



# Cours du GOLF 2019: Patients avec réarrangement *ALK* et *ROS1*: Quelle séquence?

Michaël Duruisseaux  
Service de Pneumologie  
Hôpital Louis Pradel  
Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon



# Conflits d'intérêt

- Grants dans le cadre de projet de recherche académique: Pfizer, Novartis
- Rémunération dans le cadre d'un board ou d'expertise: Pfizer, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Roche, BMS
- Rémunération dans cadre d'intervention au cours de réunion scientifique: Pfizer, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Roche, Novartis

# Patients avec réarrangement *ALK* et *ROS1*: Quelle séquence?

Introduction

Développement clinique du crizotinib dans les cancers du poumon avancé *ALK* +

Mécanismes de résistance au crizotinib et stratégie de séquence avec les *ITK-ALK* de nouvelle génération

Alectinib en première ligne de traitement: nouveau standard?

Traitement des cancers du poumon *ROS1* +

Conclusion

# Patients avec réarrangement *ALK* et *ROS1*: Quelle séquence?

## Introduction

Développement clinique du crizotinib dans les cancers du poumon avancé ALK +

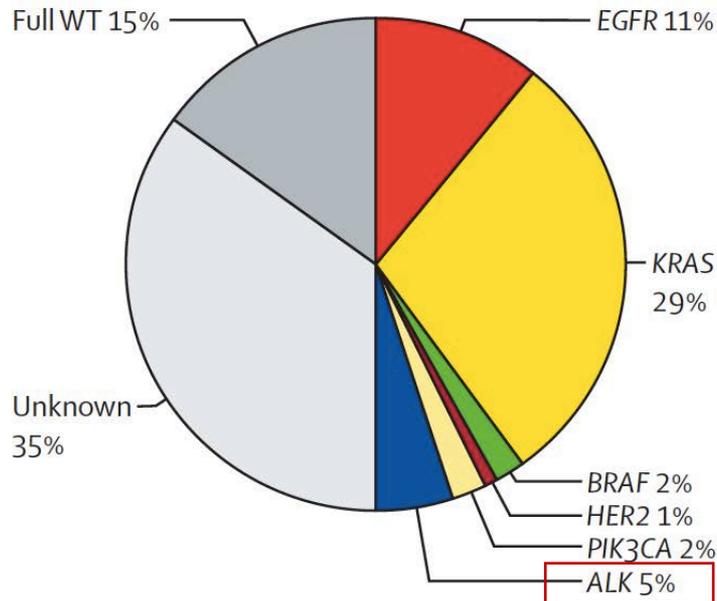
Mécanismes de résistance au crizotinib et stratégie de séquence avec les ITK-ALK de nouvelle génération

Alectinib en première ligne de traitement: nouveau standard?

Traitement des cancers du poumon ROS1 +

Conclusion

# Le réarrangement *ALK*



5% des CBNPC

sex ratio



55-60%

40-45%

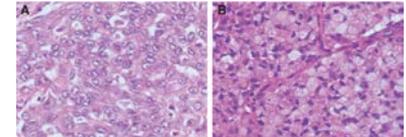
Non-fumeur  
55-60% des cas



Jeune

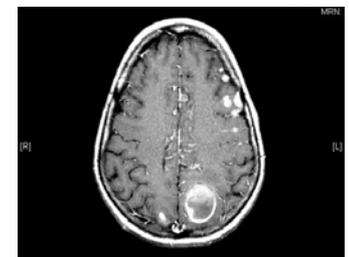
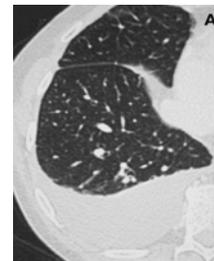
Adénocarcinomes  
90-95%

≈ 55-58  
ans

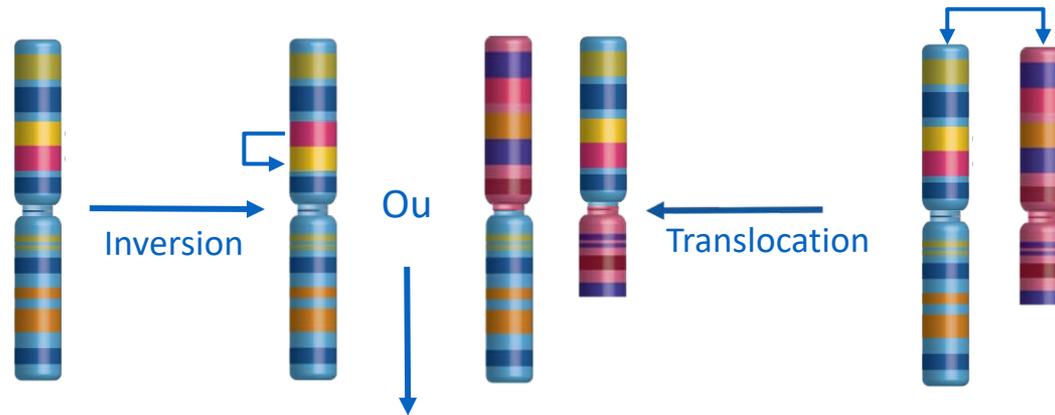


Atteinte des séreuses  
et ganglionnaires

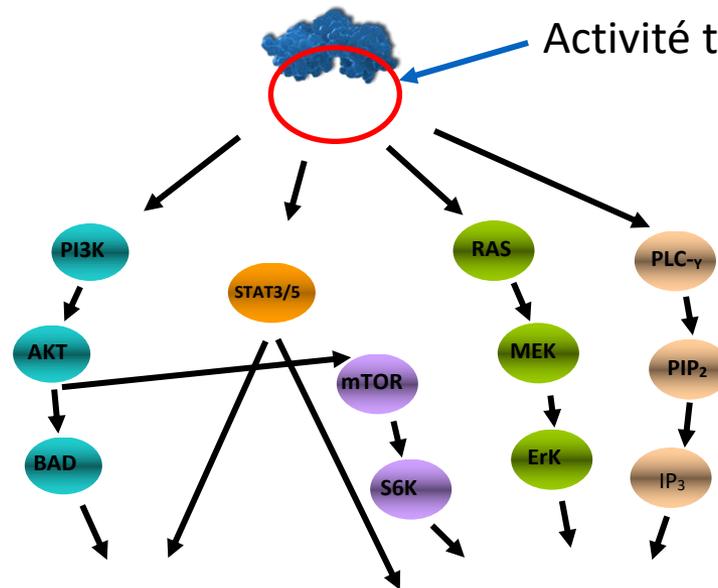
Métastases cérébrales



# Les réarrangements oncogéniques



Protéine de fusion ALK



Survie

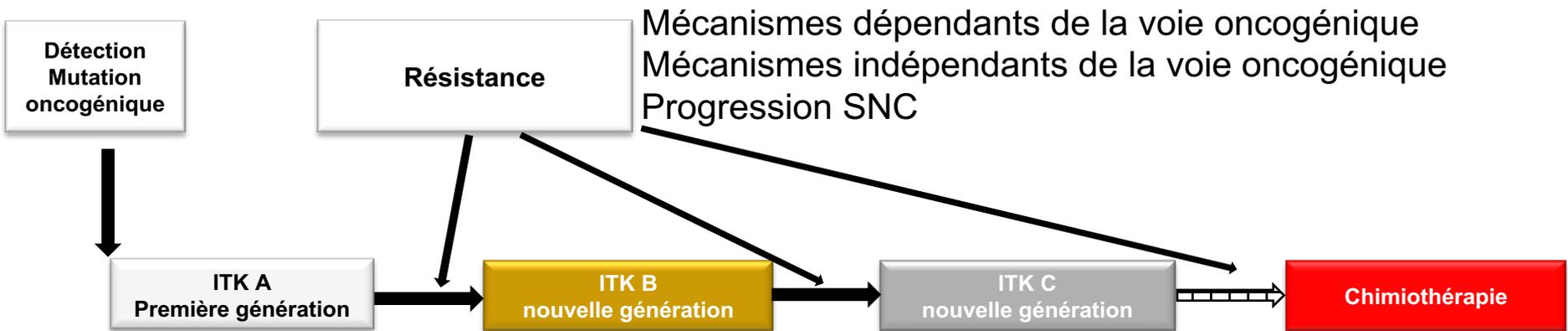
Prolifération

Addiction oncogénique  
=  
Opportunité thérapeutique

# Les inhibiteurs de tyrosine kinase d'ALK (ITK-ALK)

	First generation	Second generation				Third generation	
Drug	<b>Crizotinib</b>	<b>Ceritinib</b>	<b>Alectinib</b>	<b><u>Brigatinib</u></b>	<b><u>Ensartinib</u></b>	<b>Lorlatinib</b>	<b><u>Repotrectinib</u></b>
Company	Pfizer	Novartis	Roche	Takeda	Betta Pharmaceuticals	Pfizer	<u>TPtherapeutics</u>
Status	Approved	Approved	Approved	ATU Phase III L1 vs crizotinib	Phase I/II	ATU Phase III L1 vs crizotinib	Phase I/II
Wild type ALK inhibition compared to crizotinib	—	X 7.7	X 3.4	X 12	X 10	X 18	X2
Overcome solvent-front mutation	No	Yes/No	Yes/No	Yes	Yes	Yes <u>(rationnaly-designed)</u>	Yes <u>(rationnaly-designed)</u>
Overcome gatekeeper mutation	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes <u>(rationnaly-designed)</u>	Yes
Other targets	MET, ROS1, RON	IGF1R	RET	<u>ROS1, EGFRwt, EGFR<sup>T790m</sup></u>	MET	ROS1	ROS1, NTRKA-C
Blood brain barrier penetration	low	mild	high	high	—	high	high

# Séquence de traitement « classique »

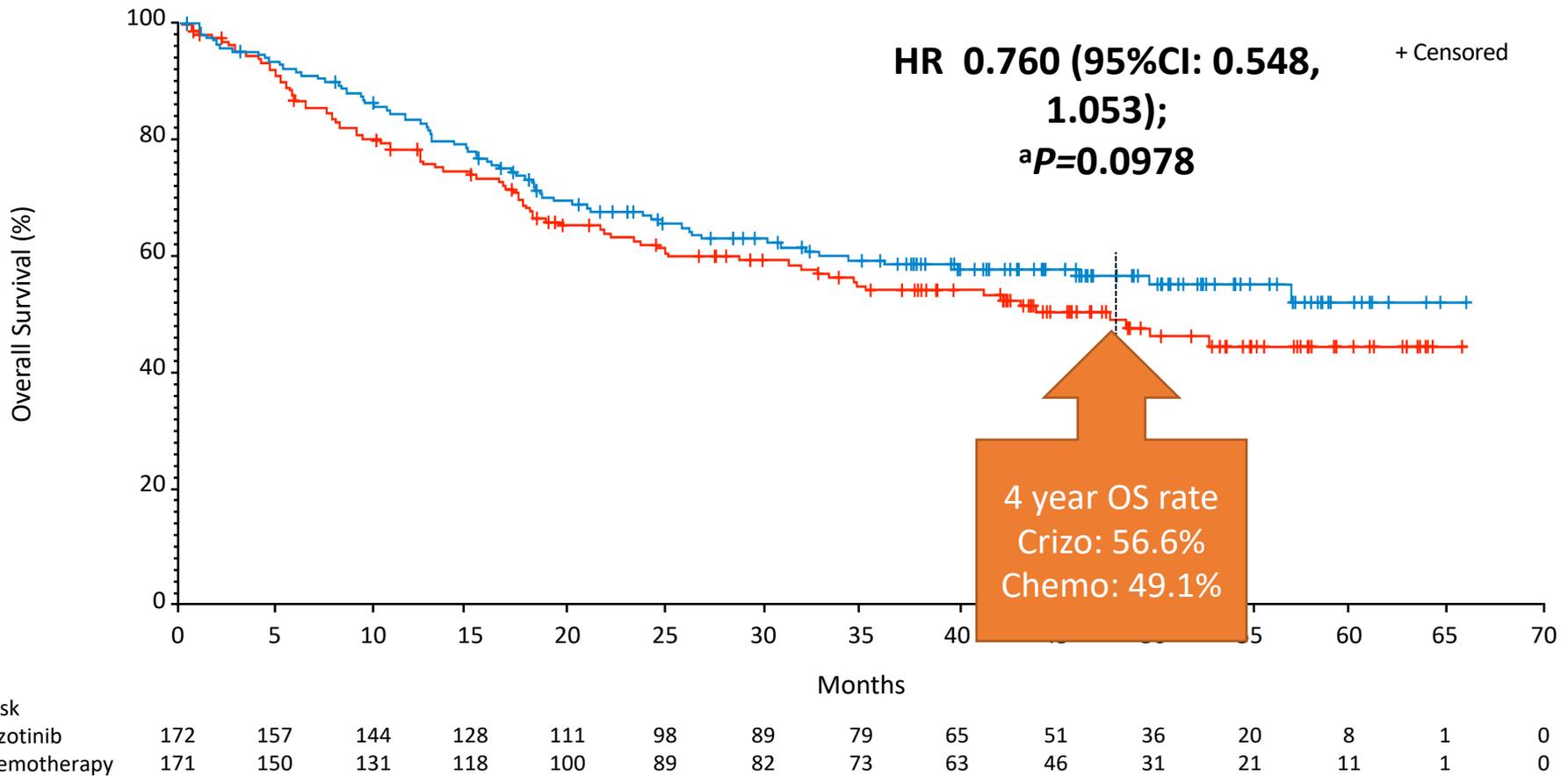


Accroissement de l'hétérogénéité tumorale

Diminution de la dépendance à la voie ALK

# Le réarrangement *ALK*

Médiane de survie supérieure à 4 ans avec le crizotinib en première ligne



# Patients avec réarrangement *ALK* et *ROS1*: Quelle séquence?

Introduction

**Développement clinique du crizotinib dans les cancers du  
poumon avancé *ALK* +**

Mécanismes de résistance au crizotinib et stratégie de séquence  
avec les *ITK-ALK* de nouvelle génération

Alectinib en première ligne de traitement: nouveau standard?

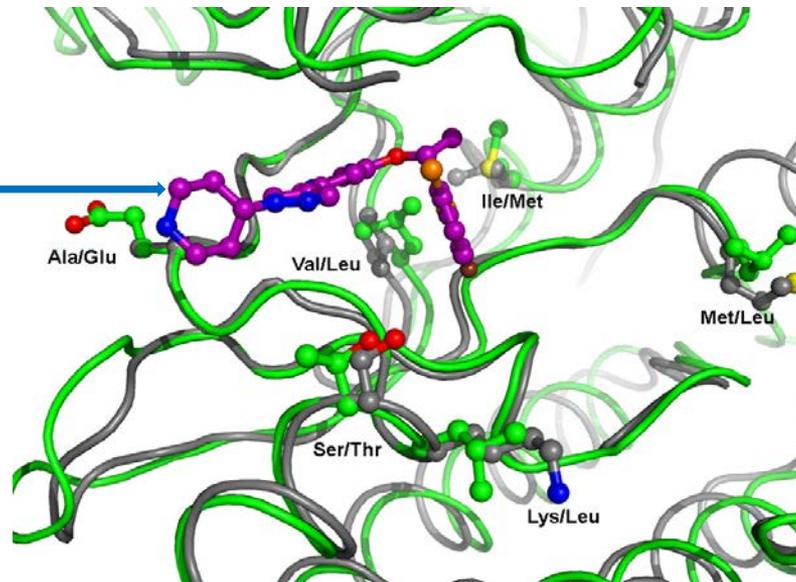
Traitement des cancers du poumon *ROS1* +

Conclusion

# Crizotinib: ITK-ALK de 1<sup>ère</sup> génération

CRIZOTINIB  
Inhibiteur de l'activité  
tyrosine kinase

- cMET
- **ALK**
- ROS1
- RON



Poche à ATP de la protéine ALK

→ Efficacité *in vitro*  
Lignées cellulaires ALK+

→ Biodisponibilité  
par voie orale

# Crizotinib en première ligne de traitement

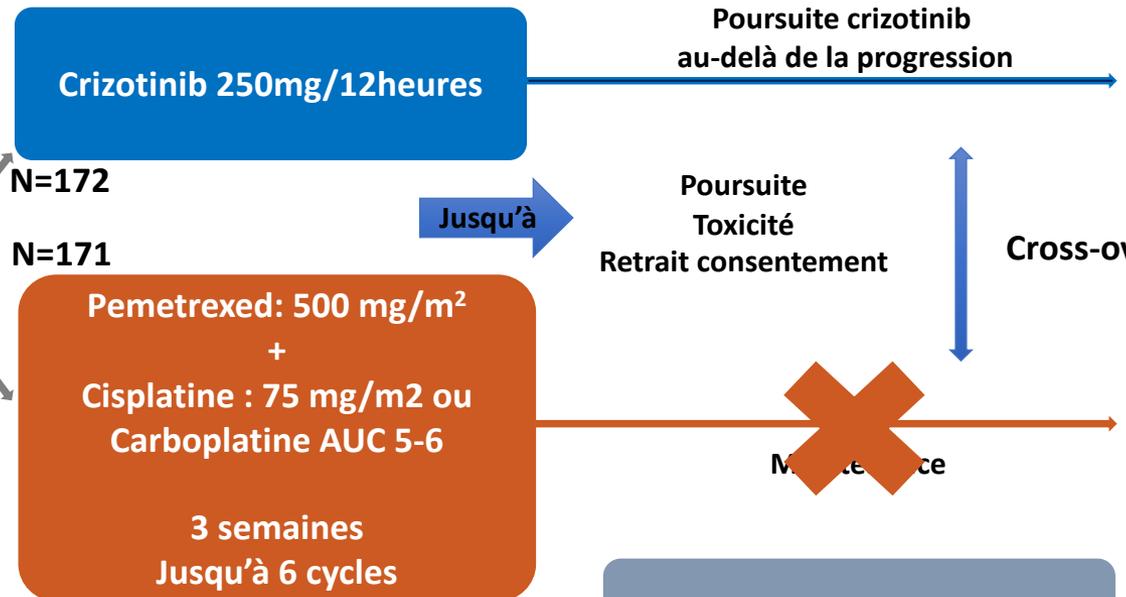
## PROFILE 1014

Essai international de Phase III: crizotinib vs chimiothérapie

- CBNPC non-épidermoïde
- Stade avancé
- Naïf de traitement
- PS 0, 1 ou 2
- ALK réarrangé = FISH centralisé
- Maladie mesurable RECIST 1.1
- Métastases cérébrales possible

