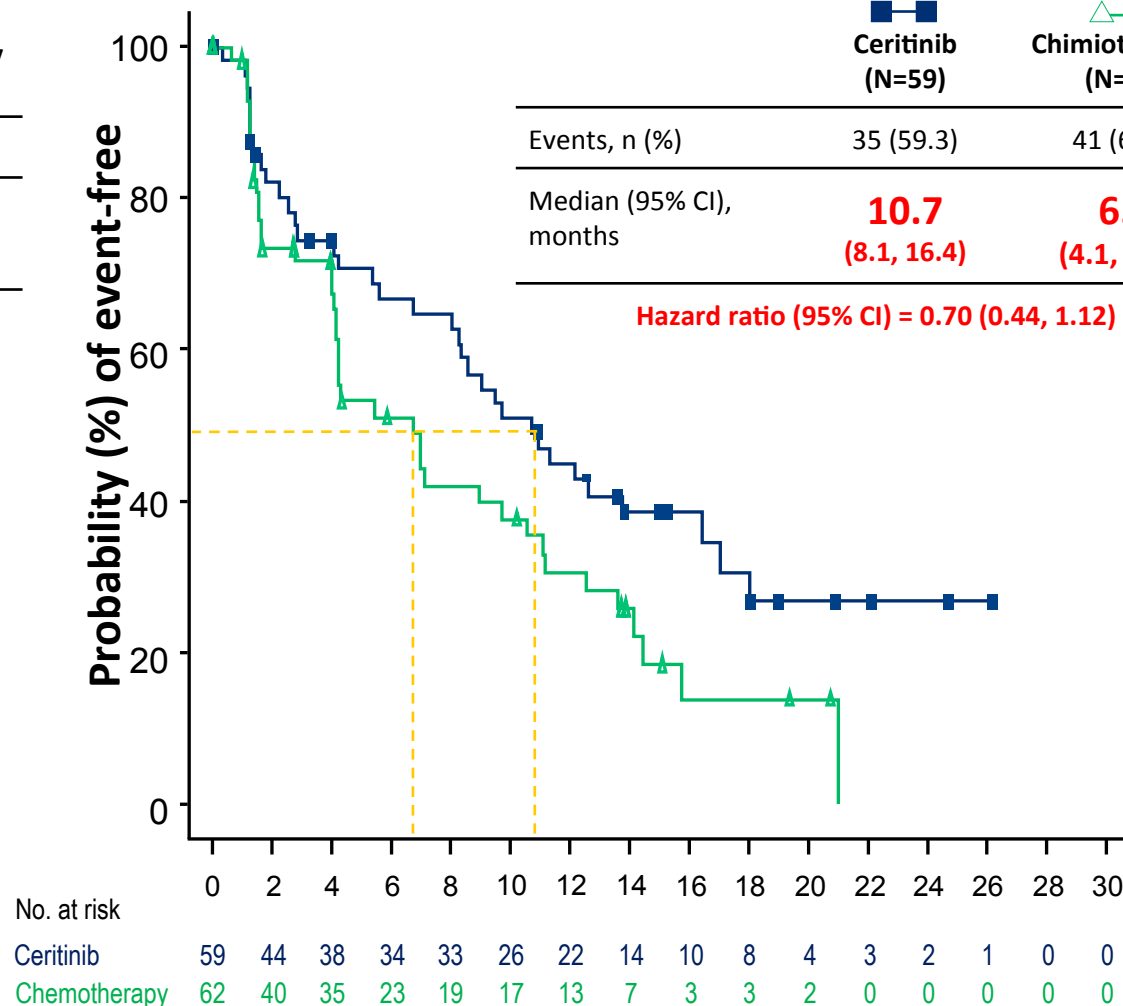
Soria et al. Lancet Mars

SSP (CRI) des patients sans et avec MC

Métastases cérébrales baseline: NON



Métastases cérébrales baseline: OUI



CERITINIB

... à ses limites

	Ceritinib (N=189)		Chemotherapy (N=175)	
Preferred term	All grades	Grade 3/4*	All grades	Grade 3/4*
Diarrhea	160 (84.7)	10 (5.3)	19 (10.9)	2 (1.1)
Nausea	130 (68.8)	5 (2.6)	97 (55.4)	9 (5.1)
Vomiting	125 (66.1)	10 (5.3)	63 (36.0)	10 (5.7)
ALT increased	114 (60.3)	58 (30.7)	38 (21.7)	5 (2.9)
AST increased	100 (52.9)	32 (16.9)	34 (19.4)	3 (1.7)

