

# CBNPC avec translocation ALK, ROS1

**Pr Denis MORO-SIBILOT**

Unité d'Oncologie thoracique , Clinique de pneumologie  
Pôle Thorax et Vaisseaux



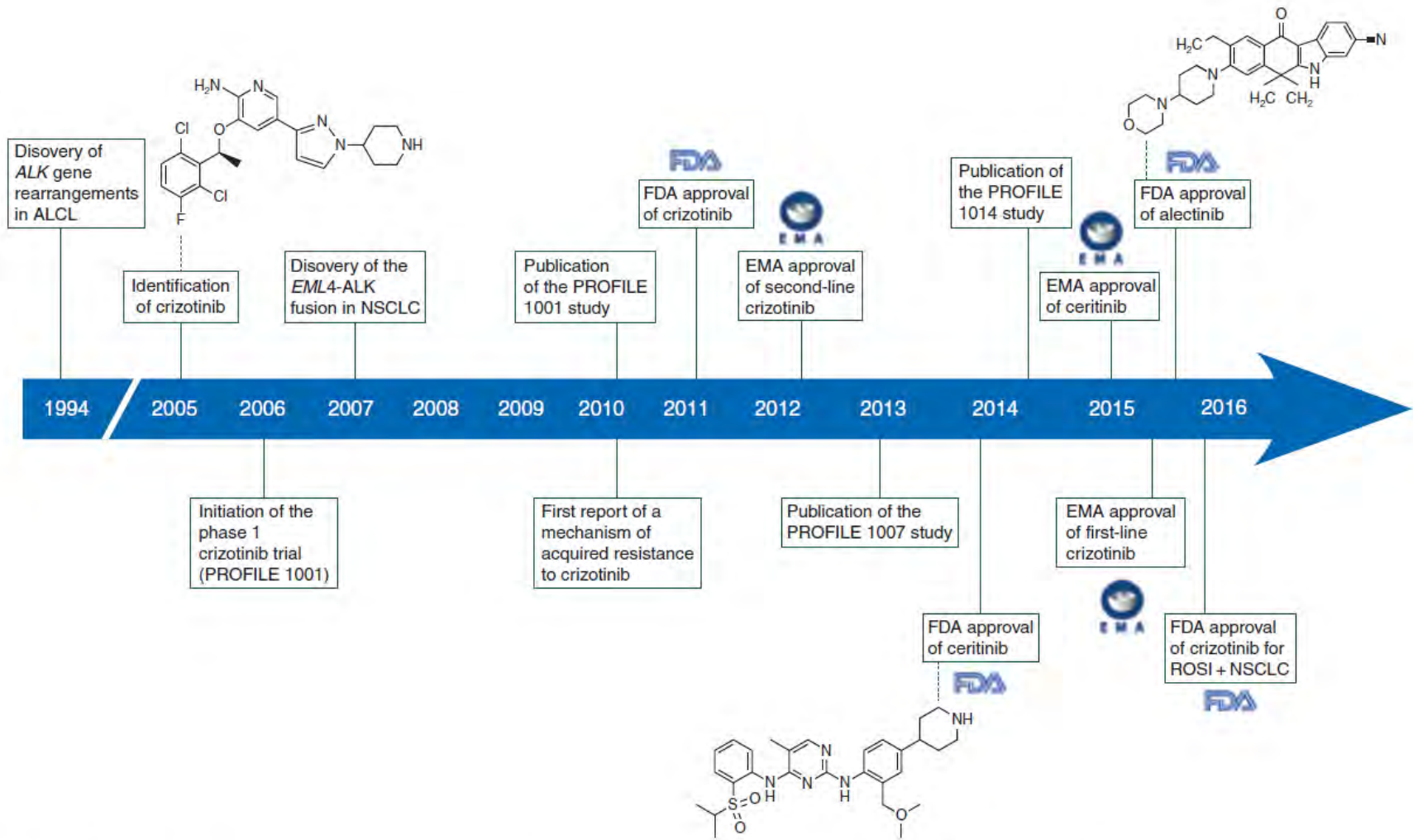
Centre Hospitalier Universitaire  
Grenoble Alpes

CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 9  
04 75 75 76 76 - [www.chu-grenoble.fr](http://www.chu-grenoble.fr)

## **Liens d'intérêt**

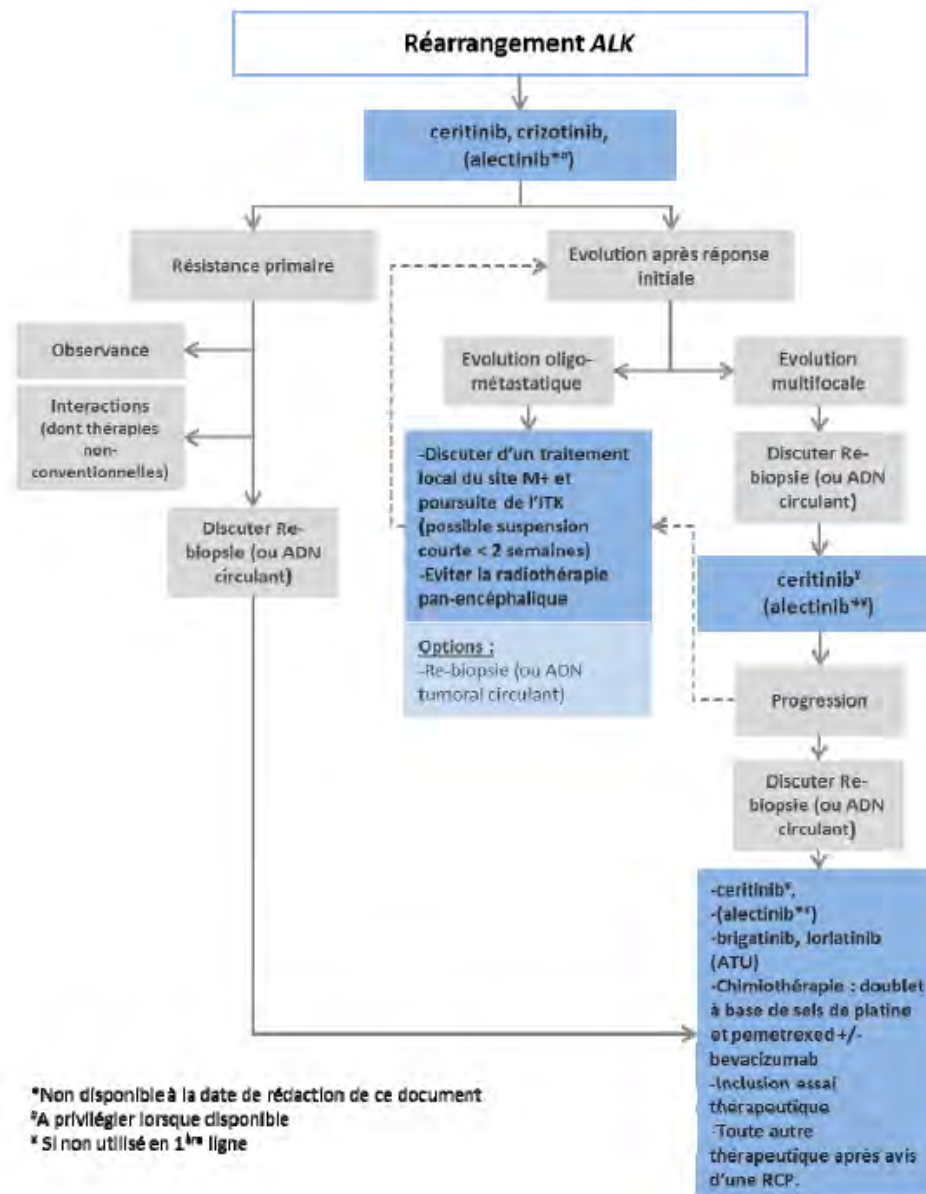
**Advisory Board:** Pfizer, Novartis, Lilly  
Boehringer, Astra Zeneca, Amgen, BMS, MSD, Roche,  
Abbvie, Takeda

**Contracted/Support Research Grant :** Roche, BMS,  
Astra-Zeneca



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

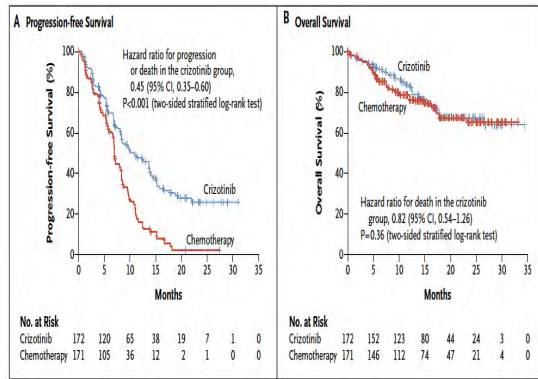
# Algorithme de prise en charge du CBNPC ALK+ Référentiel AURA (Nov. 2017 – 14<sup>ème</sup> édition)



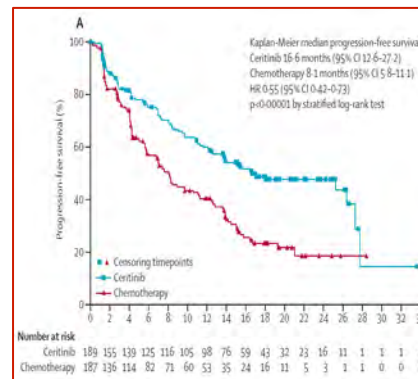
# Quel ITK de première ligne ?