R

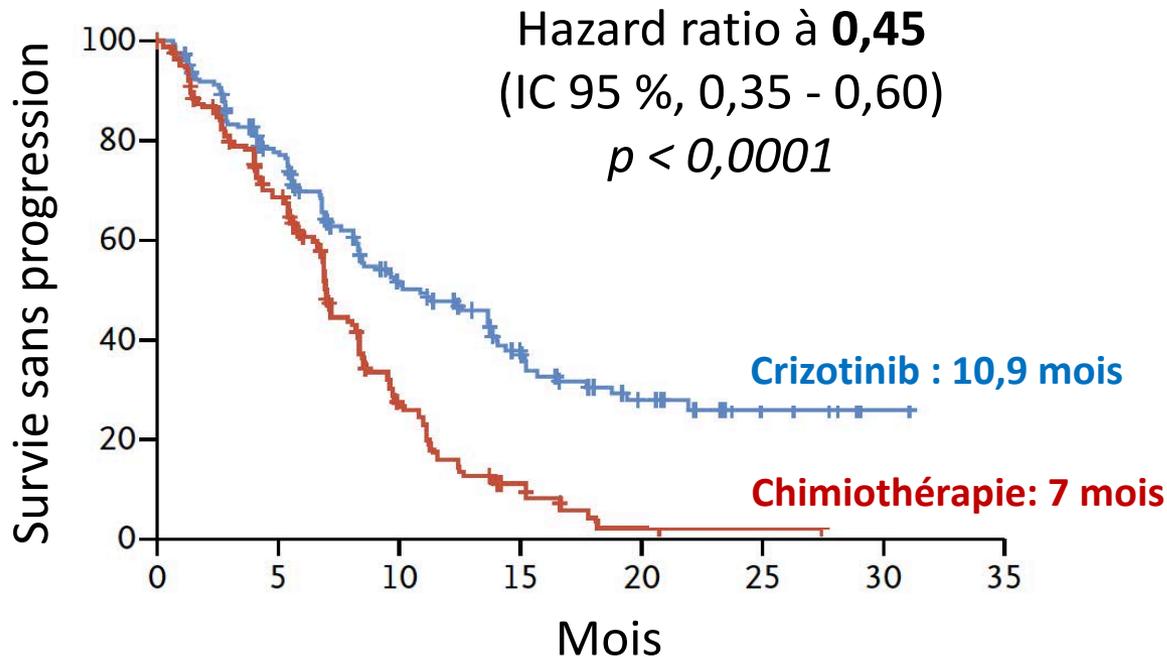
1/1



# Crizotinib en première ligne de traitement

## PROFILE 1014

Essai international de Phase III: crizotinib vs chimiothérapie



	Crizotinib N = 172	CT N = 171
Taux de réponse, % (IC 95 %)	74 (67 - 81)	45 (37 - 53)
Durée de réponse médiane, mois	11,3	5,3
Probabilité de survie à 1 an, % (IC 95 %)	84 % (77 - 89)	79 % (71 - 84)

**AMM en première ligne, CBNPC ALK positif avancés**

# Efficacité association platine-pemetrexed

	Bras crizotinib N=172	Bras chimiothérapie N=171
<b>Survie sans progression (objectif principal)</b>		
<b>HR</b>		0,45 (0,35-0,60)
<b>Médiane</b>	10,9	7
<b>Taux de réponse, % (IC 95%)</b>	74 (67-81)	45 (37-53)
<b>Durée de réponse médiane, mois</b>	11,3	5,3
<b>Probabilité de survie à 1 an , % (IC95)</b>	84 % (IC 95% 77-89)	79% (IC 95% 71-84)

# Patients avec réarrangement *ALK* et *ROS1*: Quelle séquence?

Introduction

Développement clinique du crizotinib dans les cancers du poumon avancé ALK +

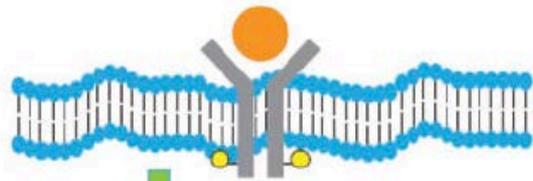
**Mécanismes de résistance au crizotinib et stratégie de séquence avec les ITK-ALK de nouvelle génération**

Alectinib en première ligne de traitement: nouveau standard?

Traitement des cancers du poumon ROS1 +

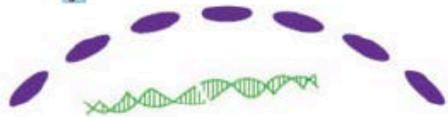
Conclusion

# Mécanismes de résistance au crizotinib



Activation of  
bypass tracks  
(e.g. EGFR)

≈ **50% des cas**  
EGFR/KRAS/cKIT/IGF1R/MET  
neureguline



**20-36 % des cas**  
>10 mutations  
domaine tyrosine kinase

Essentiellement **L1196M** et **G1269A**

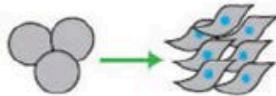


ALK Kinase domain

Kinase domain  
mutations

**6-14 % des cas**  
Nombre de copies de gènes

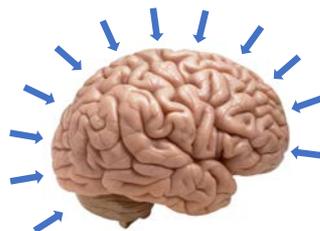
Copy  
number  
gain



Epithelial-mesenchymal  
transition

???% des casTEM

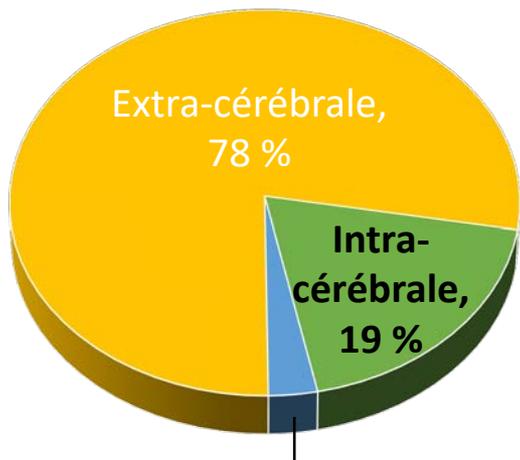
Transdifférenciation histologique:  
carcinome neuroendocrine



**1/3 des cas**  
Rechute cérébrale

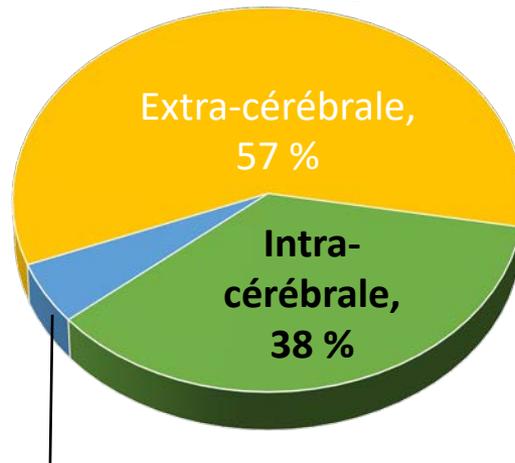
# Problématique des métastases cérébrales

**Sans métastase cérébrale  
au diagnostic**



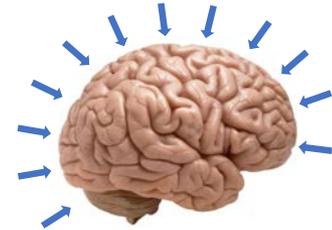
Extra- et Intra  
Cérébrale, 3 %

**Métastase(s) cérébrale(s)  
traitée(s) au diagnostic**

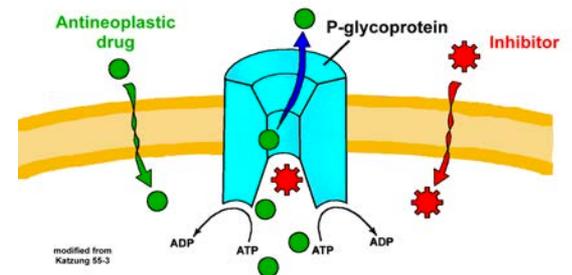


Extra- et Intra  
Cérébrale, 5 %

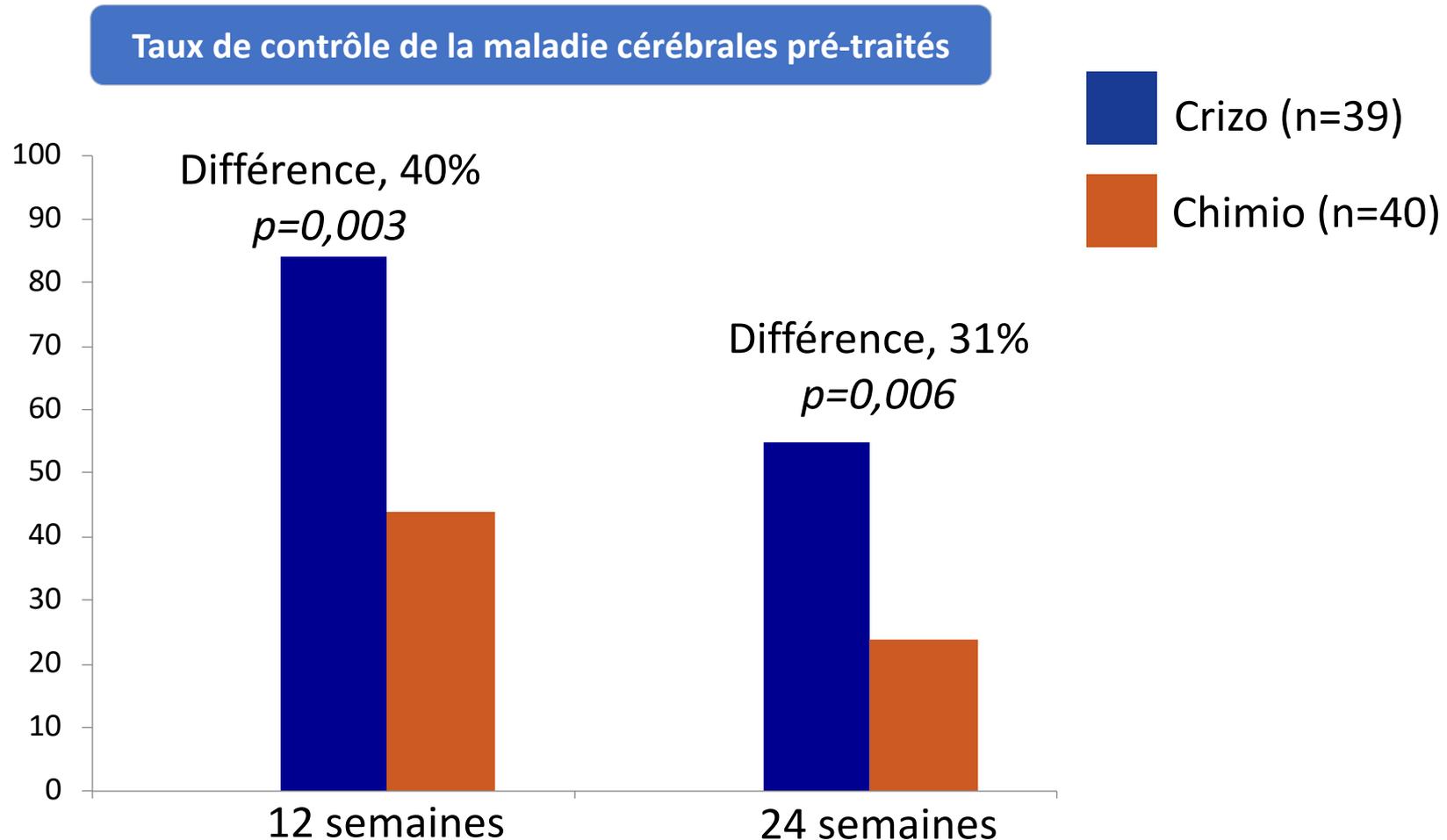
Pénétration modérée  
de la barrière hémato-encéphalique



**Crizotinib substrat de P-GP  
ou "Permeability-GlycoProtein"**



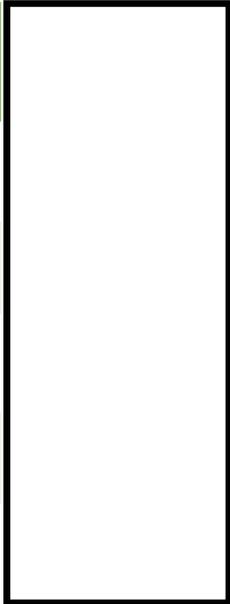
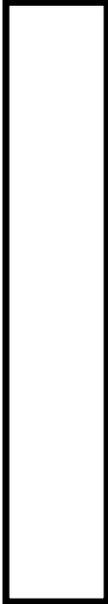
# Problématique des métastases cérébrales



# Traitement de la résistance au crizotinib

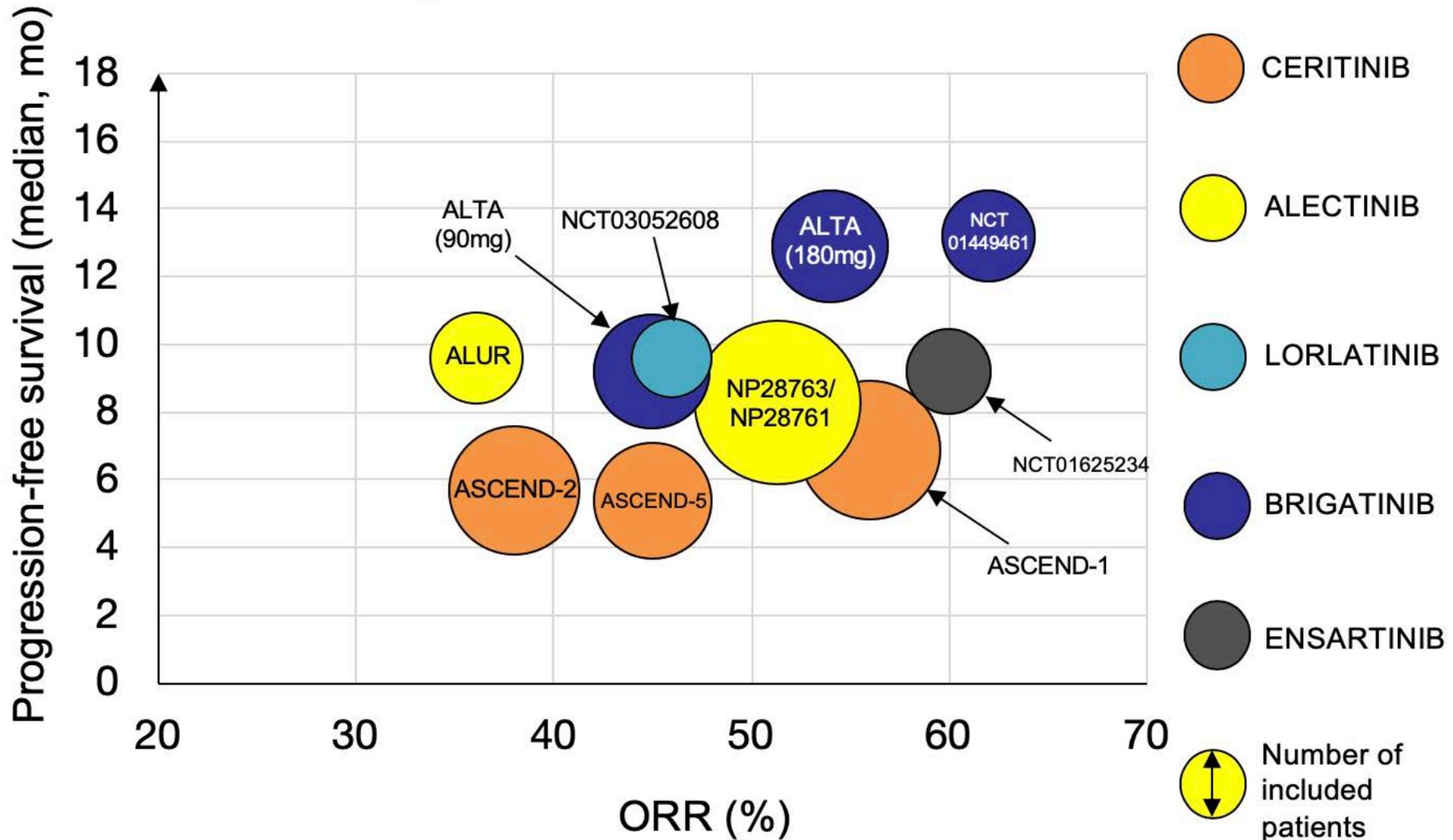
Caractéristiques des ITK-ALK de nouvelle génération:

- actifs sur la protéine ALK
- actifs sur les voies bypass
- actifs sur les mutations de résistance au crizotinib
- actifs sur la maladie du SNC

	ALK		
Crizotinib	1		
Céritinib	×7,7		
Alectinib	×3,4		
Brigatinib	×12		
Lorlatinib	×16,8		

# Efficacité des nouveaux inhibiteurs à la résistance au crizotinib

Next generation TKI after crizotinib failure



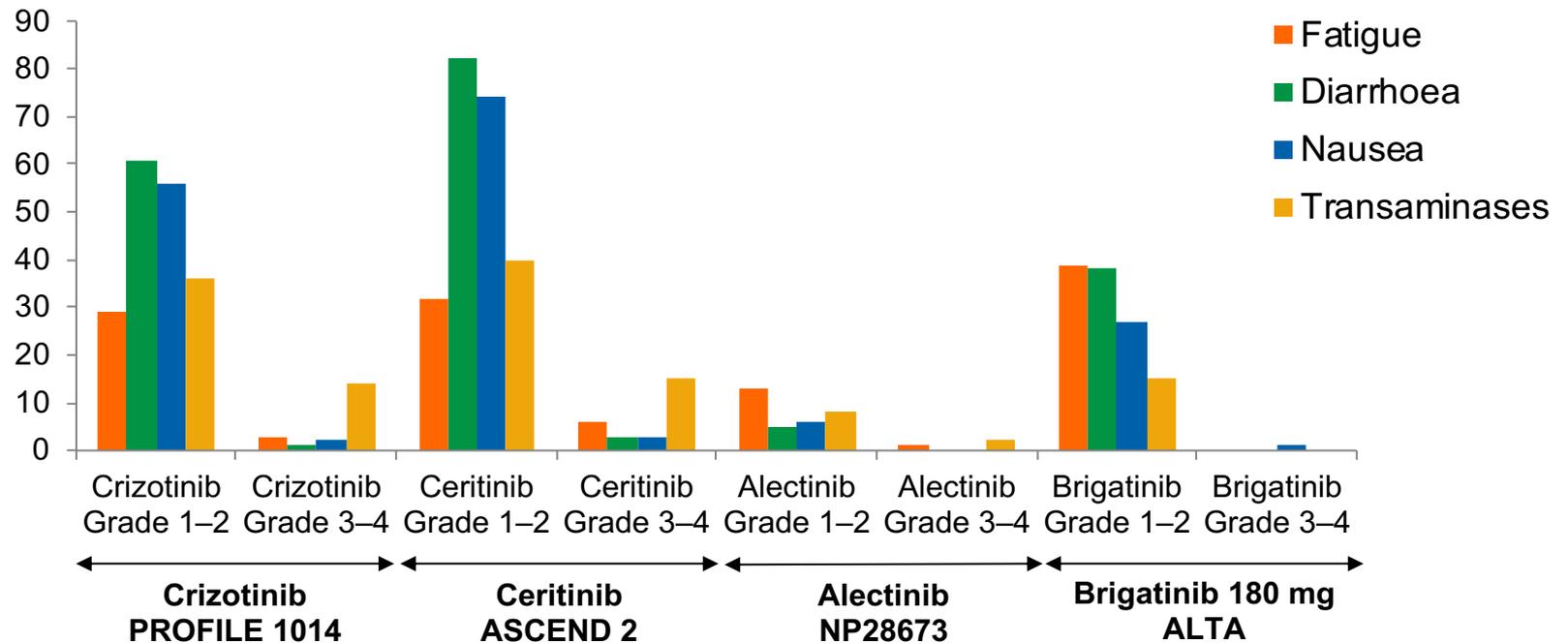
# Effacité des nouveaux inhibiteurs à la résistance au crizotinib

Effacité sur la maladie intra-cérébrale: 50 à 70 % des patients concernés

Molécule	Ceritinib			Alectinib		Brigatinib		Lorlatinib	Ensartinib
Essais	ASCEND-1	ASCEND-2	ASCEND-5	NP28763/ NP28761	ALUR		ALTA		
Nombre de patients avec métastases cérébrales	–	100	66	136	24	44	26/18	32	13
cORR, %	<b>36</b>	<b>45</b>	<b>35</b>	<b>64</b>	<b>54,2</b>	<b>≈50</b>	<b>42/67</b>	<b>42</b>	<b>62</b>
cDCR, %	<b>61</b>	<b>74</b>	–	<b>90</b>	<b>79,2</b>		<b>85/83</b>	–	–
c Median Duration of Response	<b>11,1</b>	<b>9,2</b>	<b>6,9</b>	<b>10,8</b>	–		<b>NA</b>	–	–

# Tolérance des nouveaux inhibiteurs à la résistance au crizotinib

Tolérance des ITK-ALK de nouvelle génération:



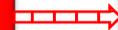
# Stratégie séquentielle

Progression sous  
crizotinib

ITK-ALK  
nouvelle génération A

ITK-ALK  
nouvelle génération B

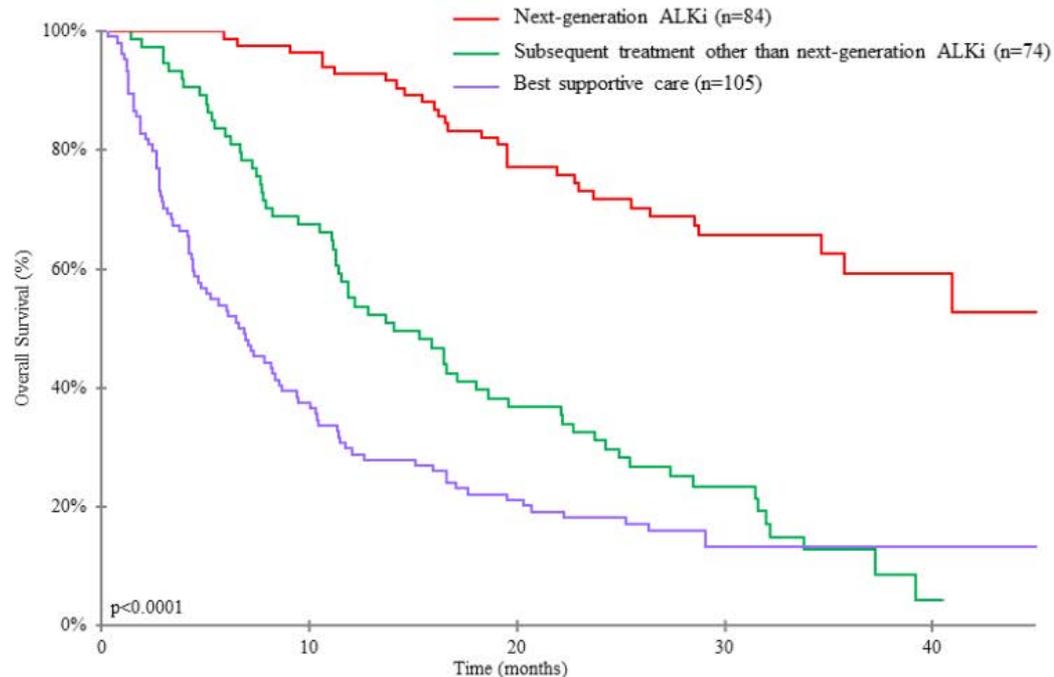
Chimiothérapie à base de  
pemetrexed+/-bevacizumab



# Stratégie séquentielle et survie

**Etude IFCT-1302 CLINALK:** analyse des données de survie 263 CBNPC ALK+ ayant progressés sous crizotinib

- Si traitement par ITK-ALK de nouvelle generation: taux de survie à 1 an de 92,9%  
taux de survie à 3 ans de 59,2%

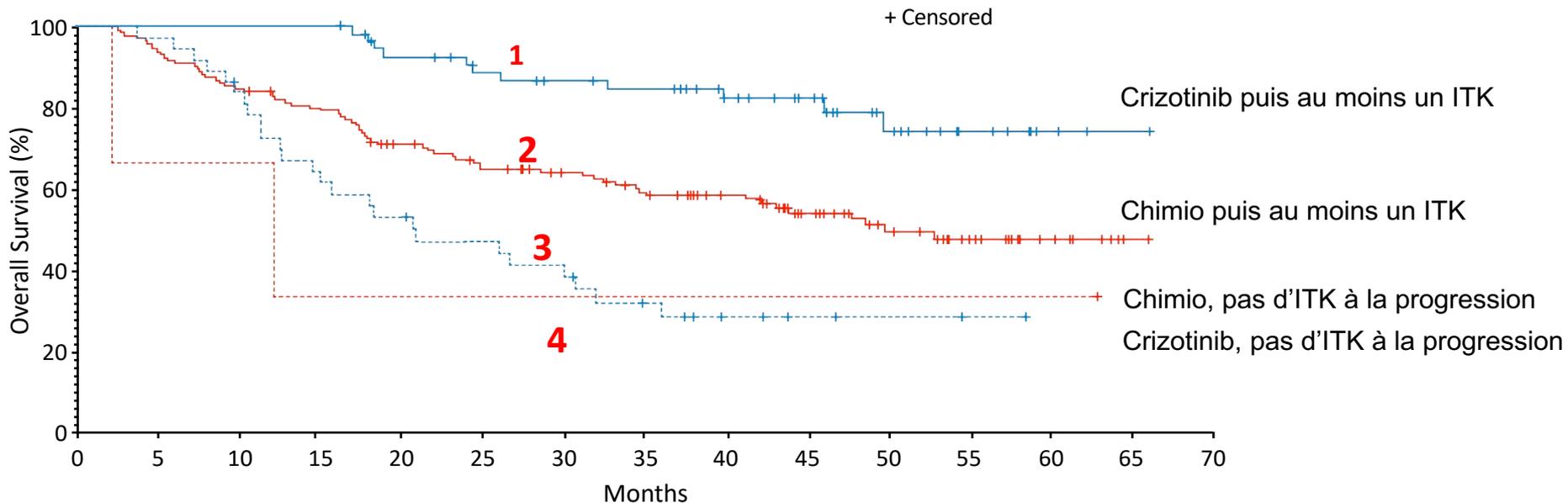


## Number at risk

Next-generation ALKi	84	81	62	36	11
Subsequent treatment other than next-generation ALKi	74	49	26	12	1
Best supportive care	105	39	22	9	3

# Stratégie séquentielle et survie

**PROFILE 1014:** Etude post-hoc de l'impact des ITK-ALK de nouvelle generation après échec du crizotinib dans PROFILE 1014



# Stratégie séquentielle

Progression sous crizotinib



Discuter une biopsie:  
- Mutations de résistance  
- Autres mécanismes

**ITK-ALK  
nouvelle génération A**

2G: Ceritinib, Alectinib  
- Mutations de résistance  
- Progression cérébrale

**ITK-ALK  
nouvelle génération B**

**Chimiothérapie à base de  
pemetrexed+/-bevacizumab**

# Stratégie séquentielle

Progression sous crizotinib



Discuter une biopsie:  
- Mutations de résistance  
- Autres mécanismes

**ITK-ALK  
nouvelle génération A**

2G: Ceritinib, Alectinib  
- Mutations de résistance  
- Progression cérébrale



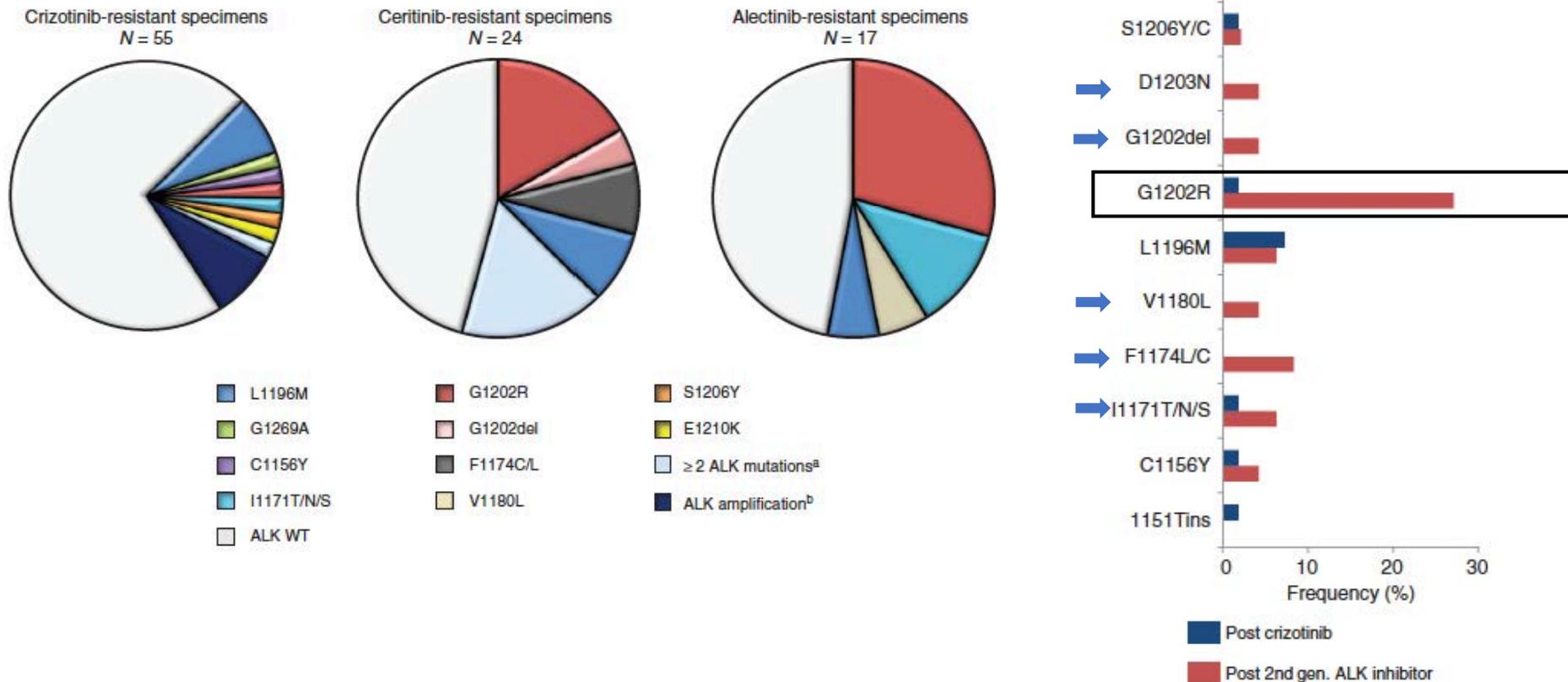
Discuter une biopsie:  
- Mutations de résistance  
- Autres mécanismes

**ITK-ALK  
nouvelle génération B**

**Chimiothérapie à base de  
pemetrexed+/-bevacizumab**

# Mécanismes de résistance aux ITK 2G

Analyse de biopsie à la résistance après crizotinib puis ITK-ALK de deuxième génération



# Mécanismes de résistance aux ITK 2G

Analyse de biopsie à la résistance après crizotinib puis ITK-ALK de deuxième génération

Le proportion et la variété des mutations de résistances s'accroissent

Brigatinib et lorlatinib couvrent un large spectre de mutations de résistance au ITK-ALK 2G

G1202R majoritaires:  
Efficacité théorique du lorlatinib

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

Mutation status	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib
Parental Ba/F3	763.9	885.7	890.1	2774.0	11293.8
<i>EML4-ALK</i> V1	38.6	4.9	11.4	10.7	2.3
<i>EML4-ALK</i> C1156Y	61.9	5.3	11.6	4.5	4.6
<i>EML4-ALK</i> I1171N	130.1	8.2	397.7	26.1	49.0
<i>EML4-ALK</i> I1171S	94.1	3.8	177.0	17.8	30.4
<i>EML4-ALK</i> I1171T	51.4	1.7	33.6 <sup>a</sup>	6.1	11.5
<i>EML4-ALK</i> F1174C	115.0	38.0 <sup>a</sup>	27.0	18.0	8.0
<i>EML4-ALK</i> L1196M	339.0	9.3	117.6	26.5	34.0
<i>EML4-ALK</i> L1198F	0.4	196.2	42.3	13.9	14.8
<i>EML4-ALK</i> G1202R	381.6	124.4	706.6	129.5	49.9
<i>EML4-ALK</i> G1202del	58.4	50.1	58.8	95.8	5.2
<i>EML4-ALK</i> D1203N	116.3	35.3	27.9	34.6	11.1
<i>EML4-ALK</i> E1210K	42.8	5.8	31.6	24.0	1.7
<i>EML4-ALK</i> G1269A	117.0	0.4	25.0	ND	10.0
<i>EML4-ALK</i> D1203N+F1174C	338.8	237.8	75.1	123.4	69.8
<i>EML4-ALK</i> D1203N+E1210K	153.0	97.8	82.8	136.0	26.6