EI à l'origine de réduction de dose ou interruption de TRT + fréquents sous ceritinib:

80% des 189 pt sous ceri

45% des 175 pt sous CT

Réductions de dose et interruptions de TRT dues à la toxicité gastro-intestinale et les perturbations du BH ++

Toxicité GI à l'origine d'adaptation de dose:

28% des patients sous ceritinib

2% d'arrêt de TRT

Soria et al. Lancet Mars

CRZ vs CERI en L1

efficacité

	CRIZOTINIB	CERITINIB
Phase	III	III
n patients	170	189
Comparateur	Platine-Pemetrexed (induction)	Platine-Pemetrexed (induction +/- maintenance)
SSP _{mois} (HR. p)	10,9 (0,45. p<0,001)	16,6 (0,55. p<0,001)
SSP _{mois} MC +	9	10
SSP _{mois} MC -	11	26,3
RO%	74	72,5

CRZ vs CERI en L1

efficacité

	CRIZOTINIB	CERITINIB
Phase	III	III
n patients	170	189
Comparateur	Platine-Pemetrexed (induction)	Platine-Pemetrexed (induction +/- maintenance)
SSP_{mois} (HR. p)	10,9 (0,45. p<0,001)	16,6 (0,55. p<0,001)
SSP mois MC +	9	10
SSP mois MC -	11	26,3
RO%	74	72,5

CRZ vs CERI en L1

efficacité

	CRIZOTINIB	CERITINIB
Phase	III	III
n patients	170	189
Comparateur	Platine-Pemetrexed (induction)	Platine-Pemetrexed (induction +/- maintenance)
SSP _{mois} (HR. p)	10,9 (0,45. p<0,001)	16,6 (0,55. p<0,001)
SSP mois MC +	9	10
SSP mois MC -	11	26,3
RO%	74	72,5

CRZ vs CERI en L1 *tolérance*

CRIZOTINIB phase 3

Adverse Event	Crizotinib (N=171)	
	Any Grade	Grade 3 or 4 number
Higher frequency in crizotinib group		
Vision disorder‡	122 (71)	1 (1)
Diarrhea	105 (61)	4 (2)
Edema§	83 (49)	1 (1)
Vomiting	78 (46)	3 (2)
Constipation	74 (43)	3 (2)
Elevated aminotransferases§	61 (36)	24 (14)
Upper respiratory infection§	55 (32)	0
Abdominal pain§	45 (26)	0
Dysgeusia	45 (26)	0
Headache	37 (22)	2 (1)
Pyrexia	32 (19)	0
Dizziness§	31 (18)	0
Pain in extremity	27 (16)	0