Caractéristique	Objectifs
Potentiel d'inhibition de la kinase ALK	Taux de réponse, profondeur de la réponse
Sélectivité (impact sur d'autres kinases)	Profil de tolérance
Profil de tolérance, toxicités de grade $\geq 2$	Durée d'administration, conservation de la dose optimale
% pénétration CNS Substrats des protéines d'efflux (P-gp ...) ?	Traitement des métas cérébrales d'emblée émergence de métastases SNC
Spectre de résistance	Traiter la résistance?
Activity contre les mutations de résistance	Prévenir/retarder l'émergence de la résistance acquise ➔ durée de réponse et PFS

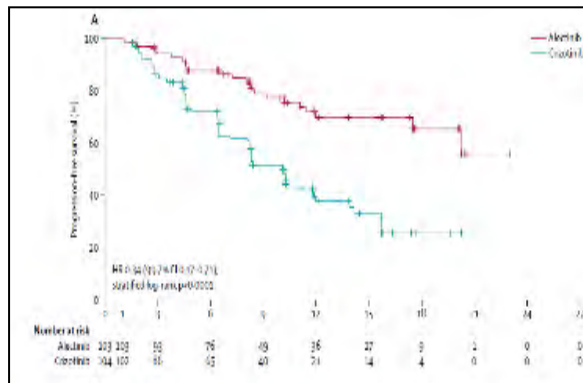
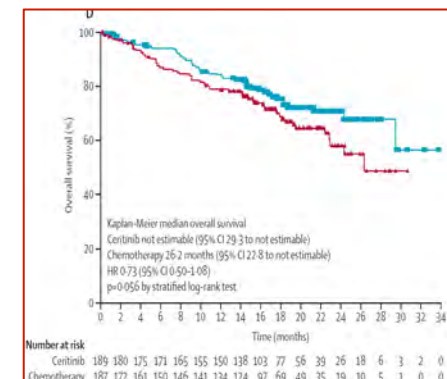
# Quel ITK de première ligne ? Début 2018