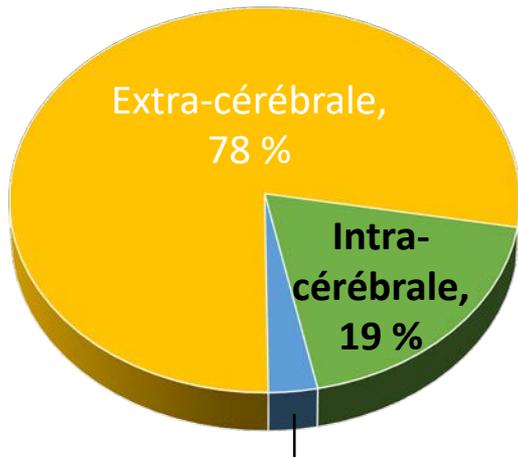
IC<sub>50</sub> ≤ 50 nmol/L

IC<sub>50</sub> > 50 < 200 nmol/L

IC<sub>50</sub> ≥ 200 nmol/L

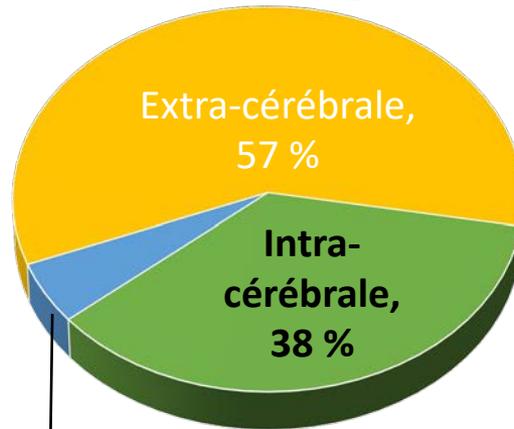
# Problématique des métastases cérébrales

Sans métastase cérébrale  
au diagnostic



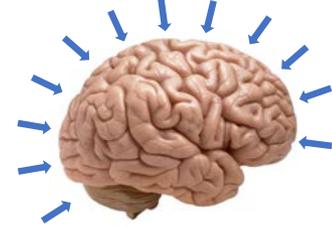
Extra- et Intra  
Cérébrale, 3 %

Métastase(s) cérébrale(s)  
traitée(s) au diagnostic

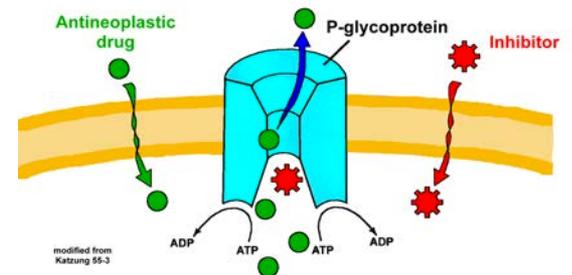


Extra- et Intra  
Cérébrale, 5 %

Pénétration modérée  
de la barrière hémato-encéphalique



TKI substrat de P-GP  
ou "Permeability-GlycoProtein"



72% de lésions cérébrales  
après échec de deux ITK-ALK

# Stratégie séquentielle

Progression sous crizotinib



Discuter une biopsie:  
- Mutations de résistance  
- Autres mécanismes

**ITK-ALK  
nouvelle génération A**

2G: Ceritinib, Alectinib  
- Mutations de résistance  
- Progression cérébrale



Faire une biopsie:  
- Mutations de résistance  
- Autres mécanismes

**ITK-ALK  
nouvelle génération B**

NG: Brigatinib, Lorlatinib  
- Mutations de résistance  
- Progression cérébrale

**Chimiothérapie à base de  
pemetrexed+/-bevacizumab**

# Patients avec réarrangement *ALK* et *ROS1*: Quelle séquence?

Introduction

Développement clinique du crizotinib dans les cancers du poumon avancé *ALK* +

Mécanismes de résistance au crizotinib et stratégie de séquence avec les *ITK-ALK* de nouvelle génération

**Alectinib en première ligne de traitement: nouveau standard?**

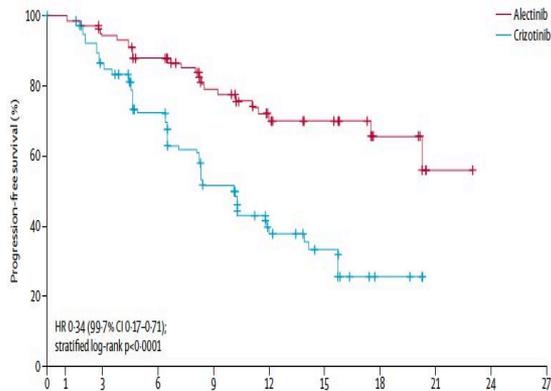
Traitement des cancers du poumon *ROS1* +

Conclusion

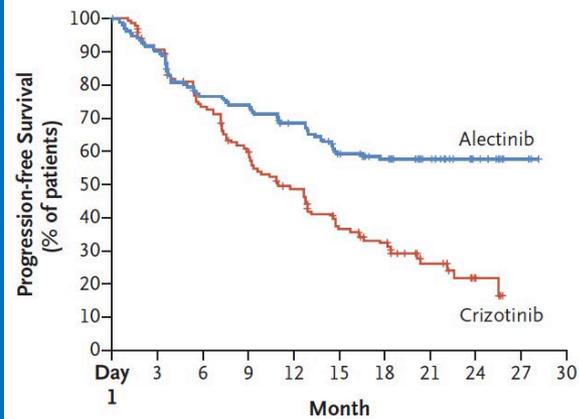
# Alectinib en première ligne de traitement

Essai de phase III randomisés alectinib vs. crizotinib première ligne

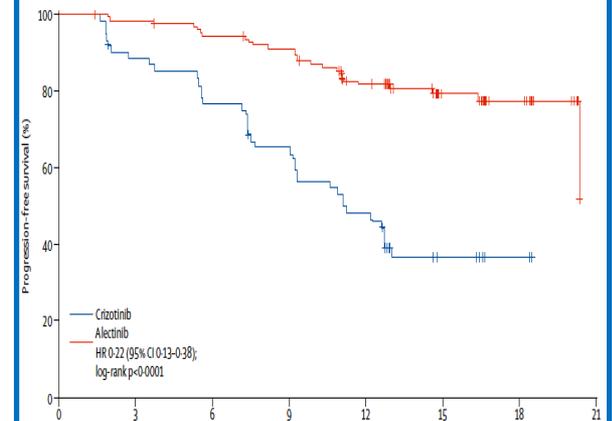
## ALEX-J



## ALEX



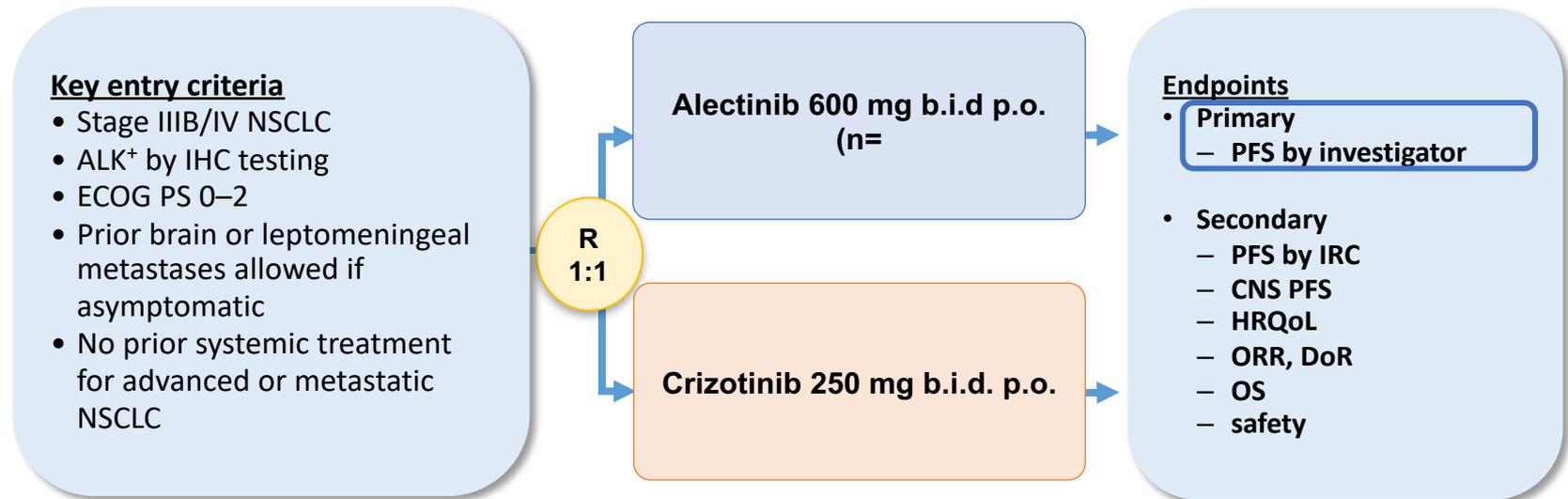
## ALESIA



# Alectinib en première ligne de traitement

## ALEX

Essai multicentrique international de phase III: alectinib vs crizotinib



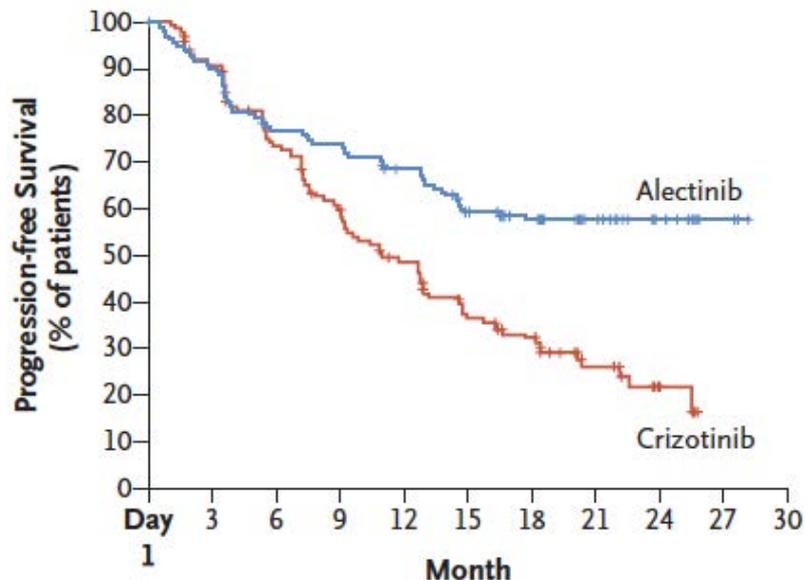
# Alectinib en première ligne de traitement

## ALEX

Essai multicentrique international de phase III: alectinib vs crizotinib

**Objectif principal:  
Survie sans progression**

Hazard ratio à **0,47**  
(IC 95 %, 0,34 - 0,65)  
 $p < 0,0001$

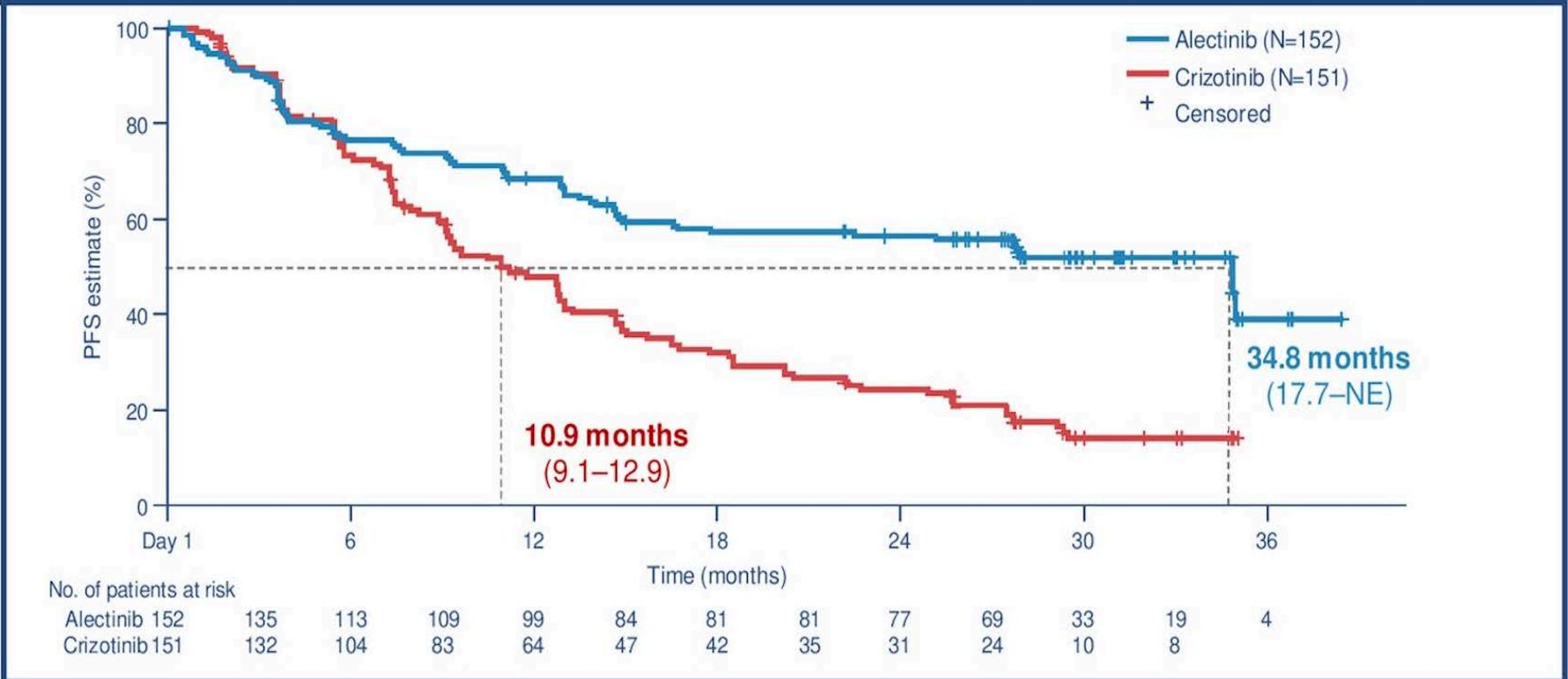


Subgroup	No. of Events/ No. of Patients	Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
Overall	164/303	0.48 (0.35–0.66)
Age		
<65 yr	125/233	0.48 (0.34–0.70)
≥65 yr	39/70	0.45 (0.24–0.87)
Sex		
Female	91/171	0.39 (0.25–0.60)
Male	73/132	0.61 (0.38–0.98)
Race		
Asian	72/138	0.46 (0.28–0.75)
Non-Asian	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 →

# Alectinib en première ligne de traitement

Figure 1. Investigator-assessed PFS.