CERITINIB phase 3

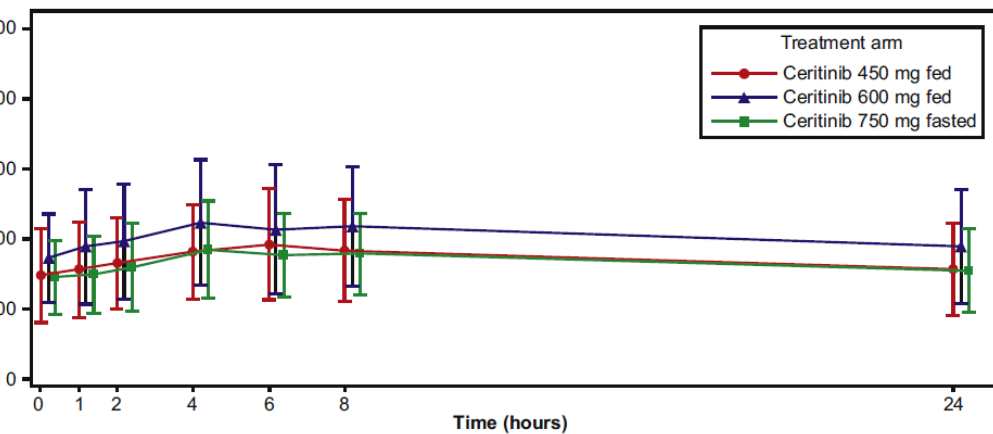
	Ceritinib (N=189)	
	All grades	Grade 3/4
Diarrhea	160 (84.7)	10 (5.3)
Nausea	130 (68.8)	5 (2.6)
Vomiting	125 (66.1)	10 (5.3)
ALT increased	114 (60.3)	58 (30.7)
AST increased	100 (52.9)	32 (16.9)
GGT increased	70 (37.0)	54 (28.6)
Decreased appetite	64 (33.9)	2 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	55 (29.1)	14 (7.4)
Fatigue	55 (29.1)	8 (4.2)
Abdominal Pain	47 (24.9)	4 (2.1)
Cough	46 (24.3)	0
Weight Decreased	45 (23.8)	7 (3.7)
Blood creatinine increased	42 (22.2)	4 (2.1)
Abdominal pain upper	39 (20.6)	3 (1.6)
Non-cardiac chest pain	38 (20.1)	2 (1.1)
Constipation	36 (19.0)	0
Asthenia	33 (17.5)	5 (2.6)
Dyspnea	29 (15.3)	4 (2.1)
Anaemia	28 (14.8)	4 (2.1)
Neutropenia	9 (4.8)	1 (0.5)

Solomon et al. NEJM décembre 2015

Soria et al. Lancet mars 2015

CRZ vs CERI en L1 tolérance

ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (*ALK*)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)