Profile 1014  
crizotinib vs alectinib

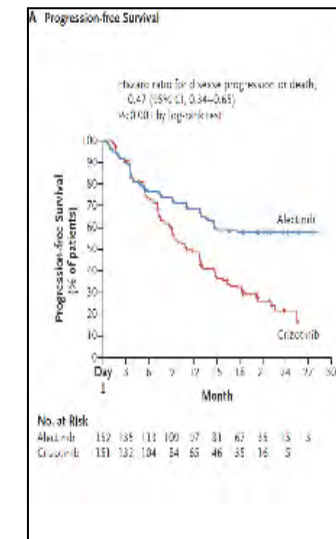


Ascend 4  
crizotinib vs alectinib



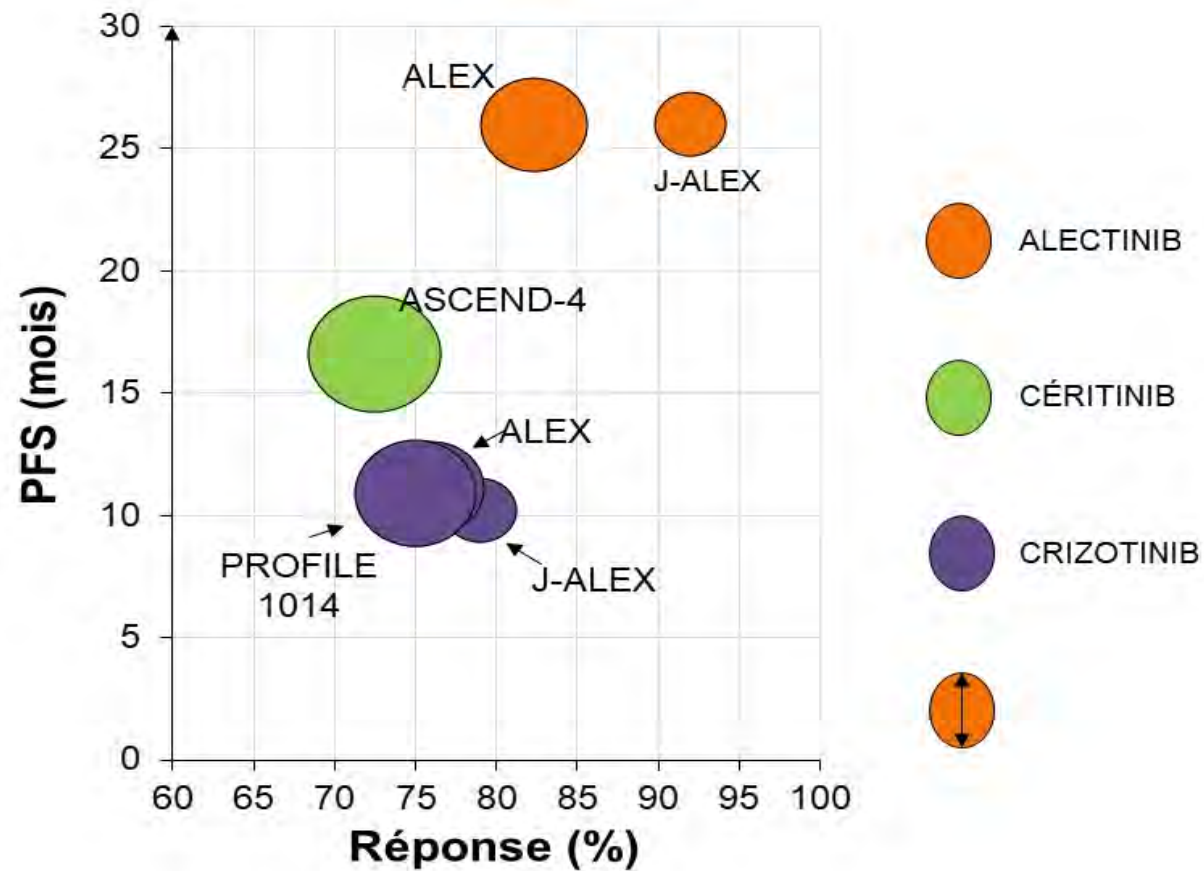
J Alex  
alectinib vs crizotinib

Alex  
Alectinib vs crizotinib

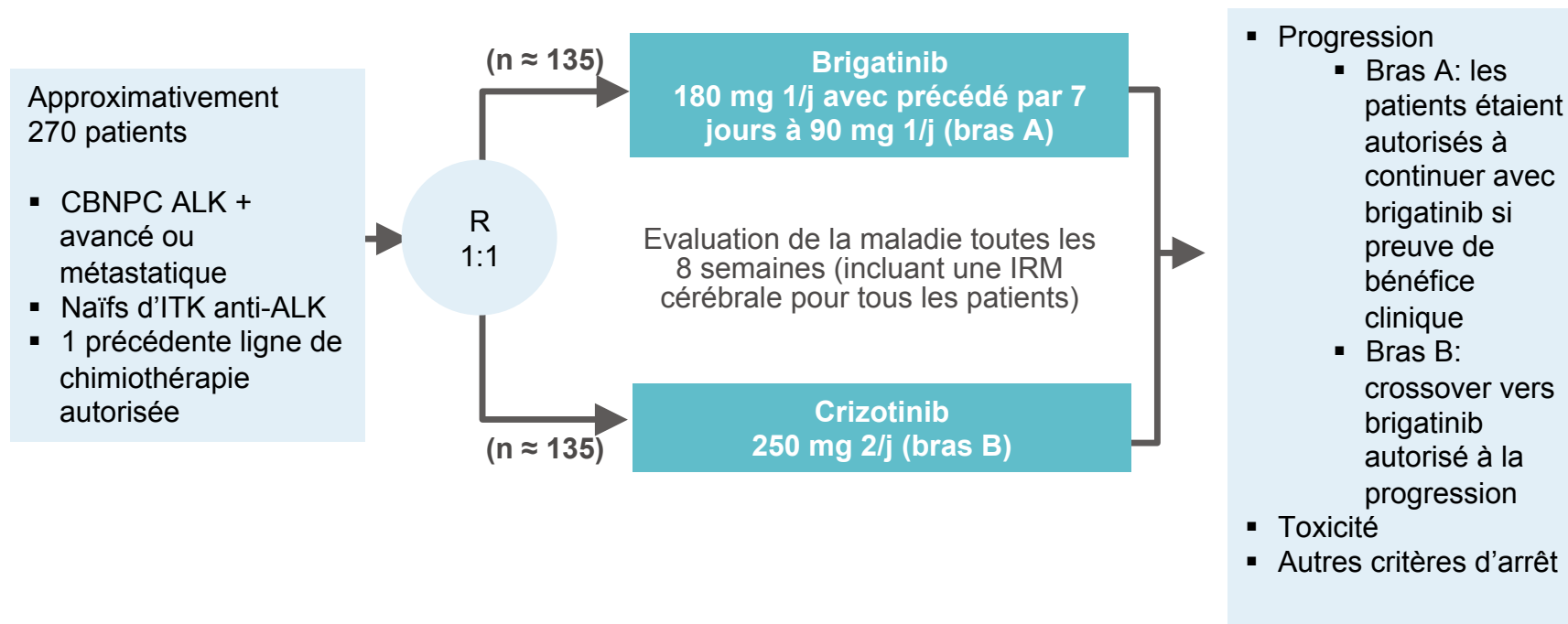


# Quel ITK de première ligne ?

Potentiel d'inhibition de la kinase ALK



# Etude ALTA1 : comparaison randomisée de phase III , brigatinib contre crizotinib en première lignes des CBNPC ALK+

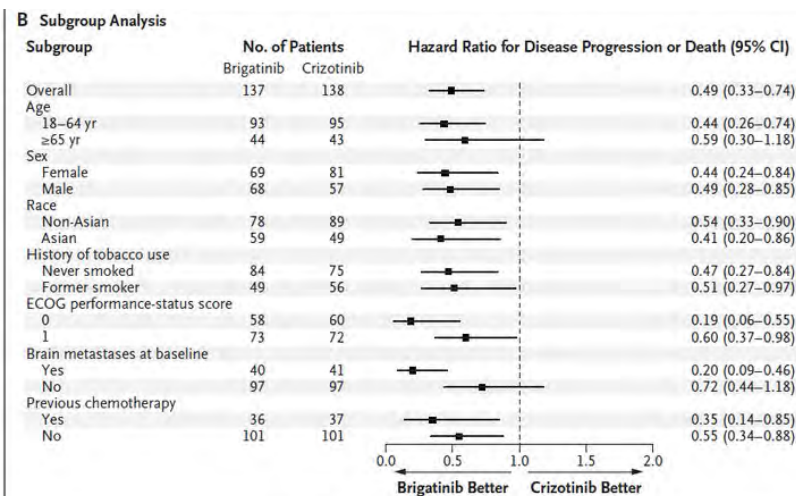
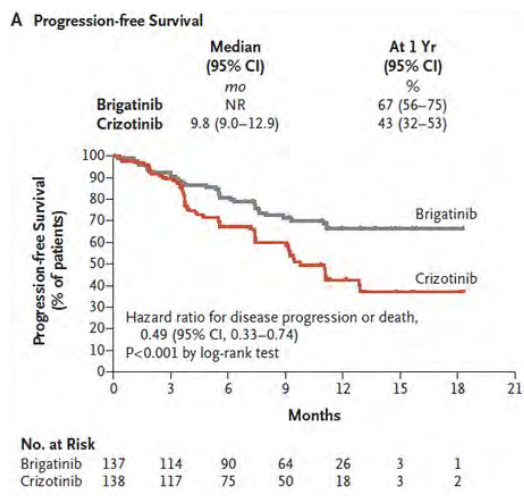


**Critère principal : Survie sans progression**, évaluée par le Comité de revue indépendant en aveugle

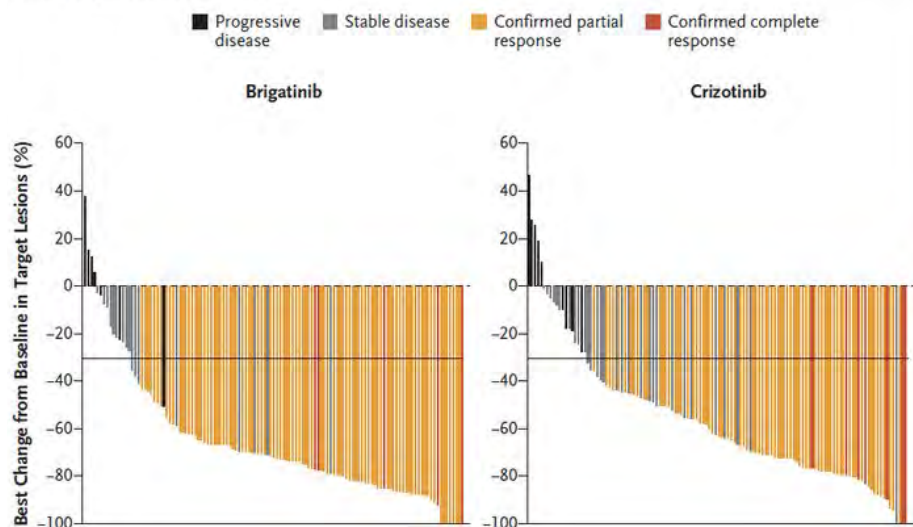
Stratification : métastases cérébrales à l'inclusion (présence/absence), précédente ligne de chimiothérapie (oui/non)



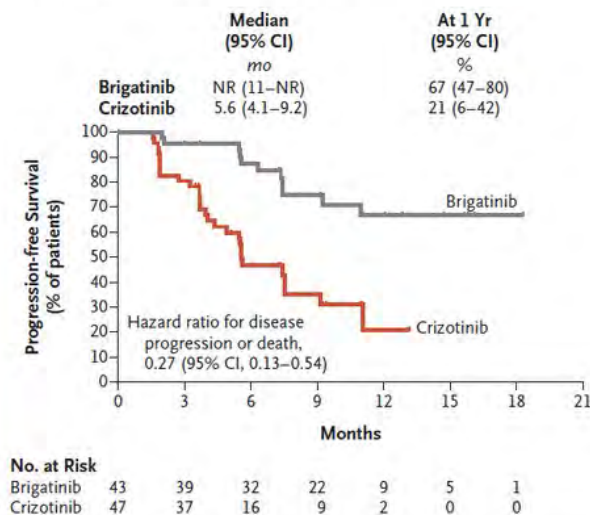
# Etude ALTA1 : comparaison randomisée de phase III , brigatinib contre crizotinib en première lignes des CBNPC ALK+



**C Best Target-Lesion Responses**



**D Survival without Intracranial Disease Progression among Patients with Brain Metastases at Baseline**



	<b>ALTA-1L Camidge WCLC 2018</b>		<b>ALEX Peters NEJM 2017</b>		<b>ALEX : analyse mise à jour Camidge ASCO 2018</b>	
	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib
Patients (N)	137	138	152	151	152	151
Suivi médian mois	11	9.25	18.6	17.6	27.8	22.8
RO (%)	76	73	82.9	75.5		
PFS Médiane mois (95% IC)	NR** (NR, NR)	9.8 (9.0, 12.9)	25.7** (19.9, NR)	10.4 (7.7, 14.6)	34.8* (17.7-NR)	10.9*
HR (95%IC) Log rank p	0.49 (0.33, 0.74) 0.0007		0.5 (0.36, 0.7) <0.001		0.43 (0.32, 0.58)	

\* Investigateur assessed \*\* revue indépendante

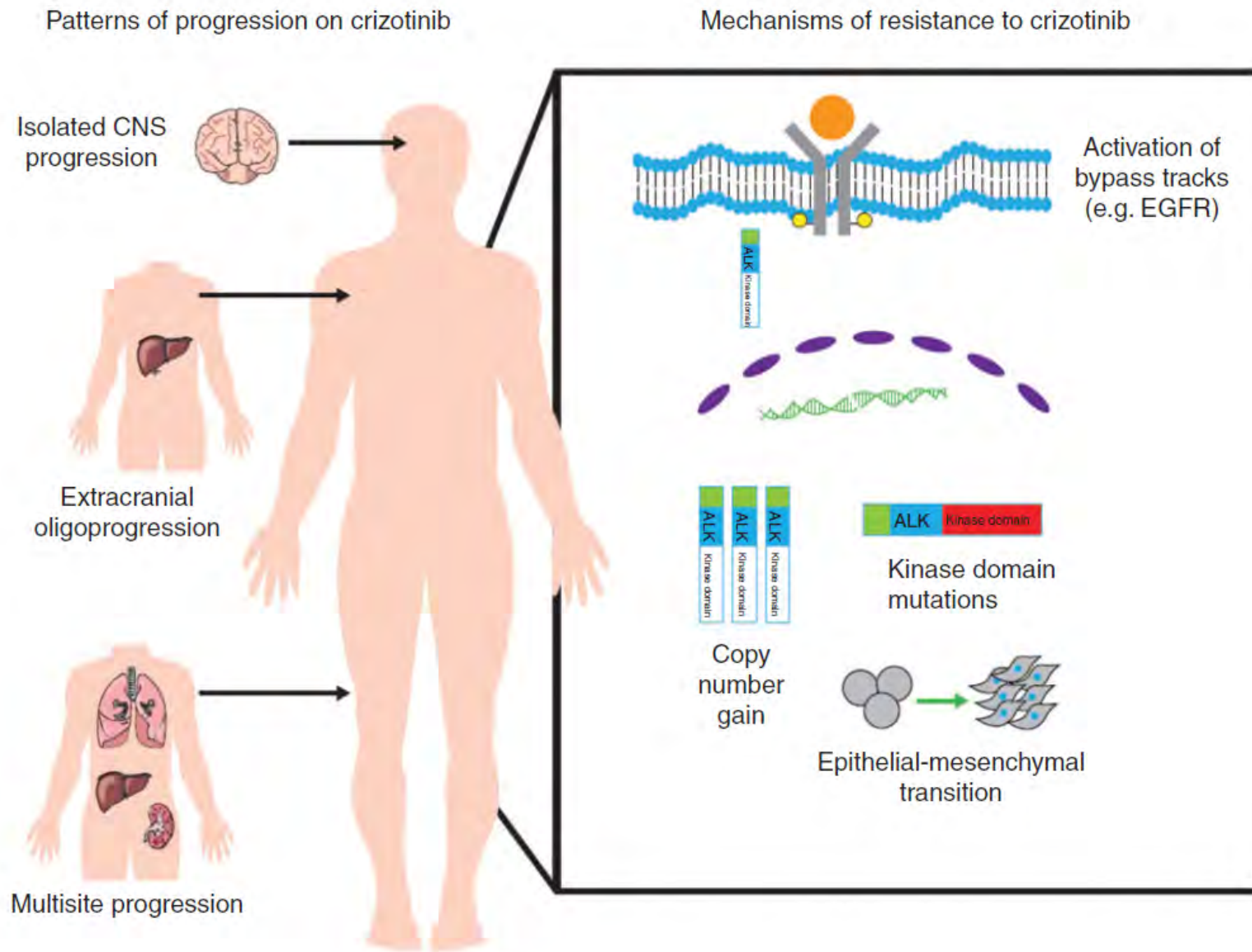
Activité intra cranienne	ALTA-1L		ALEX	
	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib
Metastases cérébrales mesurables (N)	18	21	21	22
RO % (95% CI)	78 (52,94)	29 (11,52) (IRM obligatoire)	81 (58,95)	50 (28,72)
metastases cérébrales tous types (N)	43	47	64	58
Médiane de PFS intra cranienne (95% IC)	NR (11,NR)	5.6 (4.1-9.2)	Non rapporté	
HR (95% IC) PFS avec metastases cérébrales de tous types	0.27 (0.13-0.54)		0.40 (0.25-0.64)	
Cumulative incidence of CNS progression du SNC à 1 an % (95% IC)	Non rapporté		9.4 (5.4-14.7)	41.4 (33.2-49.4)