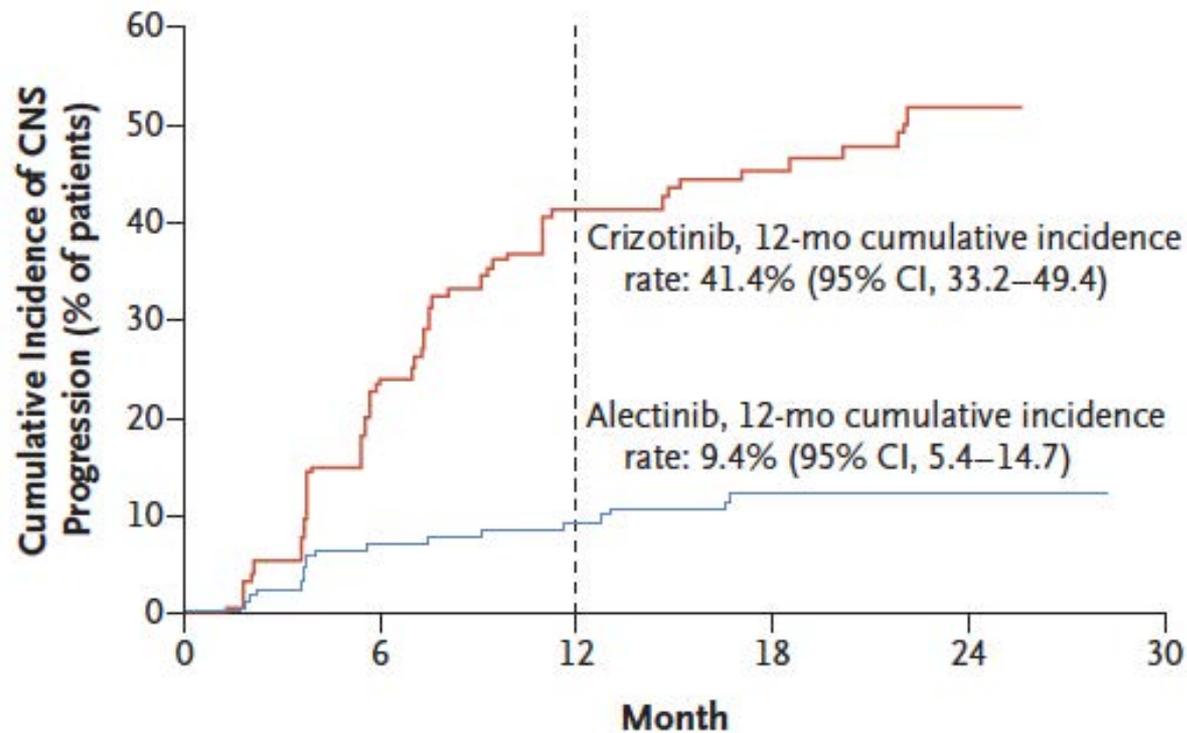


# Alectinib en première ligne de traitement

## ALEX

Essai multicentrique international de phase III: alectinib vs crizotinib

### Incidence cumulée de progression dans le SNC



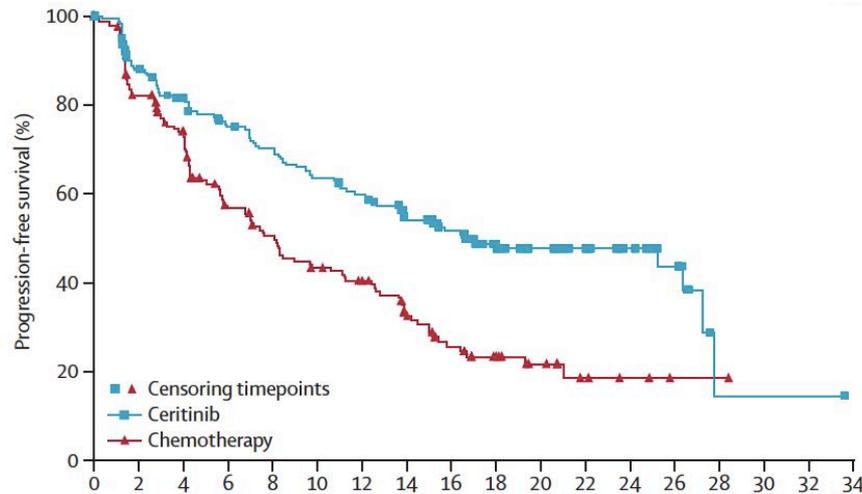
# Ceritinib en première ligne de traitement

## ASCEND-4

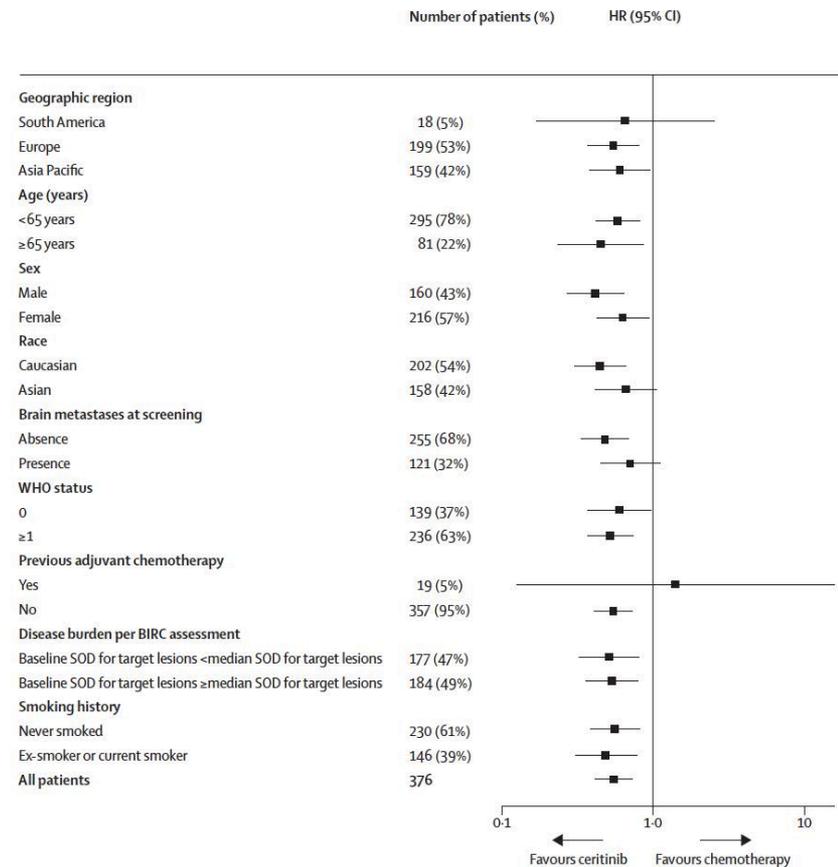
Essai multicentrique international de phase III: ceritinib vs chimiothérapie

**Objectif principal:  
Survie sans progression**

Hazard ratio à **0,55**  
(IC 95 %, 0,42 - 0,73)  
 $p < 0,00001$



Number 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

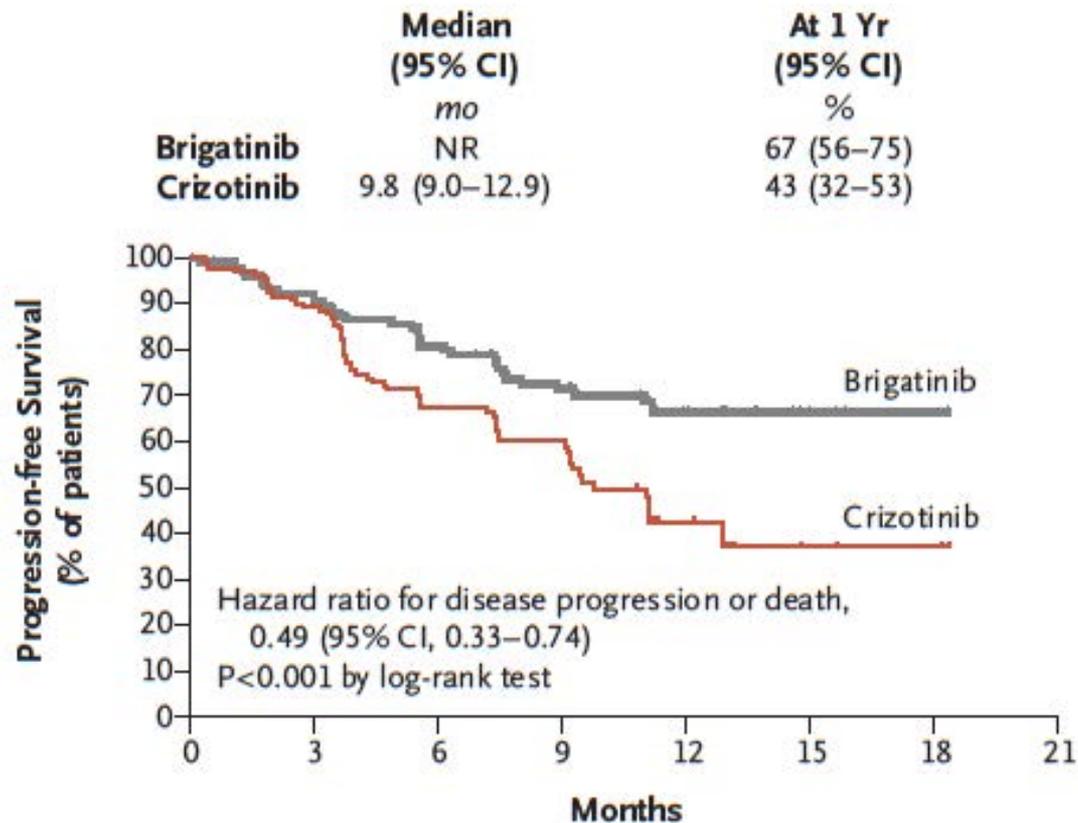


# Brigatinib en première ligne de traitement

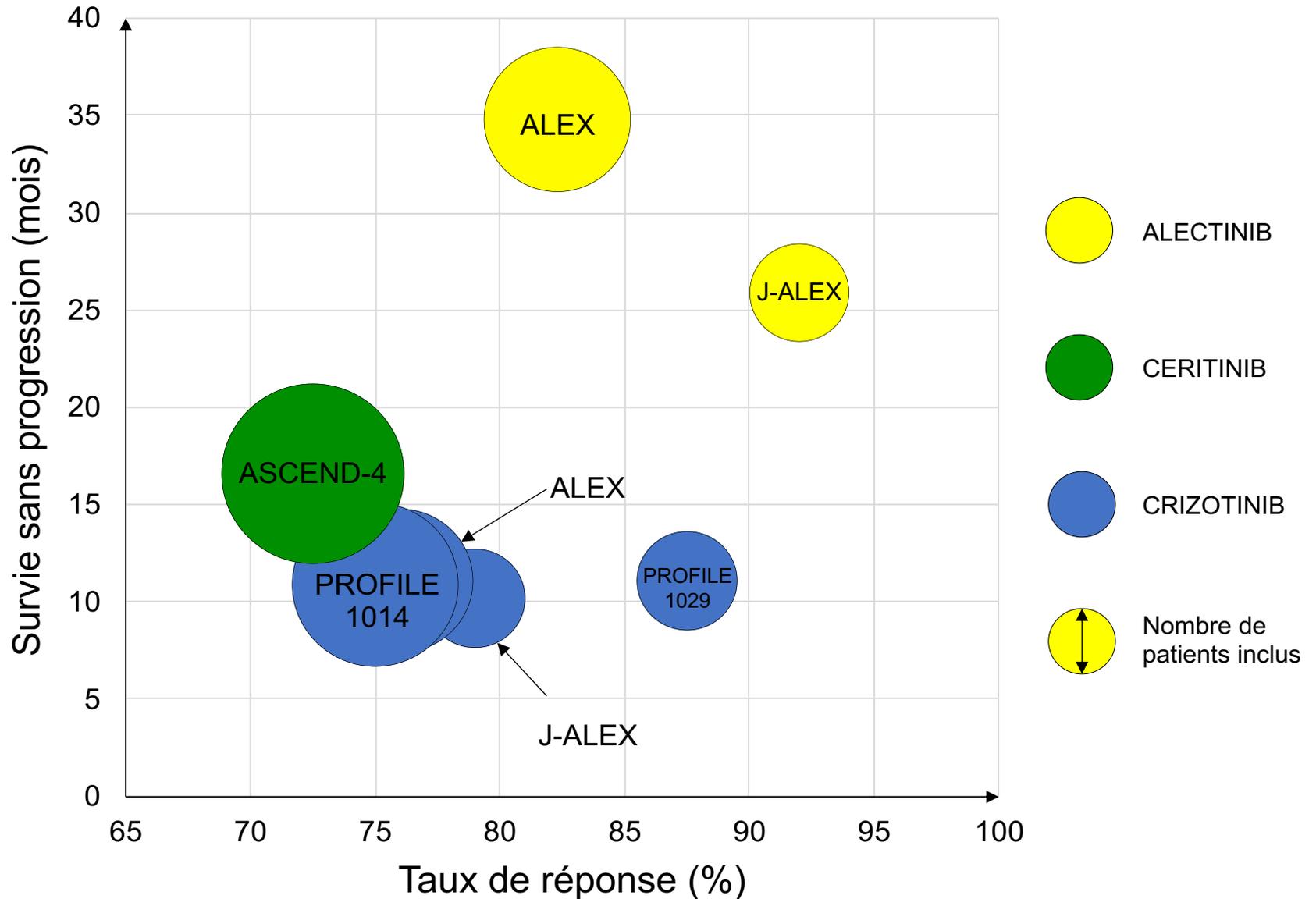
## ALTA-L1

Essai multicentrique international de phase III: brigatinib vs crizotinib

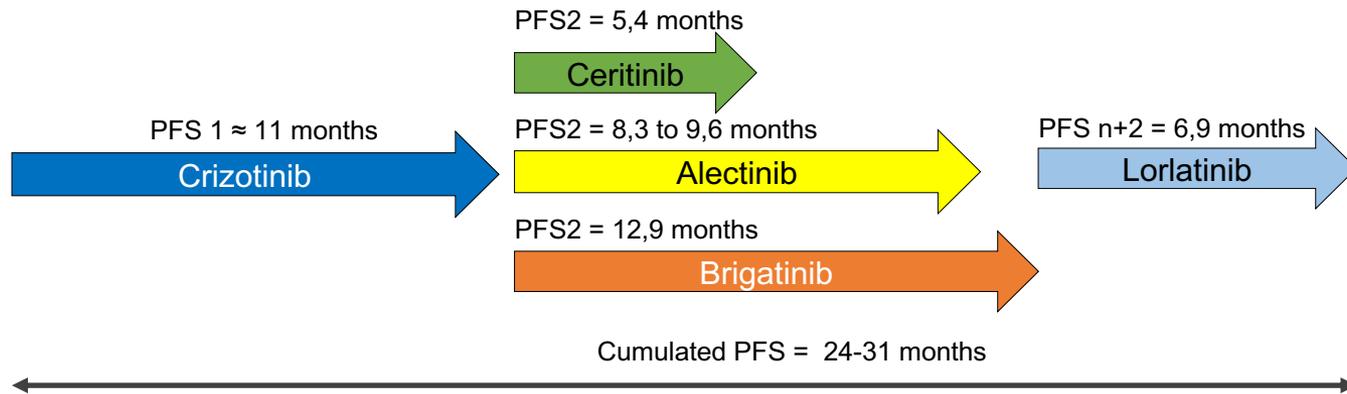
Objectif principal:  
Survie sans progression



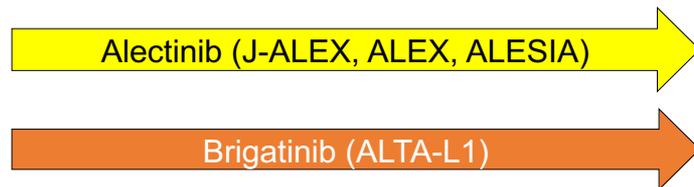
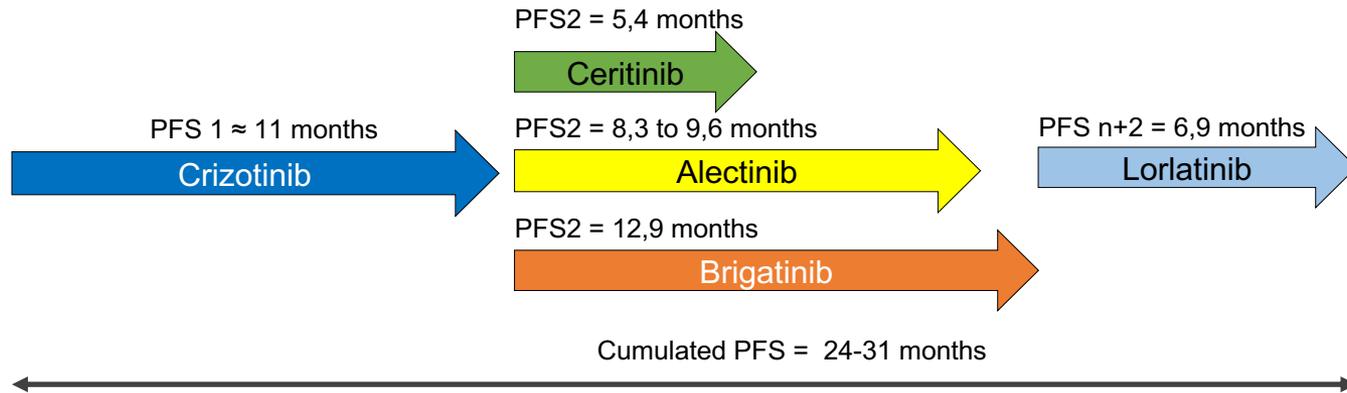
# Efficacité des ITK en première ligne de traitement