Steady-state pharmacokinetics on cycle 2 day 1 (pharmacokinetics analysis set-steady state [n = 97]).

Table 4. AEs Reported in 20.0% or More of Patients (with All-Grade AEs in Either Group) (Safety Set [N = 135])

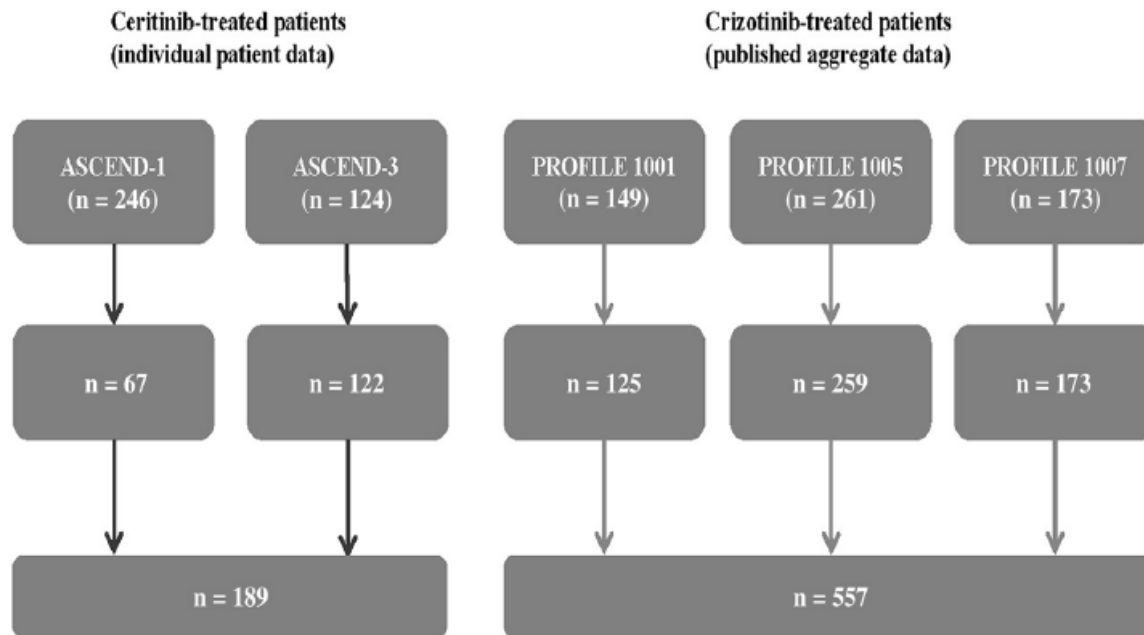
AE by Preferred Term, n (%)	Ceritinib, 450 mg, Fed (n = 44)		Ceritinib, 600 mg, Fed (n = 46)		Ceritinib, 750 mg Fasted (n = 45)
	All Grades, n (%)	Grade 3 or 4, n (%)	All Grades, n (%)	Grade 3 or 4, n (%)	All Grades, n (%)
Diarrhea	21 (47.7)	0	28 (60.9)	0	29 (64.4)
Nausea	20 (45.5)	0	23 (50.0)	3 (6.5)	28 (62.2)
Vomiting	10 (22.7)	0	19 (41.3)	0	19 (42.2)
Abdominal pain	10 (22.7)	0	15 (32.6)	0	14 (31.1)
GGT level increased	11 (25.0)	8 (18.2)	12 (26.1)	9 (19.6)	12 (26.7)
ALT level increased	12 (27.3)	5 (11.4)	13 (28.3)	9 (19.6)	7 (15.6)
Decreased appetite	12 (27.3)	0	10 (21.7)	1 (2.2)	10 (22.2)
AST level increased	11 (25.0)	1 (2.3)	12 (26.1)	4 (8.7)	7 (15.6)
Weight decreased	9 (20.5)	0	11 (23.9)	1 (2.2)	9 (20.0)
Fatigue	5 (11.4)	0	5 (10.9)	0	12 (26.7)