# Tolerance & Toxicité

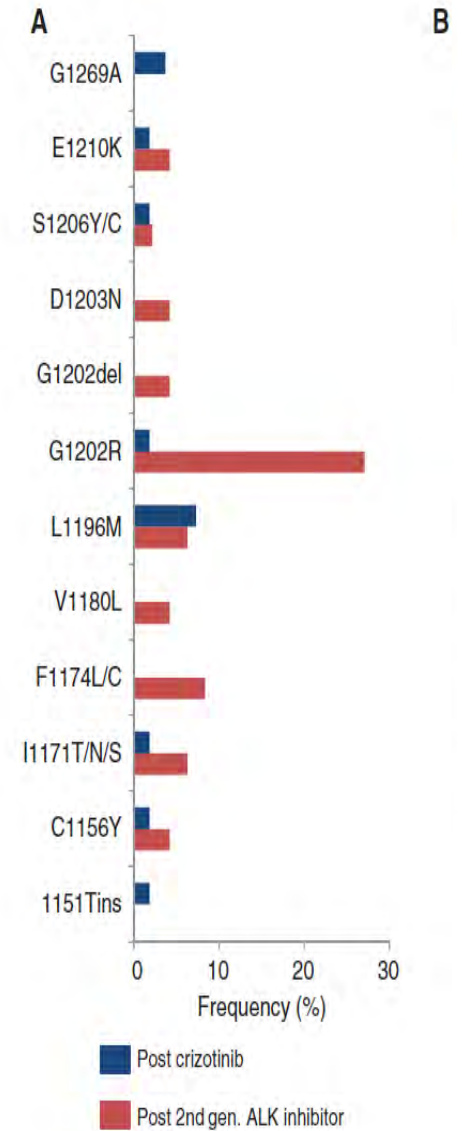
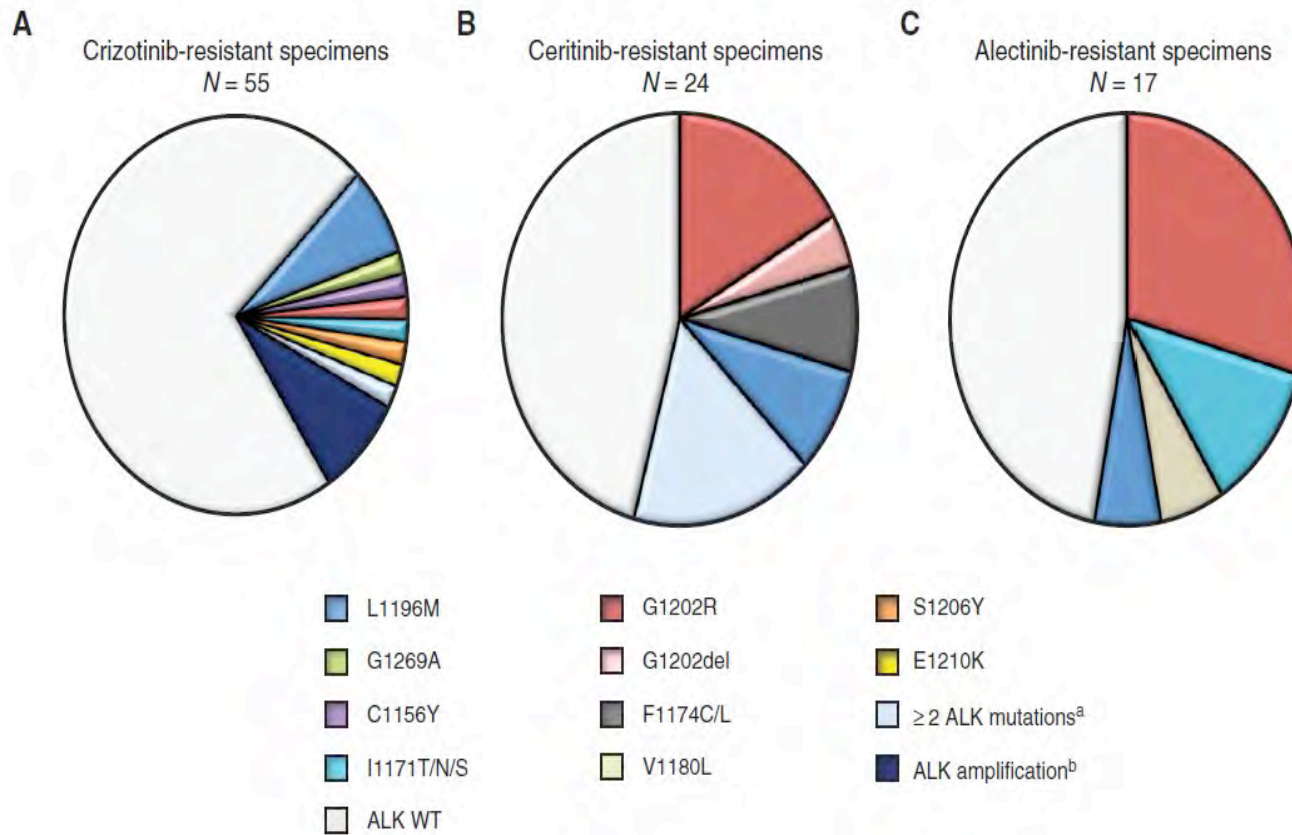
	ALTA-1L Camidge WCLC 2018		ALEX Peters NEJM 2017	
	Brigatinib	Crizotinib	Alectinib	Crizotinib
El de tous grades avec reduction de posologie %	29	21	16	21
El de tous grades avec arrêt du traitement %	12	9	11	13

- Brigatinib : reductions de dose liées à **CPK (10.3%), lipase (5.1%); amylase (2.9%)**  
TGO, hypertension, pneumonie intersticielle, prurit et rash (1.5% chaque)

# Résistance à la première ligne



# Mecanismes de résistance



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

Congrès américain d'oncologie 2016 - D'après Gadgeel SM et al., discussion des abstracts 9007 et 9008, actualisés



Anticipated to open  
January 2019

# ALK Master Protocol

## KEY ELIGIBILITY

- ALK-positive by local testing using an FDA approved test (with central confirmation)
- Stage IV NSCLC
- Prior treatment with a next generation ALK TKI
- Prior crizotinib allowed
- ECOG PS 0-2
- Measurable disease
- Stable untreated brain metastases allowed

Target N ~660

GENOTYPE

Tumor and blood  
(Foundation medicine)