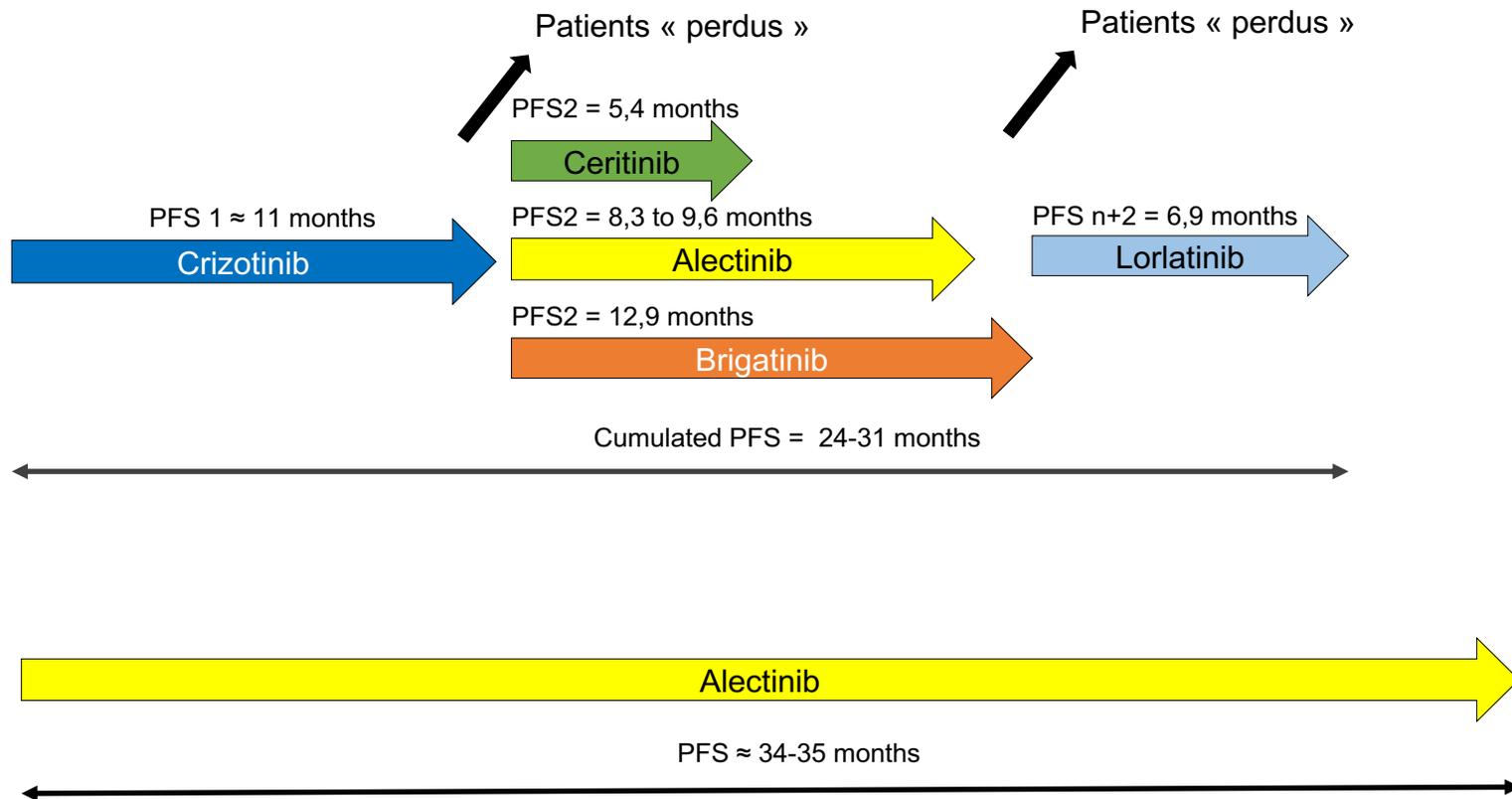
# Quelle séquence?



# Quelle séquence?



# Quelle séquence?



## **Séquence « classique »**

### **Pour**

- Traitement de rattrapage efficace
- Apparition progressive hétérogénéité tumorale
- Survie longue chez certains patients bien documentée

### **Contre**

- Effets secondaires plus fréquents et potentiellement cumulatifs des différents iALK
- Nombreuses re-biopsies
- Moins efficace sur la maladie cérébrale

## **Alectinib (brigatinib) en première ligne**

### **Contre**

- Traitement de rattrapage non consensuel
- Forte hétérogénéité tumorale possible à la résistance
- Pas de supériorité en survie globale comparée à la séquence « classique »

### **Pour**

- Certain d'exposer les patients au meilleur ITK
- Meilleur index thérapeutique que le crizotinib
- Amélioration de la qualité de vie
- Repousse la progression très significativement et donc les rebiopsies
- Plus efficace sur la maladie cérébrale

# Stratégie séquentielle « classique »

Progression sous crizotinib



Discuter une biopsie:  
- Mutations de résistance  
- Autres mécanismes

**ITK-ALK  
nouvelle génération A**

2G: Ceritinib, Alectinib  
- Mutations de résistance  
- Progression cérébrale



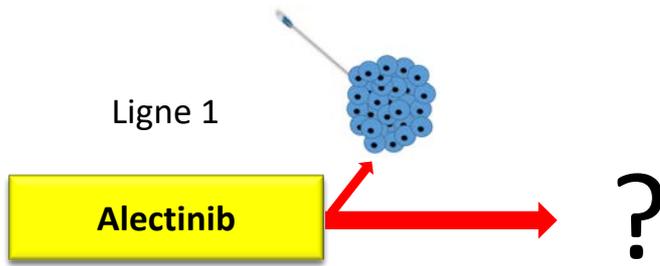
Faire une biopsie:  
- Mutations de résistance  
- Autres mécanismes

**ITK-ALK  
nouvelle génération B**

NG: Brigatinib, Lorlatinib  
- Mutations de résistance  
- Progression cérébrale

**Chimiothérapie à base de  
pemetrexed+/-bevacizumab**

# Alectinib nouveau standard en première ligne

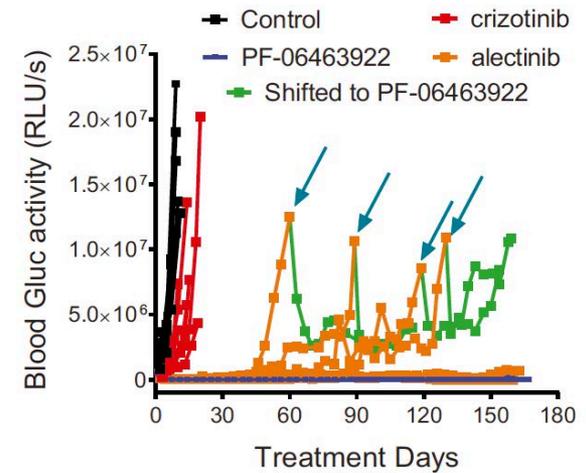
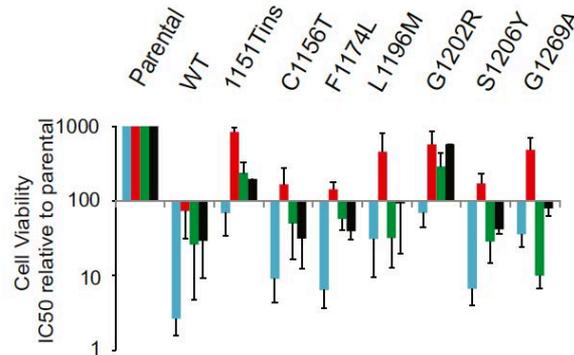
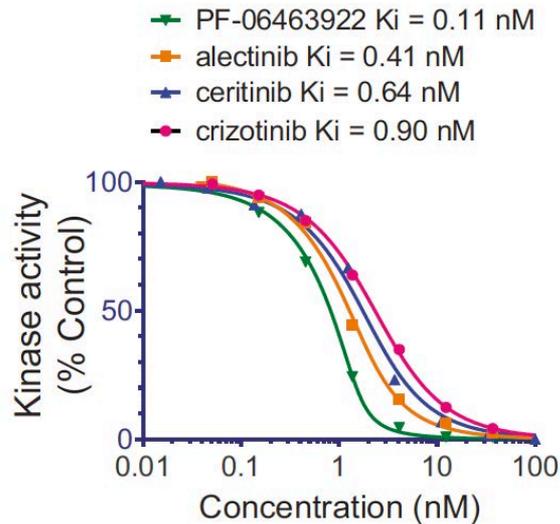


# Lorlatinib et traitement de la résistance aux ITK-ALK

Inhibition puissante de la protéine ALK wild type

Efficace sur les mutations gatekeeper (L1196M) et solvent-front (G1202R)

Efficace sur la maladie du SNC

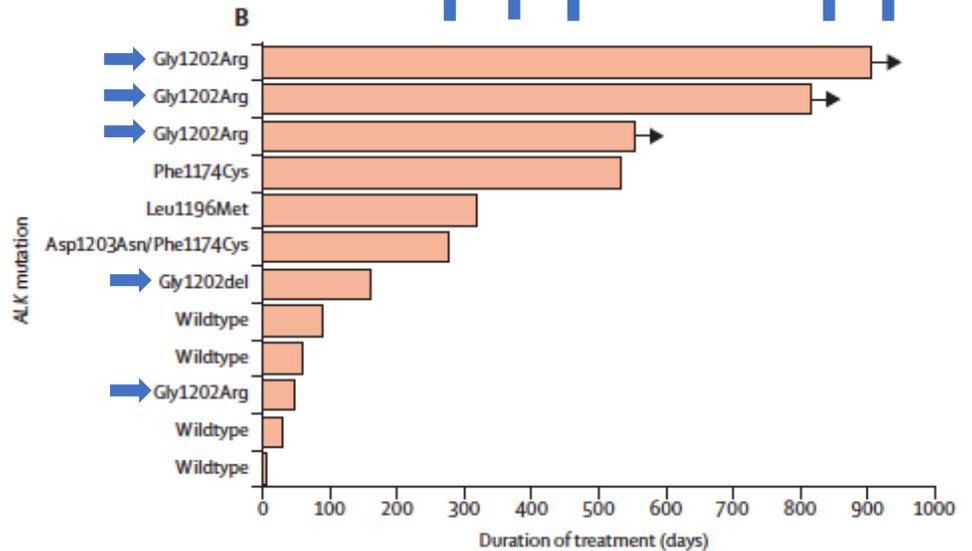
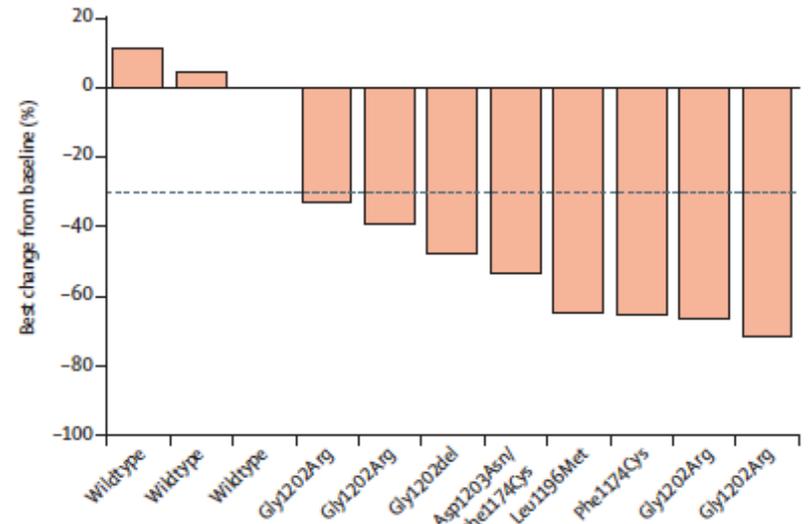


# Phase I Lorlatinib

## Phase I Lorlatinib (ITK3G)

Efficacy after two ITK-ALK in patients with documented resistance mutation

Durable response in G1202R positive patients



# Phase II Lorlatinib

	Treatment naive (EXP1)	Previous crizotinib with or without chemotherapy (EXP2-3A)	Previous non-crizotinib ALK TKI with or without chemotherapy (EXP3B)	≥2 previous ALK TKIs* with or without chemotherapy (EXP4-5)	≥1 previous ALK TKI with or without chemotherapy (pooled EXP2-5)
<b>Overall responses</b>					
Number of patients	30	59	28	111	198
Best overall response					
Complete response†	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)	2 (2%)	4 (2%)
Partial response†	26 (87%)	40 (68%)	8 (29%)	41 (37%)	89 (45%)
Stable disease	2 (7%)	10 (17%)	10 (36%)	38 (34%)	58 (29%)
Objective progression	1 (3%)	6 (10%)	7 (25%)	20 (18%)	33 (17%)
Indeterminate	0	2 (3%)	2 (7%)	10 (9%)	14 (7%)
Patients with confirmed objective response (%; 95% CI)‡	27 (90.0%; 73.5-97.9)	41 (69.5%; 56.1-80.8)	9 (32.1%; 15.9-52.4)	43 (38.7%; 29.6-48.5)	93 (47.0%; 39.9-54.2)
Median time to first tumour response, months (IQR)	1.4 (1.3-2.7)	1.4 (1.3-2.6)	1.4 (1.4-2.7)	1.4 (1.4-2.9)	1.4 (1.3-2.7)
Median duration of response, months (95% CI)§	NR (10.0-NR)	NR (11.1-NR)	NR (4.1-NR)	NR (5.5-NR)	NR (11.1-NR)
Median duration of follow-up for response, months (IQR)¶	6.9 (5.6-12.5)	6.9 (4.2-7.0)	7.0 (5.6-8.3)	7.2 (5.6-9.8)	6.9 (5.6-8.3)

**Echec d'au moins deux ITK-ALK:  
Taux de réponse à 39%, Taux de contrôle à 74%,  
médiane de réponse non atteinte**

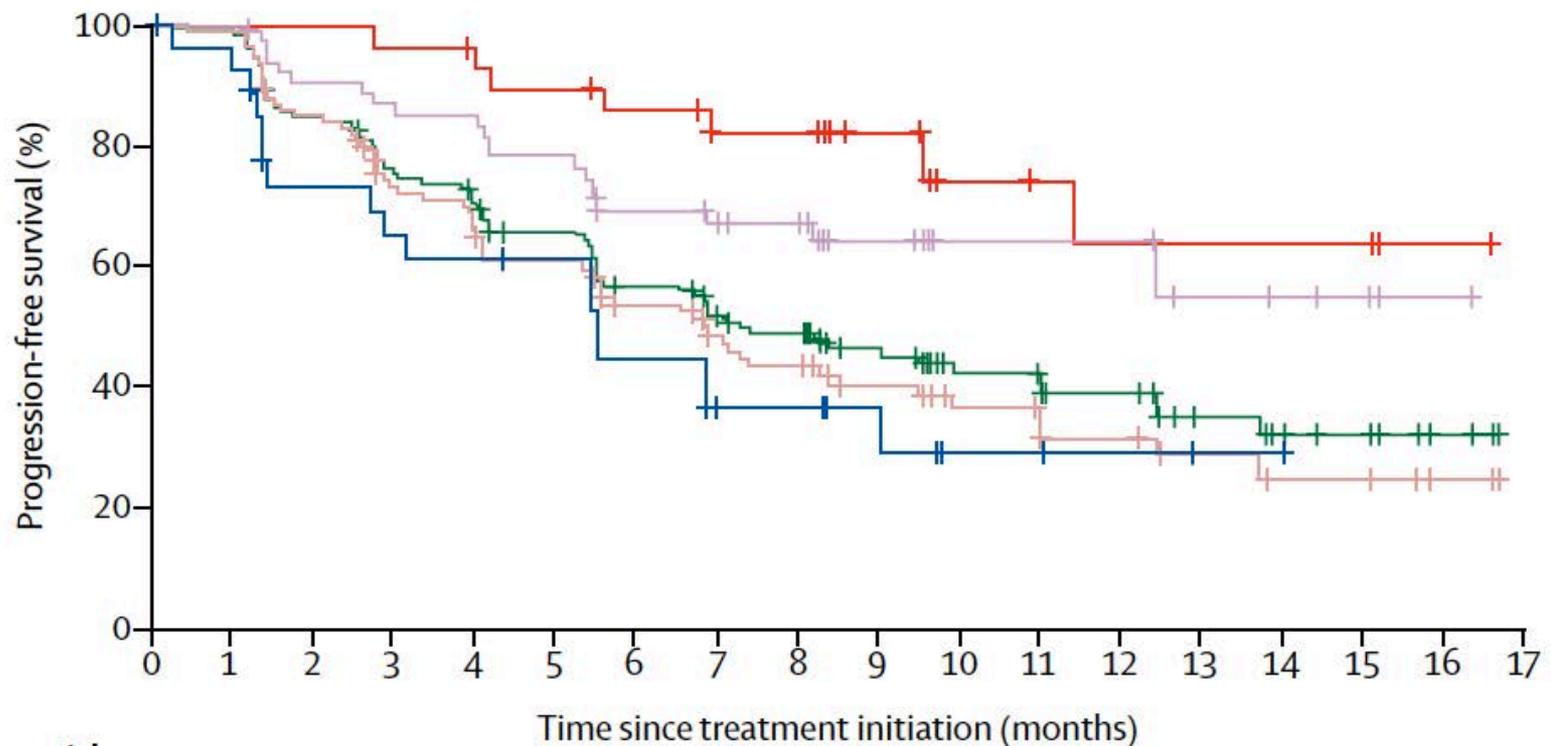
# Phase II Lorlatinib

	Treatment naive (EXP1)	Previous crizotinib with or without chemotherapy (EXP2-3A)	Previous non-crizotinib ALK TKI with or without chemotherapy (EXP3B)	≥2 previous ALK TKIs* with or without chemotherapy (EXP4-5)	≥1 previous ALK TKI with or without chemotherapy (pooled EXP2-5)
<b>Overall responses</b>					
Number of patients	30	59	28	111	198
Best overall response					
Complete response†	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)	2 (2%)	4 (2%)
Partial response†	26 (87%)	40 (68%)	8 (29%)	41 (37%)	89 (45%)
Stable disease	2 (7%)	10 (17%)	10 (36%)	38 (34%)	58 (29%)
Objective progression	1 (3%)	6 (10%)	7 (25%)	20 (18%)	33 (17%)
Indeterminate	0	2 (3%)	2 (7%)	10 (9%)	14 (7%)
Patients with confirmed objective response (%; 95% CI)‡	27 (90.0%; 73.5-97.9)	41 (69.5%; 56.1-80.8)	9 (32.1%; 15.9-52.4)	43 (38.7%; 29.6-48.5)	93 (47.0%; 39.9-54.2)
Median time to first tumour response, months (IQR)	1.4 (1.3-2.7)	1.4 (1.3-2.6)	1.4 (1.4-2.7)	1.4 (1.4-2.9)	1.4 (1.3-2.7)
Median duration of response, months (95% CI)§	NR (10.0-NR)	NR (11.1-NR)	NR (4.1-NR)	NR (5.5-NR)	NR (11.1-NR)
Median duration of follow-up for response, months (IQR)¶	6.9 (5.6-12.5)	6.9 (4.2-7.0)	7.0 (5.6-8.3)	7.2 (5.6-9.8)	6.9 (5.6-8.3)