AE, adverse event; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase, GGT, gamma-glutamyltransferase.

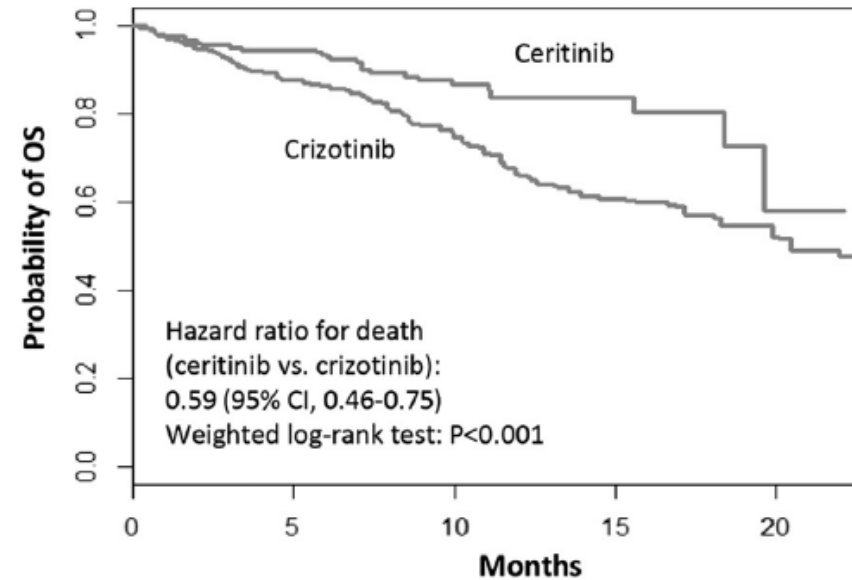
médiane de suivi de 4,1 mois

Cho B.C. JTO sept 2017

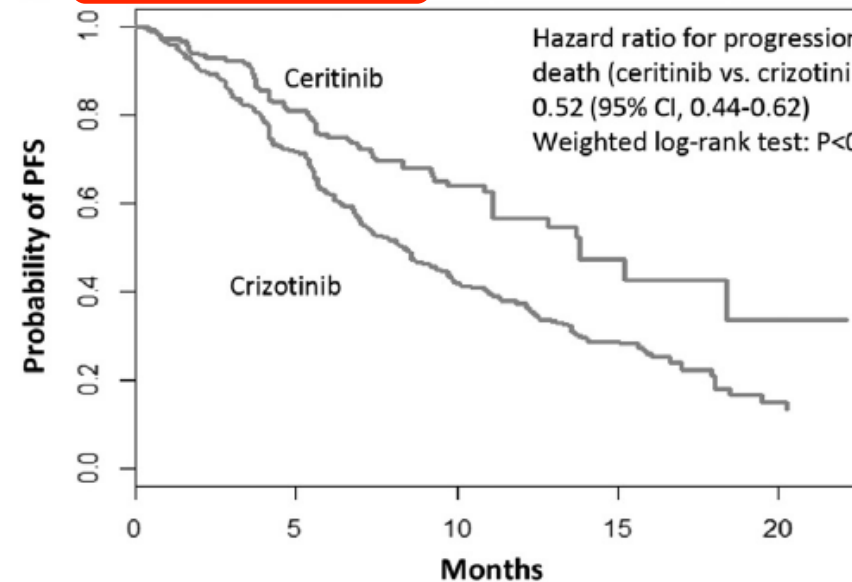
CRZ vs CERI en L1



A Overall Survival



B Progression-free Survival



demain: la première ligne

ALECTINIB

Demain: ALECTINIB...

Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial

Hida et al. Lancet Juillet 201

Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer

Peters et al. NEJM Juin 201

ALEX

- Stade IIIB/IV
- CBNPC IHC ALK+
- ECOG PS 0-2
- Métastases cérébrales asymptomatiques (traitées ou non)

R
1:1

Alectinib 600 mg x 2/j
(n = 152)

Crizotinib 250 mg x 2/j
(n = 151)

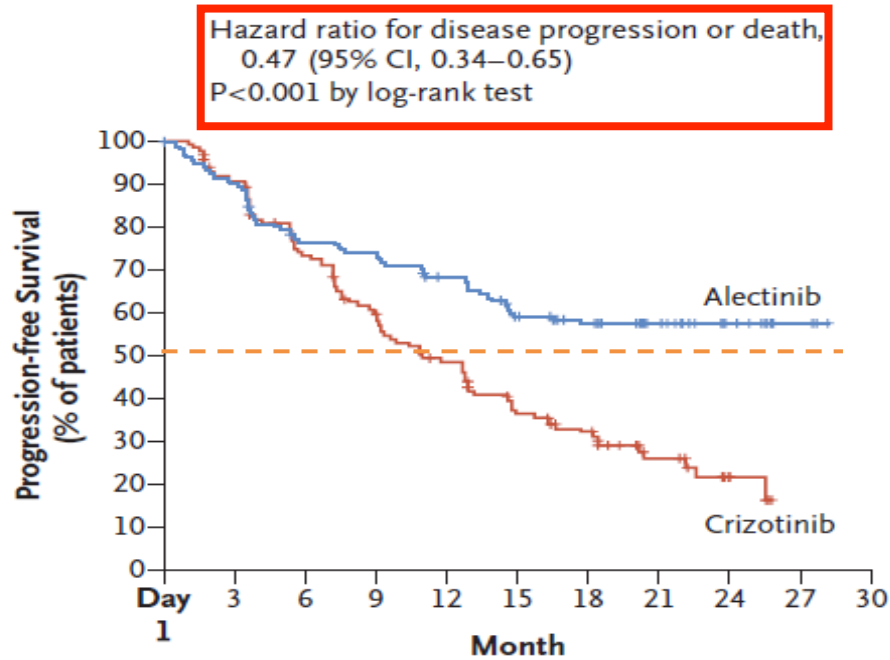
- Stratification
 - PS (0/1 versus 2)
 - Patients asiatiques versus autres
 - Métastases cérébrales

Critères de jugement

- **Principal**
 - SSP (invest.)
- **Secondaires**
 - **SSP (CRI)**
 - SSP cérébrale
 - SG
 - Réponse
 - QdV
 - Tolérance

ALEX

A Progression-free Survival



No. at Risk	Day 1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Alectinib	152	135	113	109	97	81	67	35	15	3	
Crizotinib	151	132	104	84	65	46	35	16	5		