G1202R

Lorlatinib

I1171

Ceritinib or Lorlatinib

F1174

Alectinib or Lorlatinib

L1198F or L1198F combo

Crizotinib

MET<sup>amp</sup>

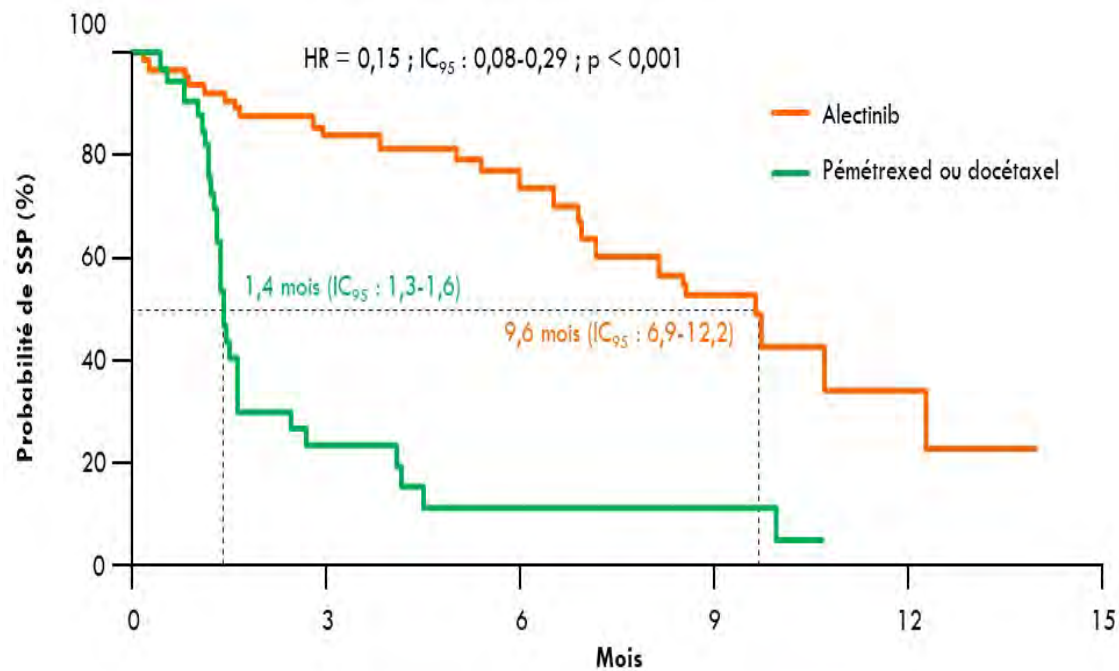
No ALK mutation  
No MET<sup>amp</sup>

Randomize to a different next gen

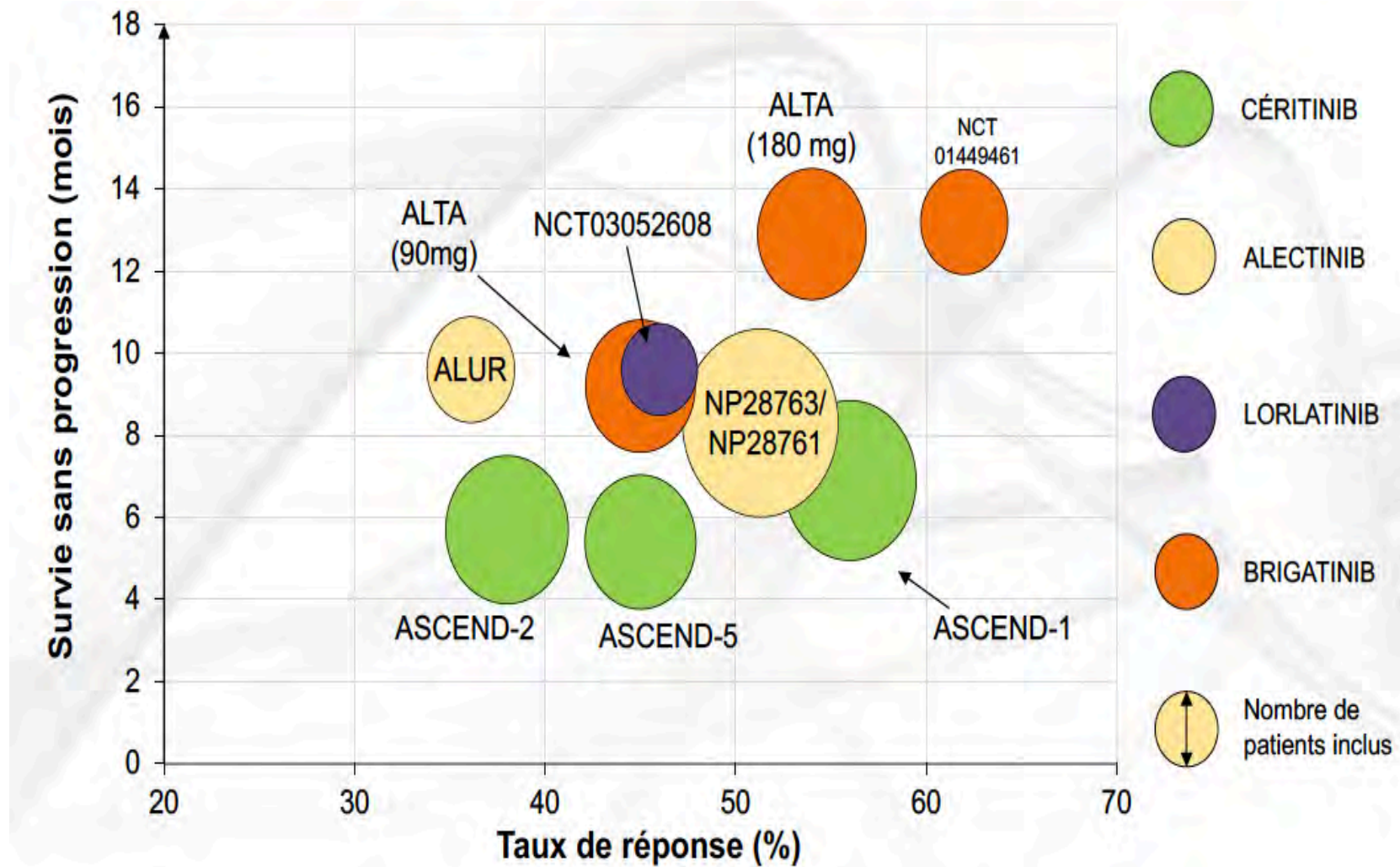


# Efficacité des ITK-ALK de nouvelle génération après échec du crizotinib

Essai ALUR: Alectinib vs chimio de deuxième ligne  
CBNPC ALK pré-traité par chimiothérapie et crizotinib



# Seconde ligne après progression sous crizotinib



# Seconde ligne après progression sous crizotinib

	Alectinib NP28673  (n=138)*	Alectinib NP28761  (n=87)*	Alectinib Alur (phase III) Post-CT- crizo (n=72)*	Brigatinib ALTA 90 mg  (n=112)*	Brigatinib ALTA 180 mg  (n=110)*	Ceritinib ASCEND- 1 (prior ALKi)  (n=163)**	Ceritinib ASCEND- 2*  (n=140)**	Ceritinib ASCEND- 5* (phase III) Post-CT- crizo (n=115)*
Population	n=122	n=67	n=72	n=112	n=110	n=163	n=140	n=115
RO, %	50	52	37.5	51	55	56	39	39
Taux de controle, %	79	80	80.6	81	86	74	77	76.5
Durée de RO, mois	11.2	14.9	9.3	13.8	14.8	8.3	9.7	-
PFS médiane, mois	8.9	8.2	9.6	9.2	16.7	6.9	5.7	5.4

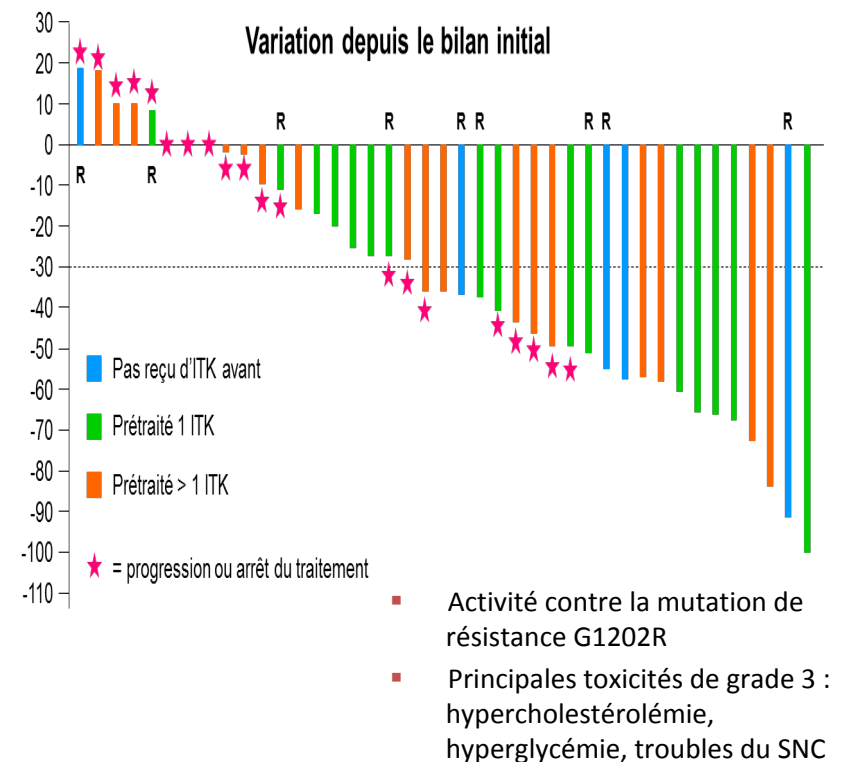
# Options à venir : Lorlatinib

## Anti-ALK/ROS1 de 3<sup>ème</sup> génération

Cellular ALK phosphorylation mean IC<sub>50</sub> (nM)

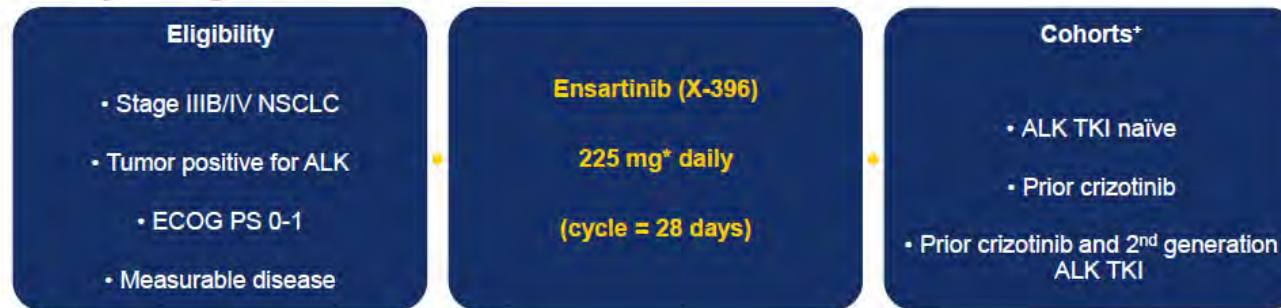
Mutation Status	Crizotini b	Ceritinib	Alectinib	Brigatini b	Lorlatini b
Parental BA/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
I1171T	51.4	1.7	33.6	6.1	11.5
F1174C	115.0	38.0	27.0	18.0	8.0
L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
<b>G1202R</b>	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0

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



## Ensartinib (X396): TKI anti MET, ABL, Axl, EPHA2 (Ephrin A2 kinase), LTK (leukocyte tyrosine kinase), ROS1, SLK (Ste20-like kinase).