**Echec d'un ITK-ALK de deuxième génération:  
Taux de réponse à 32%, Taux de contrôle à 68%,  
médiane de réponse non atteinte**

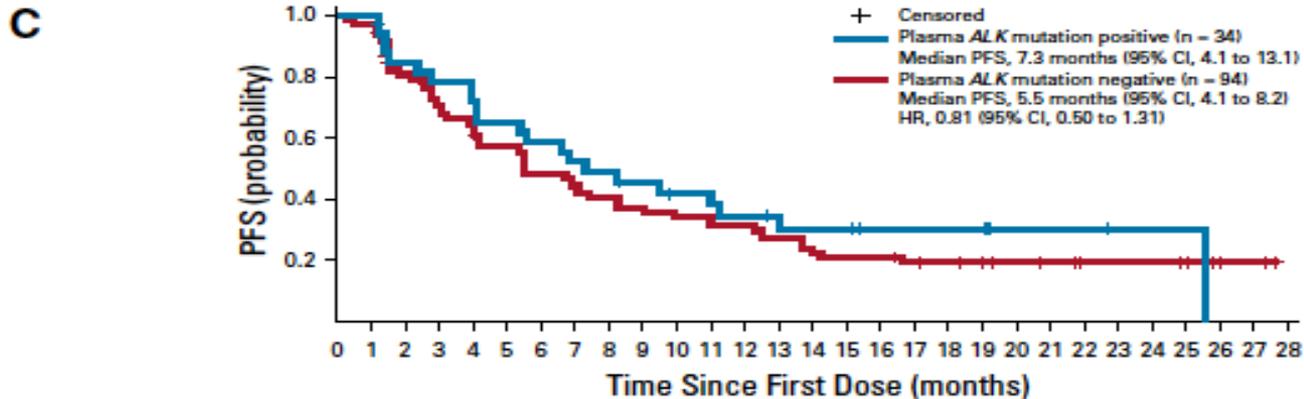
# Phase II Lorlatinib

	Number of events (%)	Median PFS, months (95% CI)
EXP1	7 (23)	NR (11.4-NR)
EXP2-3A	21 (36)	NR (12.5-NR)
EXP3B	18 (64)	5.5 (2.7-9.0)
EXP4-5	62 (56)	6.9 (5.4-9.5)
Pooled EXP2-5	101 (51)	7.3 (5.6-11.0)



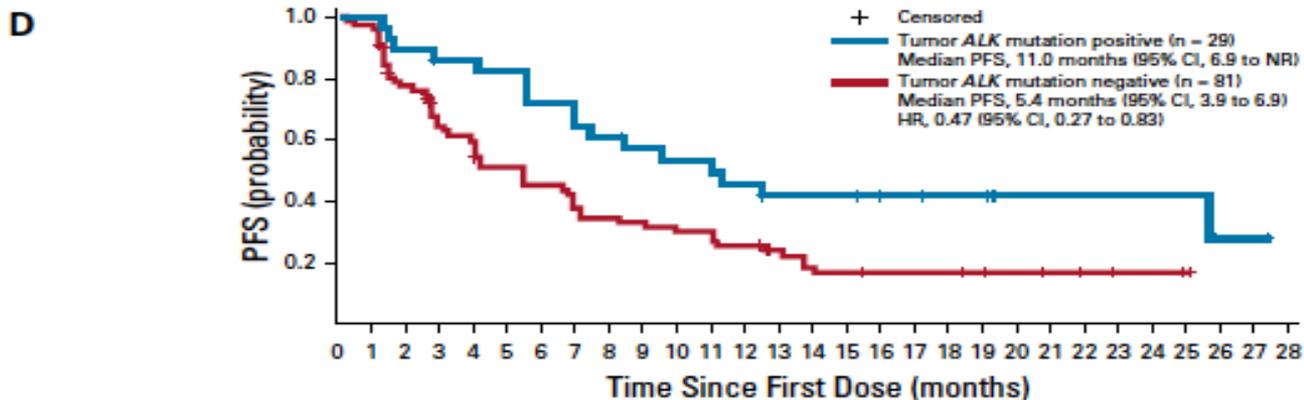
# Phase II Lorlatinib

Impact de la présence ou non d'une mutation de résistance



No. at risk

Plasma <i>ALK</i> mutation positive	34	34	27	24	23	20	18	16	15	13	11	11	9	8	7	7	5	5	5	5	2	2	2	1	1	1	0	0	0	
Plasma <i>ALK</i> mutation negative	94	89	71	59	52	48	40	37	34	31	29	29	26	21	17	16	16	14	13	12	10	8	6	6	6	6	5	3	2	0



No. at risk

Tumor <i>ALK</i> mutation positive	29	29	26	24	24	23	20	18	17	15	14	14	12	10	10	10	8	8	7	7	3	3	3	3	3	3	1	1	0
Tumor <i>ALK</i> mutation negative	81	76	56	44	37	34	30	25	23	22	20	20	17	13	9	9	8	8	8	7	6	4	3	2	2	1	0	0	0

# Alectinib nouveau standard en première ligne

Ligne 1

**Alectinib**

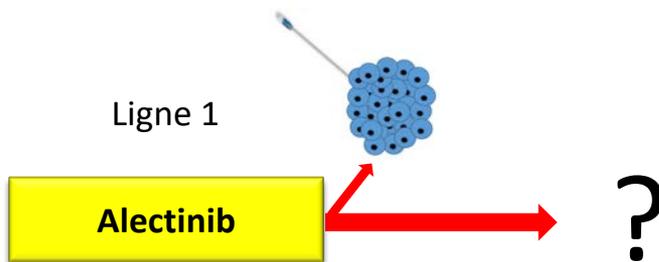


**Lorlatinib**



Chimiothérapie  
+/- bevacizumab  
+/- anti-PD-1/PD-L1

# Alectinib nouveau standard en première ligne



**Si mutation G1202R:  
lorlatinib  
ITK-ALK au cours d'essais cliniques**

**Si mutation non G1202R, ou  $\geq 1$  mutation:  
lorlatinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib  
ITK-ALK au cours d'essais cliniques**

**Si absence de mutation de résistance:  
ITK-ALK? Autres thérapeutiques?**

Chimiothérapie à base de pemetrexed?

**Combinaison d'immunothérapie et chimiothérapie?**

Immunothérapie: pas d'indication ou après épuisement des traitements

**Besoin d'essais cliniques**

# Essai IFCT-1902 ORAKLE



- CBNPC avancé ALK+
- Progression après une ligne alectinib ou brigatinib
- Bénéfice clinique  $\geq 6$  mois avec alectinib ou brigatinib
- PS 0, 1 ou 2
- Métastases cérébrales ou leptoméningées stable et asymptomatique
- Maladie mesurable selon RECIST 1.1

- Echantillon tumoral sur tissu frais obligatoire
- Echantillons sanguins obligatoires
- Centralisation des échantillons sur une plateforme de biologie moléculaire dédiée



Lorlatinib 100 mg une fois par jour



\* En cas de progression limitée au système nerveux central sans possibilité de biopsie tissulaire, inclusion à la discrétion de l'investigateur et deux échantillons sanguins devront être fournis pour l'analyse moléculaire

# Essai EORTC ALKALINE



## ALKALINE design: Phase 2 study

Phase II, single arm, multicenter study

★ (Optional) Tissue biopsy at baseline to lorlatinib and at PD

Advanced **ALK** positive NSCLC

- TKI-pretreated
- PS ≤2
- Controlled intracranial involvement
- PD to 2<sup>nd</sup> gen. TKI by RECIST v1.1

Selection period

Treatment period

PD by RECIST v1.1



- Cohort A: ≥ 1 **ALK mut.**
- Cohort B: No **ALK mut.**
- Cohort C: No **ctDNA**

N=84

LORLATINIB 100mg daily



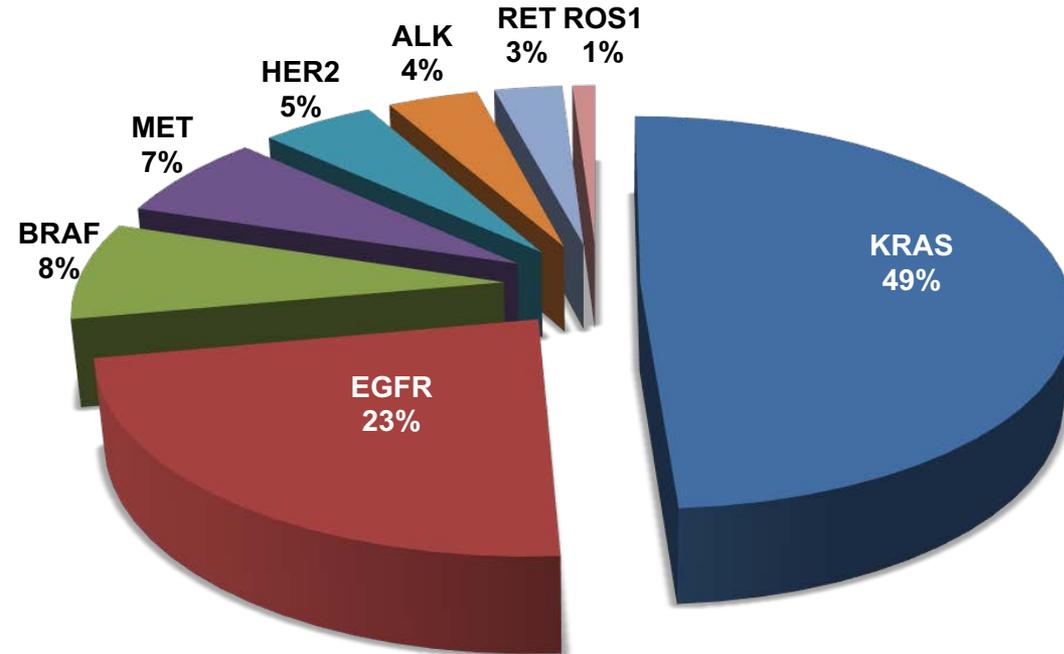
★ Liquid biopsy, body CT scan, brain MRI every 8 weeks until week 40 and then every 12 weeks until PD

★ Liquid biopsy (40ml):  
2 tubes to central lab  
2 tube to Biobanking

# Place de l'immunothérapie

## IMMUNOTARGET

### Oncogenic Driver



Driver	PD	SD	CR/PR
BRAF	46%	30%	24%
MET	50%	34%	16%
KRAS	51%	23%	26%
HER2	67%	26%	7%
EGFR	67%	21%	12%
ALK	68%	32%	0
RET	75%	19%	6%
ROS 1	83%	0	17%
TOTAL	57%	24%	19%

# Patients avec réarrangement *ALK* et *ROS1*: Quelle séquence?

Introduction

Développement clinique du crizotinib dans les cancers du poumon avancé *ALK* +

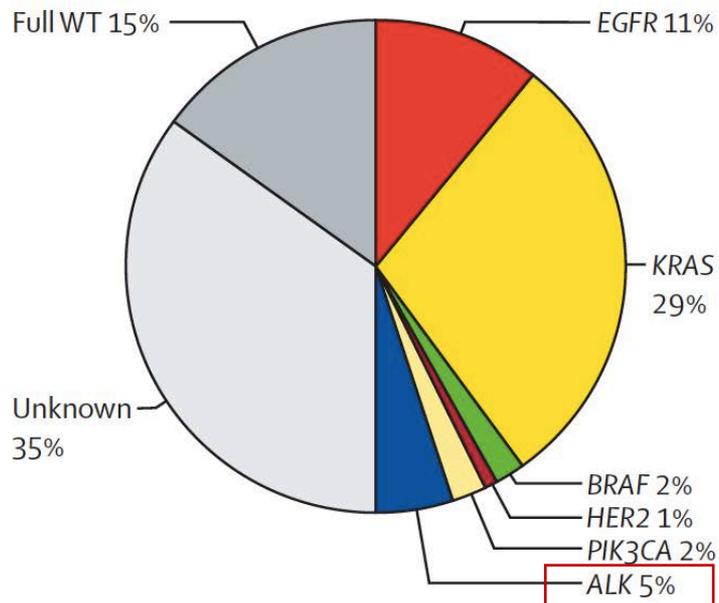
Mécanismes de résistance au crizotinib et stratégie de séquence avec les *ITK-ALK* de nouvelle génération

Alectinib en première ligne de traitement: nouveau standard?