B Subgroup Analysis

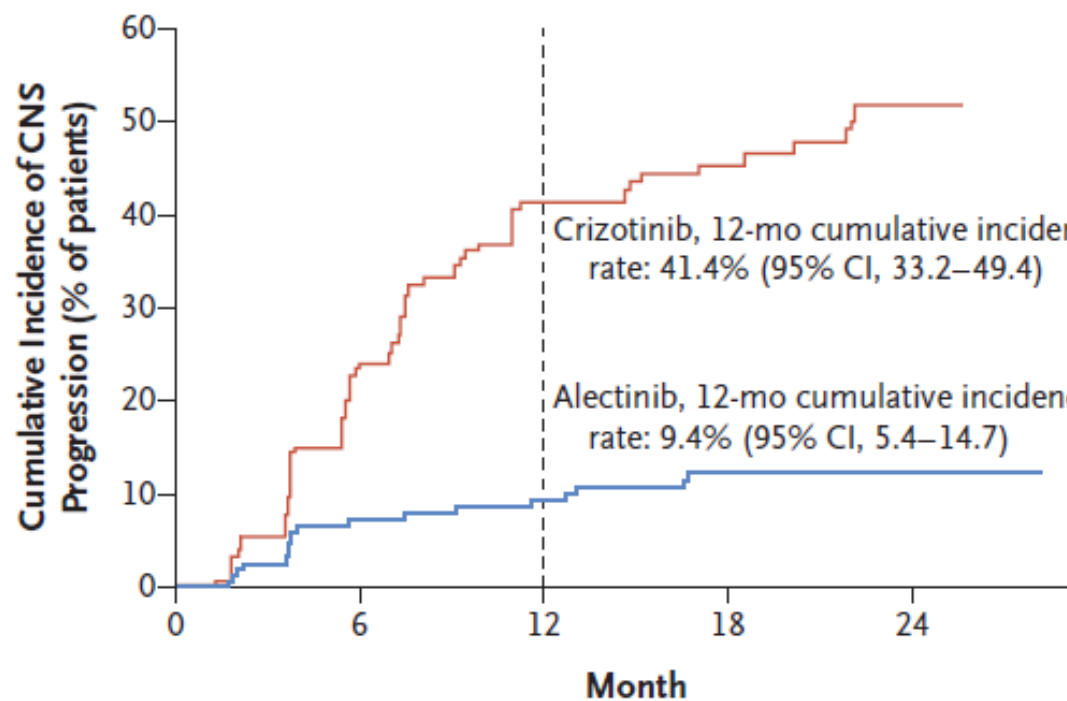
Subgroup	No. of Events/ No. of Patients	Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
Overall	164/303	0.48 (0.35–0.66)
Age		
<65 yr	125/233	0.48 (0.34–0.70)
≥65 yr	39/70	0.45 (0.24–0.87)
Sex		
Female	91/171	0.39 (0.25–0.60)
Male	73/132	0.61 (0.38–0.98)
Race		
Asian	72/138	0.46 (0.28–0.75)
Non-Asian	92/165	0.49 (0.32–0.75)
Smoking status		
Active smoker	12/17	1.16 (0.35–3.90)
Nonsmoker	103/190	0.44 (0.29–0.66)
Former smoker	49/96	0.42 (0.23–0.77)
ECOG performance status		
0	44/97	0.40 (0.21–0.77)
1	105/186	0.48 (0.32–0.71)
2	15/20	0.74 (0.25–2.15)
CNS metastases at baseline		
Yes	78/122	0.40 (0.25–0.64)
No	86/181	0.51 (0.33–0.80)
Previous brain radiation		
Yes	26/47	0.33 (0.14–0.74)
No	138/256	0.52 (0.36–0.73)

0.1 1.0 10.0
← Alectinib Better Crizotinib Better →

ALEX

	ALECTINIB	CRIZOTINIB
T		
	152	151
D (%)	82,9	75,5
DRméd (mois)	NA	11,1
IC mesurables		
D (%)	81	50
DRméd (mois)	17	5,5
IC mesurables et non-mesurables		
D (%)	59	26
DRméd (mois)	NA	3,7

C Cumulative Incidence of CNS Progression



Peters et al. NEJM Juin 201

Demain: la première ligne ?