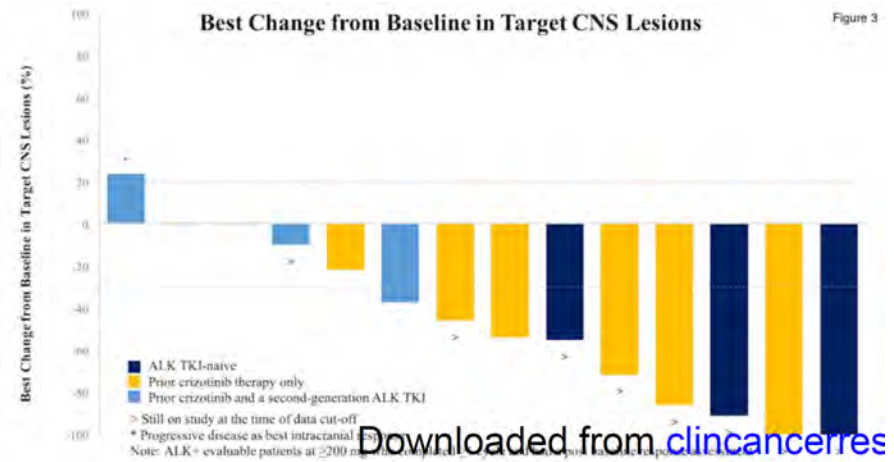
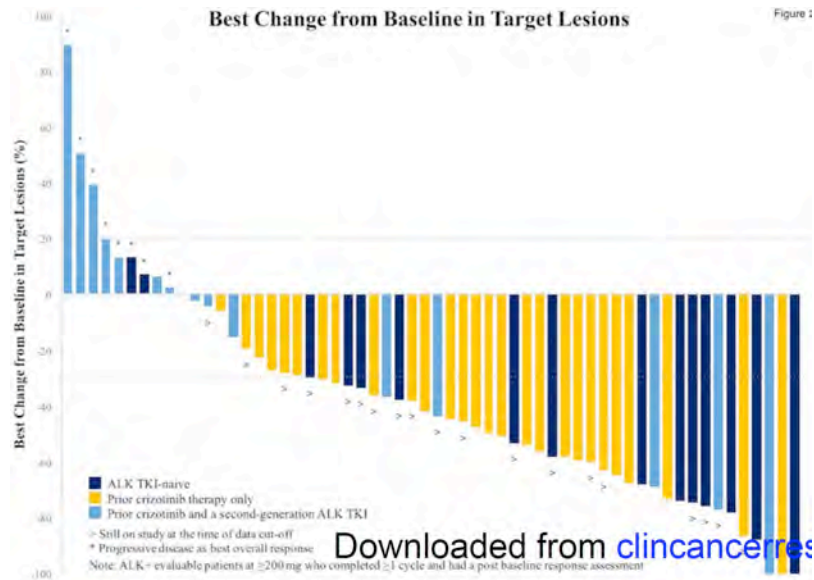
- 37 patients escalade de dose



- 60 cohorte d'expansion
- 23 % Toxicités grade 3-4 (principalement éruptions cutanées et prurit).
- DMT non atteinte, RP2D 225 mg

évaluables	Tous patients n=60	Non prétraités n=13	Crizotinib antérieur n=29
% RO	60	80	69
PFS (mois)	9,2	26,2	9

# Ensartinib (X396): TKI anti MET, ABL, Axl, EPHA2 (Ephrin A2 kinase), LTK (leukocyte tyrosine kinase), ROS1, SLK (Ste20-like kinase).





# Réarrangements de ROS1

► **Incidence** : **180 à 350** patients par an

► **Caractéristiques des patients**

- **jeunes**,
- majoritairement **non-fumeurs**,
- maladie diffuse et **agressive**,
- diagnostic **tardif**

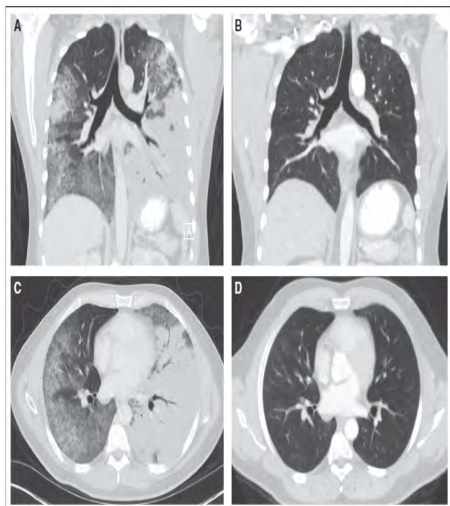
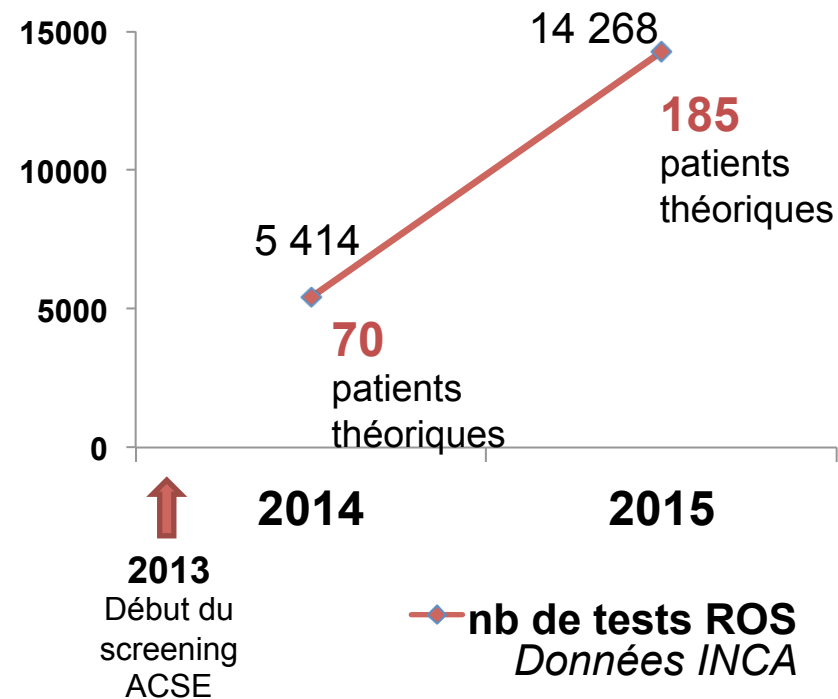


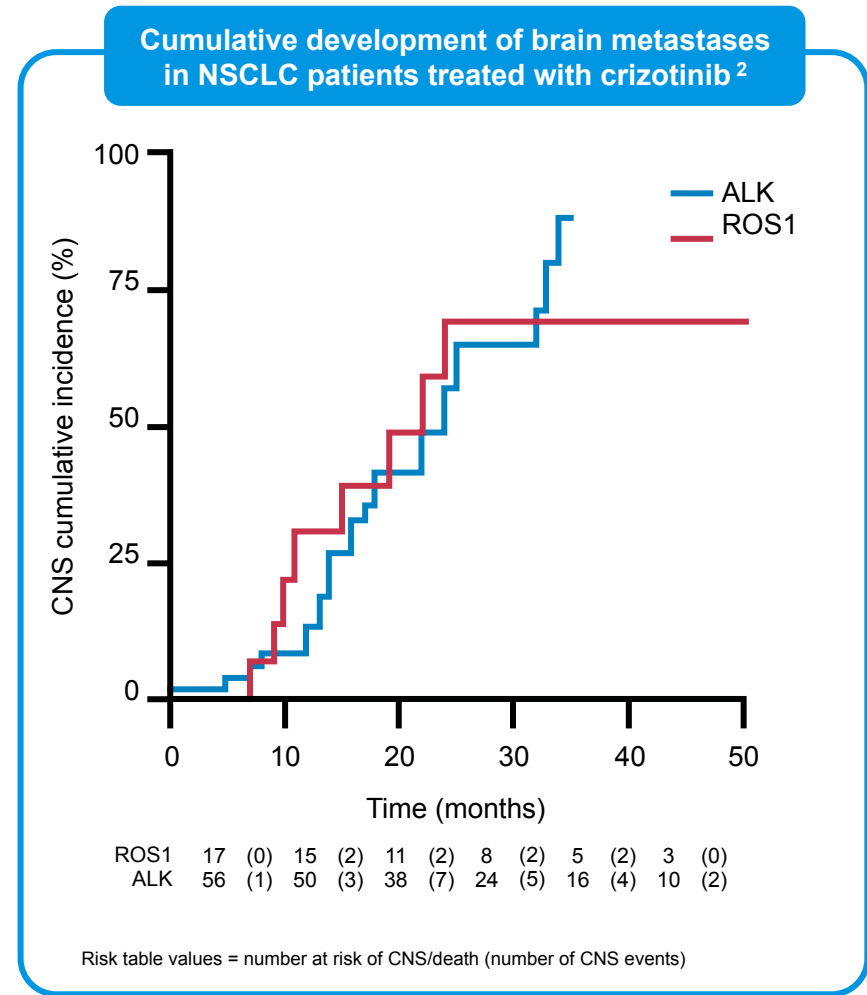
Fig 4. Response of an ROS1-positive patient with advanced non-small cell lung cancer to crizotinib. Computed tomography scans of the chest were obtained (A and C) at baseline and (B and D) after 12 weeks of crizotinib. Shown are (A and B) coronal reconstructions and (C and D) axial slices.

► **La recherche de translocation du gène ROS1 se fait en routine**



# Métastases cérébrales et CBNPC ROS1+

- Les métastases cérébrales sont communes dans les CBNPC ROS1+ (36%), ( pas de différence avec les autres activations oncogéniques)
- SNC site habituel de progression chez les patients traités par crizotinib (47%)
- Impact potentiel de TKI à bonne biodisponibilité cérébrale

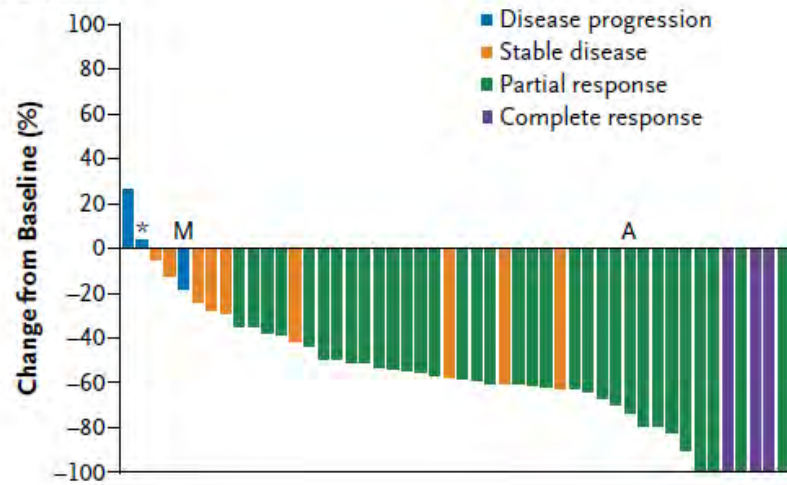


- 1. Shaw, et al. NEJM 2014; 2. Patil, et al. J Thorac Oncol 2018; 3. Wu, et al. J Clin Oncol 2018

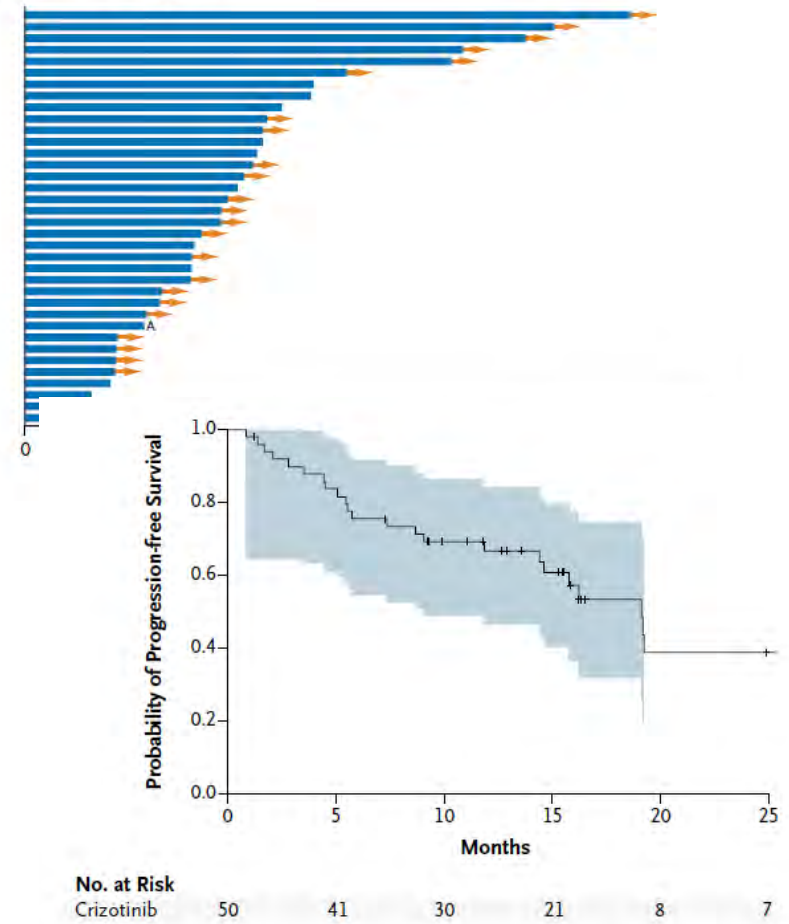


# Traitement par crizotinib

**A Best Response**



**C Duration of Response**



## ITK ROS1 : données actualisées

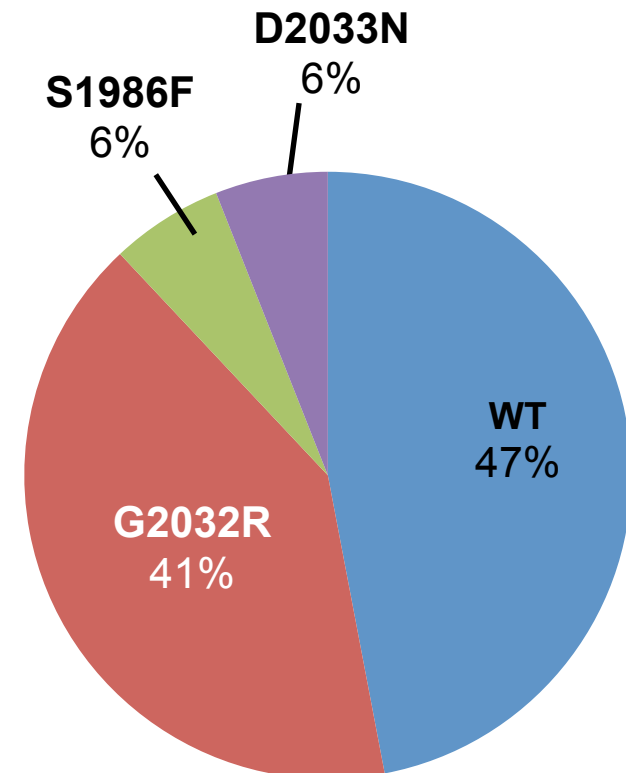
### Patients naïfs d'ITK ROS1

TKI-naïfs	Etude		n	Taux de RO	SSP (mois)	Patients avec métastases cérébrales		
						n	RO	SSP
<b>Crizotinib</b>	Profile 1001 et al	Phase 1-2 prospective	32-127	69-80%	9,1-19,2	23	73,9%	10,2
<b>Céritinib</b>	Etude coréenne	Phase 2	30	63 %	19,3	8	25 %	6,0
<b>Brigatinib</b>	NCT01449461	Phase 1/2	1	1/1	21,6	N/A	N/A	N/A
<b>Cabozantinib</b>	NCT01639508	Phase 2	EN COURS					
<b>DS-66051b</b>	NCT02279433	Phase 1	10	80 %	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Entrectinib</b>	ALKA-372-001+STARTRK-1+STARTRK-2	Phase 1/2	53	77,4 %	19,0	23	73,9 %	13,6
<b>Lorlatinib</b>	NCT01970865, Ph2 (CohortEXP-6)	Phase 1-2	7-13	57-61,5 %	21	6	66,7 %	N/A
<b>Répotrectinib</b>	TRIDENT-1	Phase 1	10	80%	N/A	3	3/3	N/A

# Mutations de résistance

- La majorité des patients ROS1, bénéficient du crizotinib mais développent une résistance.<sup>1-3</sup>
  - Les mutations de résistance de *ROS1* (essentiellement G2032R) sont le mécanisme prédominant de résistance au crizotinib.<sup>3</sup>

Fréquences des mutations de résistance de *ROS1* en post-crizotinib <sup>3</sup>



D'après Gainor JF et al. 2017

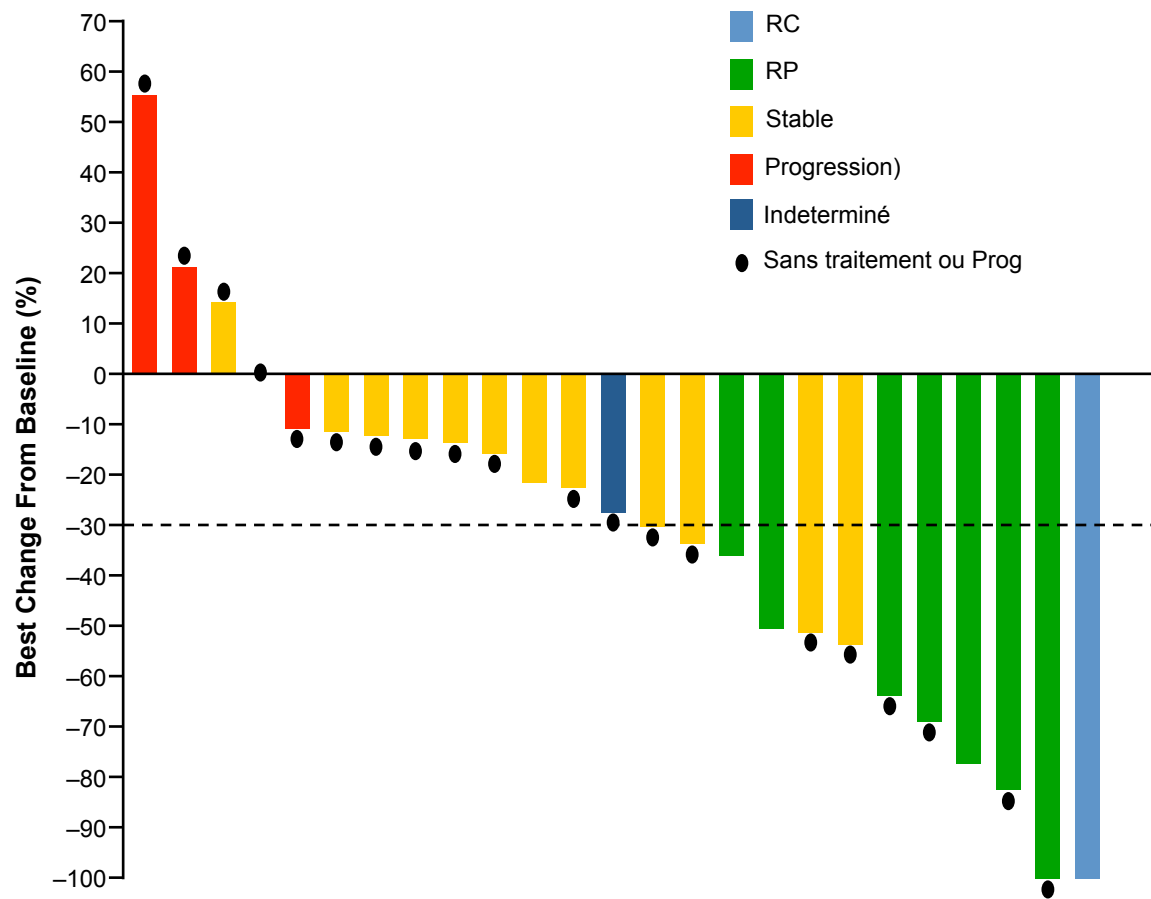
## ITK ROS1 : données actualisées

### Patients pré traités par un ITK ROS1

	TKI-naïfs Taux de RO	Pré traités par un ITK Taux de RO	n
Céritinib	19/30, 63 %	0/2	Phase 2
Brigatinib	1/1	0/2	Phase 1/2
Entrectinib	11/13,85, 85 %	0/6	Phase 1
DS-66051b	8/10, 80 %	0/3	Phase 1
Lorlatinib	8/13, 61,5 %	9/34 26,5 %	Phase 2
Répotrectinib	8/10, 80 %	3/17, 18 %	Phase 1