« Efficacité »

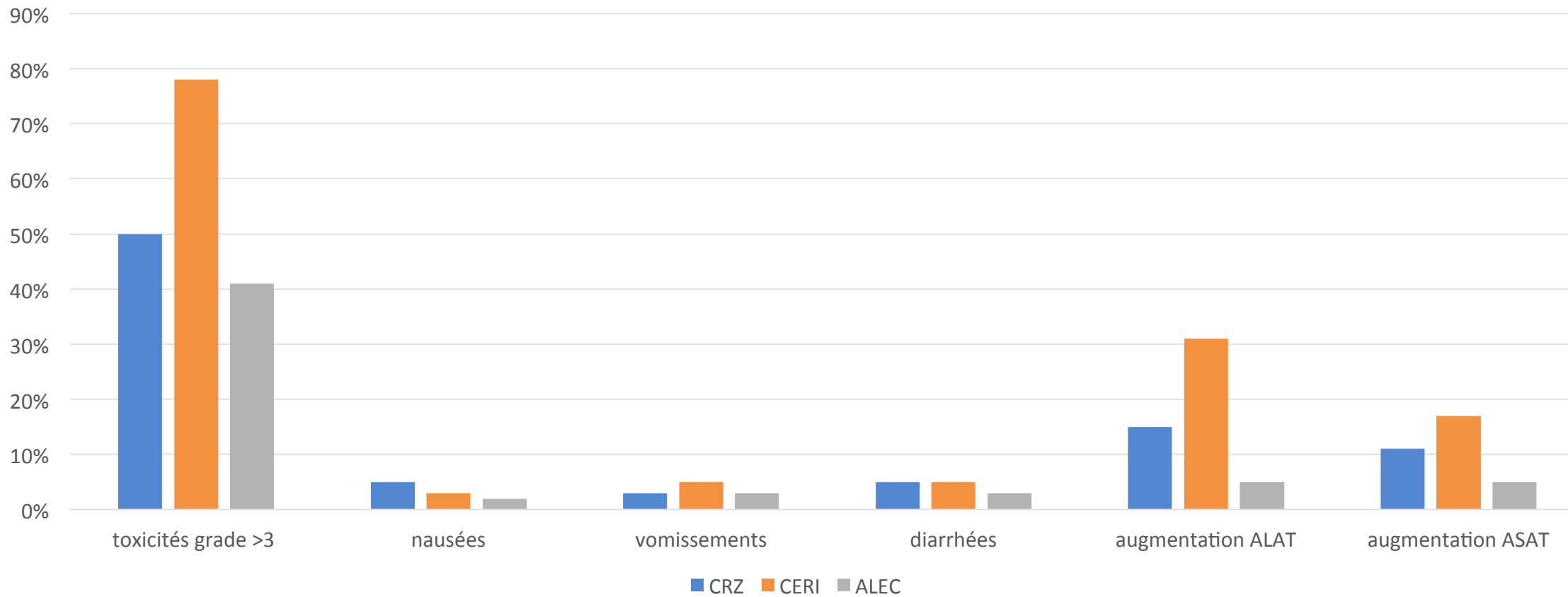
	CRIZOTINIB (ALEX)	CERITINIB (ASCEND 4)	ALECTINIB (ALEX)
Comparateur	Alectinib	Chimiothérapie (platine-alimta)	Crizotinib
n	151	189	152
SSP méd (mois)	11	16,6	25,7 (CRI)
RO (%)	75	72,5	83
SSP méd (mois): MC +	7,4	10,7	NA > 27
SSP méd (mois): MC -	14,8	26,3	NA > 27
RO intracérébrale (%)	50	72,7	81

Peters et al. NEJM Juin 2017
Soria et al. Lancet Mars 2017

Demain: la première ligne ?

« tolérance »

Principales toxicités CRZ/CERI/ALEC



Demain: la première ligne ?

- Données d'efficacité et profil de toxicité pourraient conduire à privilégier ALECTINIB. Mais difficile de conclure formellement en l'absence de données de SG...
- Plusieurs questions de stratégie :
 - Fait-on mieux avec alectinib d'emblée ou crizotinib puis alectinib ?
 - Quel iALK à progression sous alectinib ou sous ceritinib ?
 - Quelle place pour les nouveaux iALK (brigatinib, Lorlatinib) ?