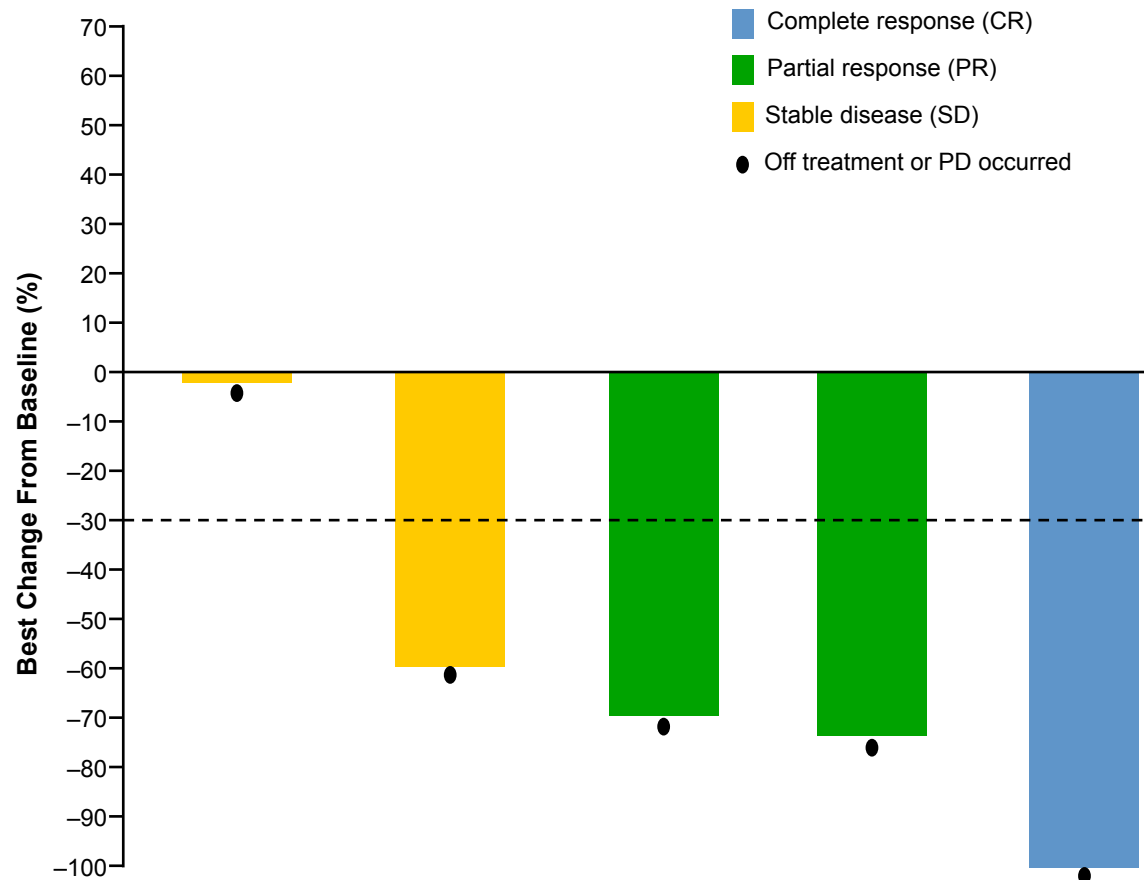
→ Des études complémentaires de biomarqueurs sont nécessaires pour identifier les patients qui bénéficieront du lorlatinib ou du Répotrectinib

# Lorlatinib chez les patients ROS1+ prétraités par crizotinib



Crizotinib-prétraités (n=34)	
Meilleure réponse, n (%)	
RC	2 (5.9)
RP	7 (20.6)
Stable	16 (47.1)
prog	3 (8.8)
IND	6 (17.6)
RO, n (%)	
95% CI	9 (26.5) 12.9, 44.4
Temps jusqu'à réponse	
Mediane, mois	2.5
95%IC	1.4–4.2
DDR Mediane, mois	
95% IC	NR 7.1, NR
DDR ≥12 mois, n°/n (%)	
	5/9 (55.6)
PFS médiane, mois	
95% IC	8.5 4.4, 18.0

# Activité intracranienne du lorlatinib chez les patients pretraités par crizotinib



Crizotinib-pretraités	
(n=19)*	
Meilleure réponse, n (%)	
RC	8 (42.1)
RP	2 (10.5)
Stable	5 (26.3)
Prog	0
IND	4 (21.1)
IC-RO, n (%)	
95% IC	28.9, 75.6
Médiane IC-DDR, mois	
95% IC	NR 5.0, NR
IC-DDR ≥6 mois, n°/n (%)	
	6/10 (60.0)



# Repotrectinib chez les patients *ROS1* prétraités par TKI

## TKI-pré traités (N=17)

RO confirmée, n/N (%) **3/17 (18%)**  
95% IC (%) (4 – 44)

RO à 160 mg/j **2/6 (33%)**

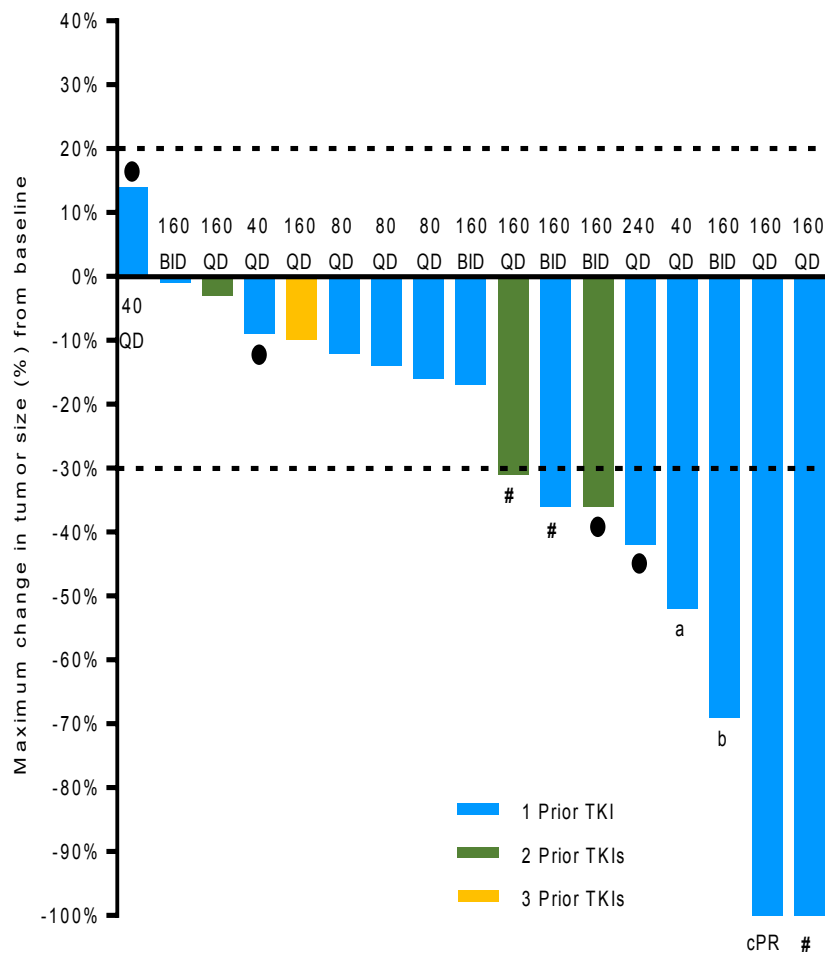
Temps jusqu'à réponse, mois

Median 1.6

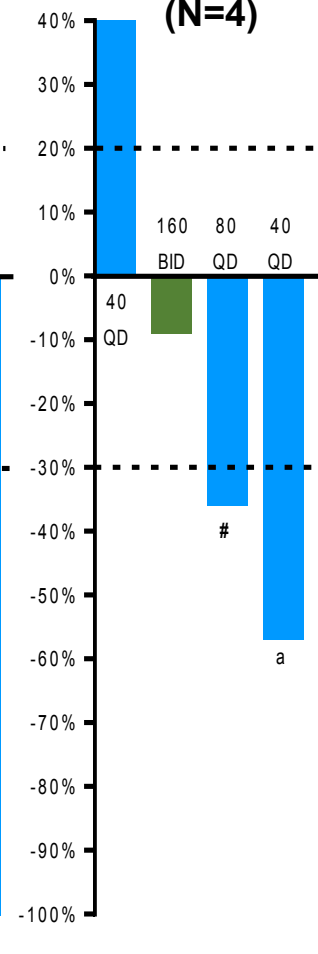
Range 1.5 – 1.8

RO intra cranienne, n/N (%) **1/4 (25%)**  
(maladie mesurable)

## Réponse (N=17)



## Réponse Intracranienne (N=4)



# Repotrectinib chez 27 CBNPC ROS1+