demain: au-delà de la première ligne avec TKI de deuxième génération

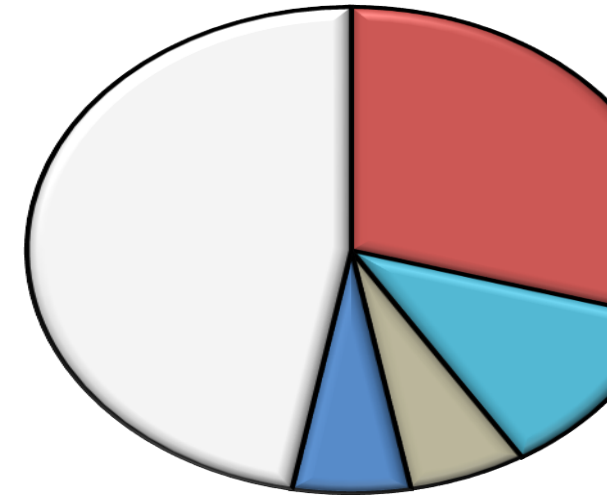
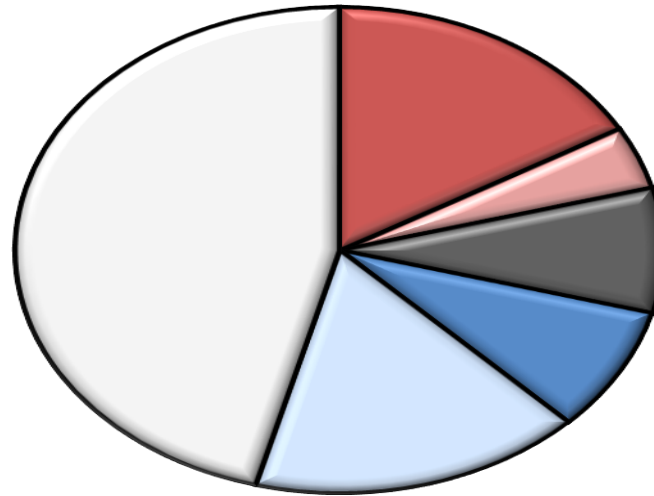
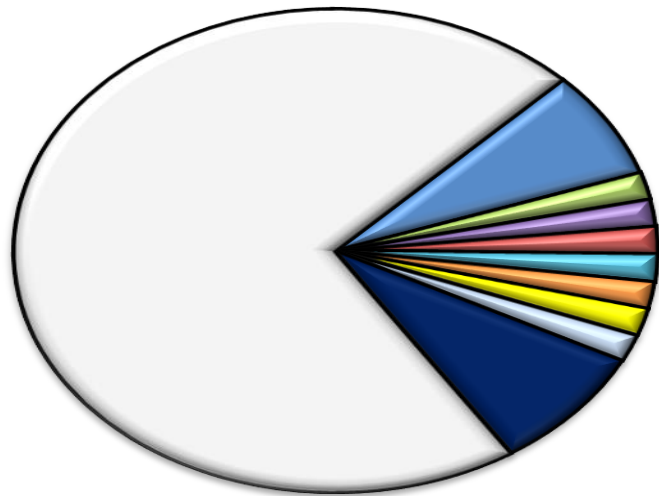
- Rôle central de la **REBIOPSIE** pour:
 - Essayer de mettre en évidence le mécanisme de résistance.
 - Adapter le traitement en fonction.
- Pour l'instant peu utilisée en France sauf en cas d'essai clinique.
- Article de Gainor paru en 2016...

83 patients ALK+: 103 biopsies à résistance

Crizotinib-Resistant Specimens
N=55

B) Ceritinib-Resistant Specimens
N=24

C) Alectinib-Resistant Specimens
N=17



- L1196M
- G1269A
- C1156Y
- I1171T/N/S
- ALK WT

- G1202R
- G1202del
- F1174C/L
- V1180L

- S1206Y
- E1210K
- ≥2 ALK mutations^a
- ALK amplification^b

Mutations de résistance secondaires de ALK (2)

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

CONCLUSION

- Gestion des ALK: sujet le plus excitant de l'oncosphère thoracique!
- Actuellement, stratégie séquentielle sans recommandation de « guidage »
- Avenir:
 - Anti-ALK de deuxième génération en première ligne (probablement)
 - Retarde la progression
 - De nouveaux profils de mutation...
 - ADNtc...