**Traitement des cancers du poumon *ROS1* +**

Conclusion

# Le réarrangement *ROS1*



1% des CBNPC

sex ratio



65-70%

30-35%

Non-fumeur

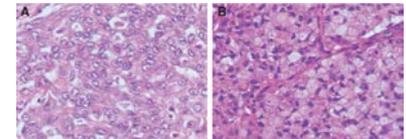


Jeune

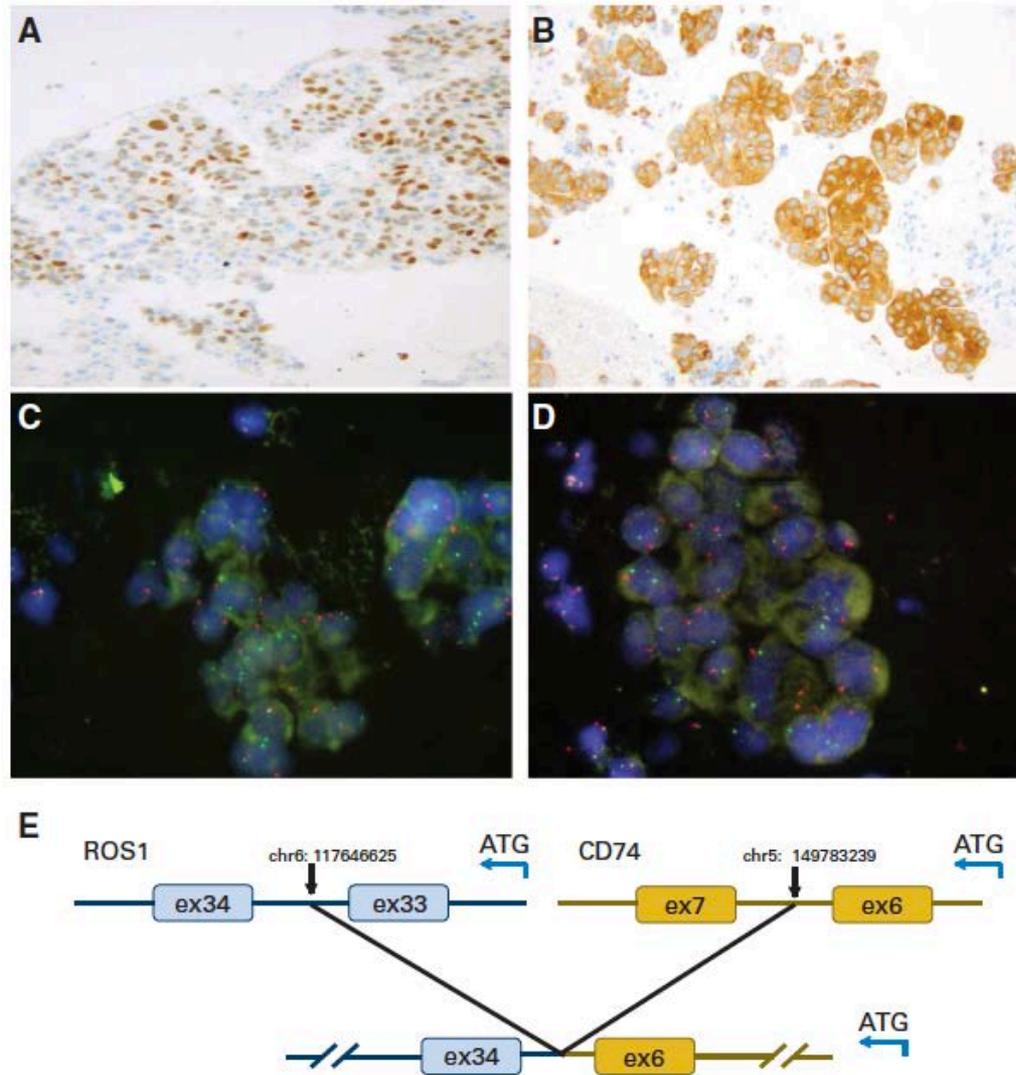
Adénocarcinomes

90%

≈ 55 ans

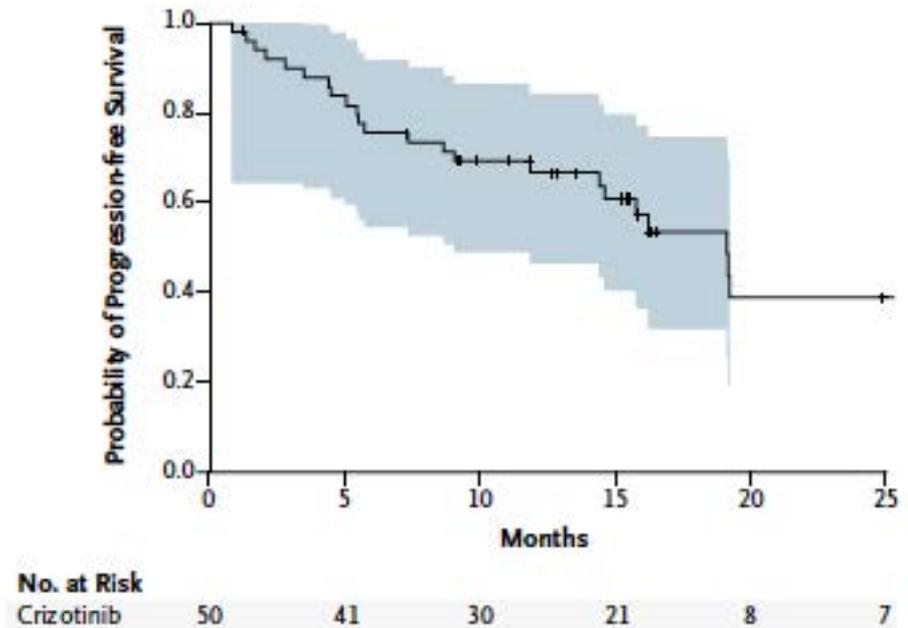
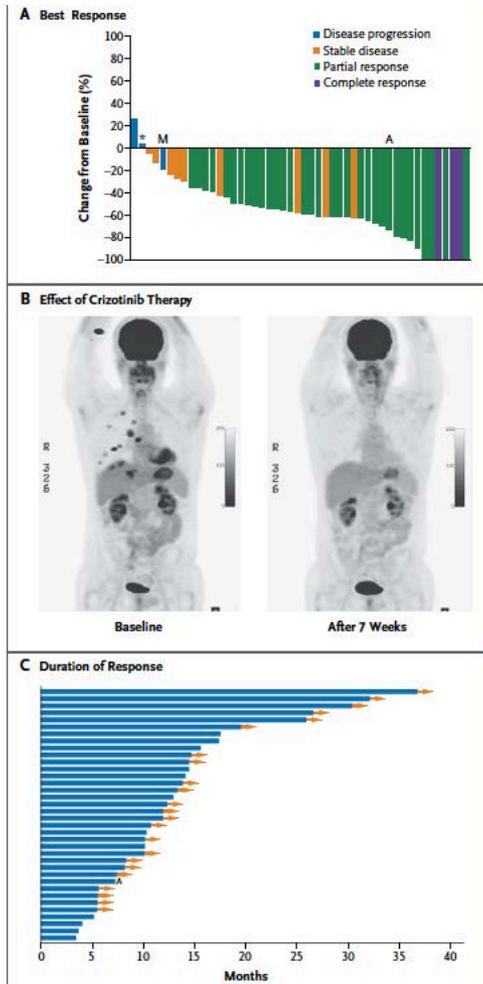


# Le réarrangement *ROS1*



# Le réarrangement *ROS1*

## Efficacité du crizotinib



# Le réarrangement *ROS1*

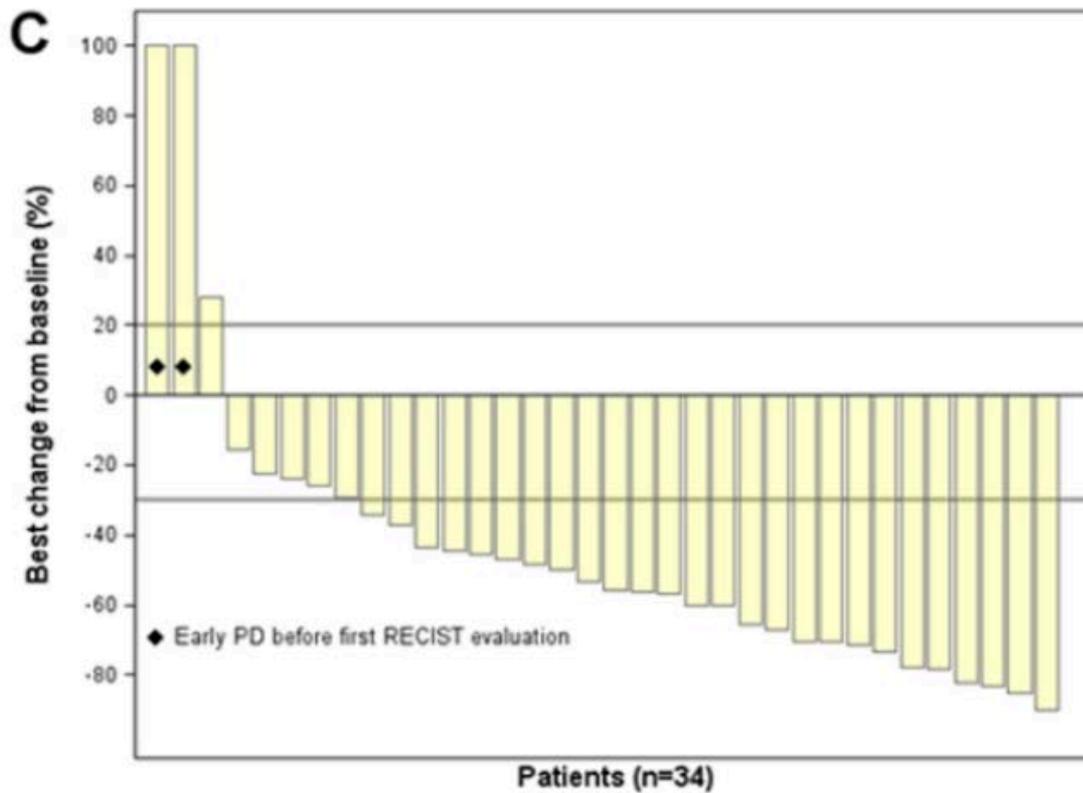
## Effacité du crizotinib: cohorte AcSé

- Préscreening en IHC ( $\geq 1+$ )
- Translocation confirmée par FISH (positif si  $\geq 15\%$  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%)

# Le réarrangement *ROS1*

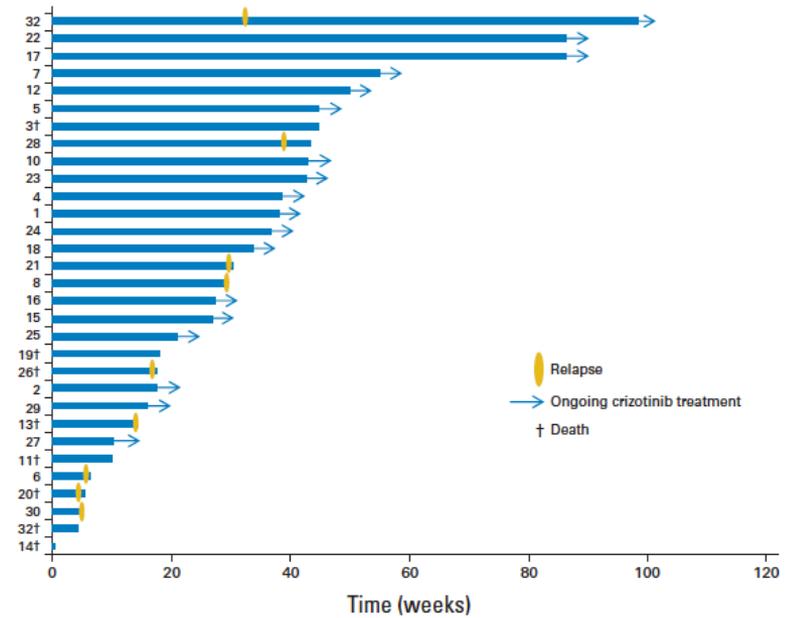
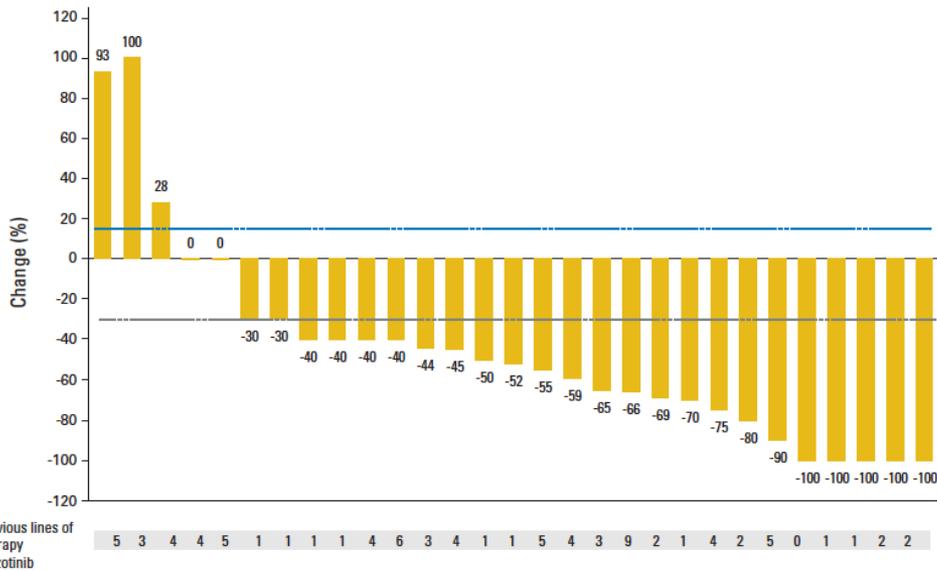
Effacité du crizotinib: cohorte AcSé



Taux de réponse: 47%

# Le réarrangement *ROS1*

## Effacité du crizotinib: cohorte EUROS1



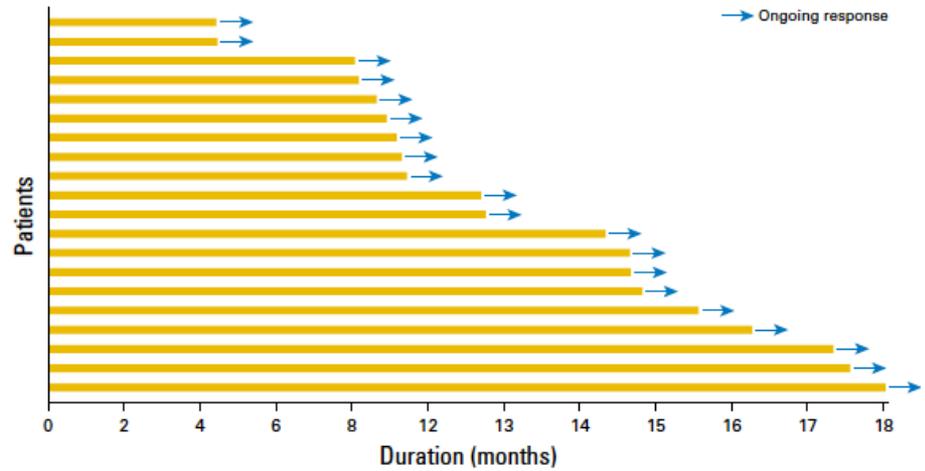
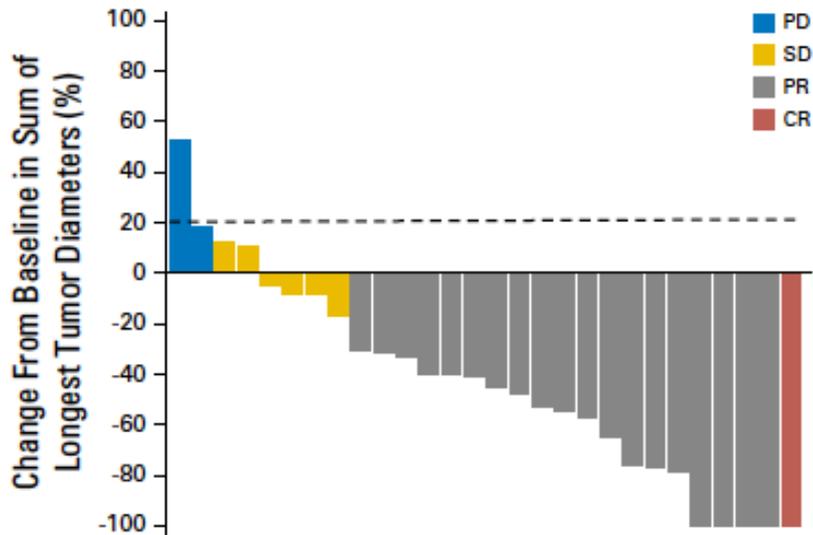
# Le réarrangement *ROS1*

## Efficacité du crizotinib

Molécule	CRIZOTINIB		
Essais	Phase I	AcSé	EUROS1
Nombre de patients avec métastases cérébrales	50	37	31
<b>ORR</b>	<b>72</b>	<b>47</b>	<b>89</b>
<b>Médiane de SSP</b>	<b>19,2</b>	<b>5,5</b>	<b>9,1</b>
<b>Durée médiane de réponse</b>	<b>17,6</b>	–	–

# Le réarrangement *ROS1*

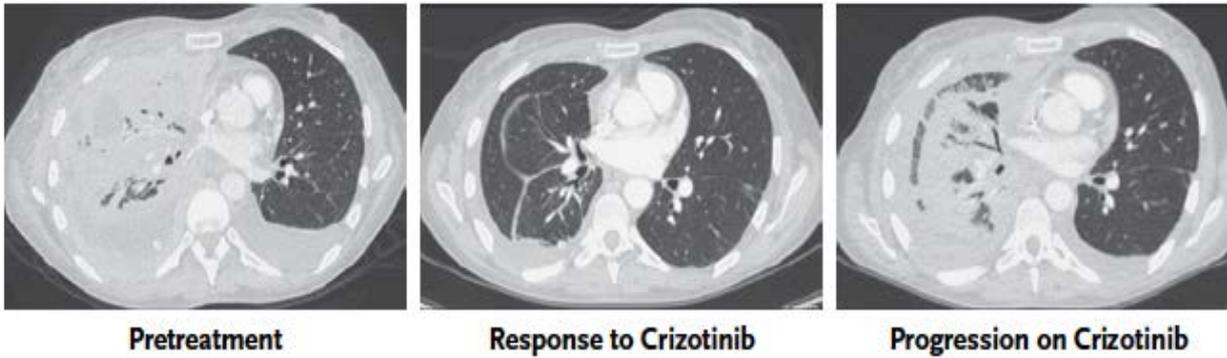
Ceritinib dans les CBNPC *ROS1* TKI naïfs:



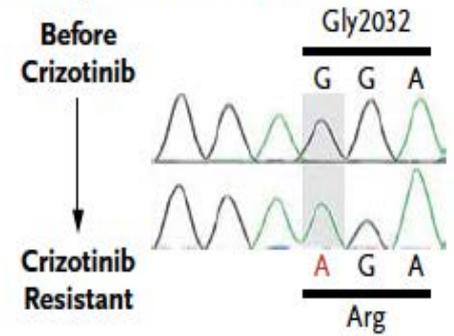
# Le réarrangement *ROS1*

Résistance au crizotinib: mutation de résistance et TEM

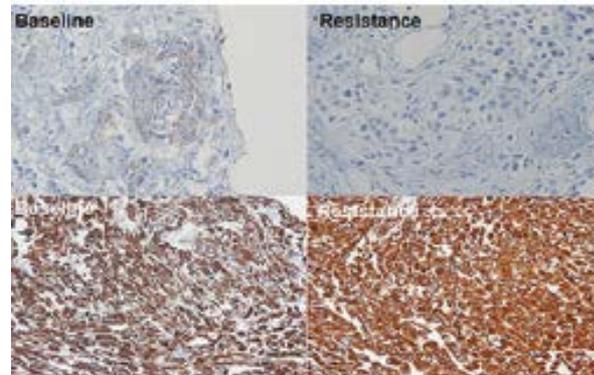
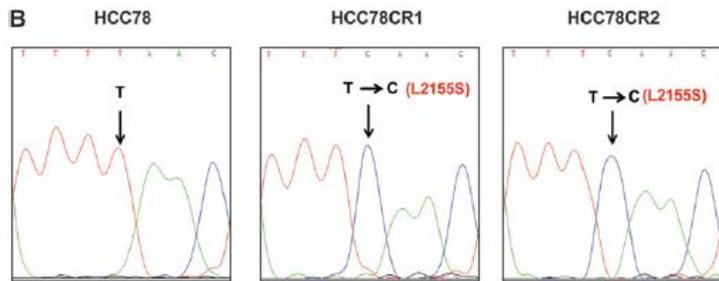
A CT Scans of the Chest



B Acquired G2032R Mutation



TEM



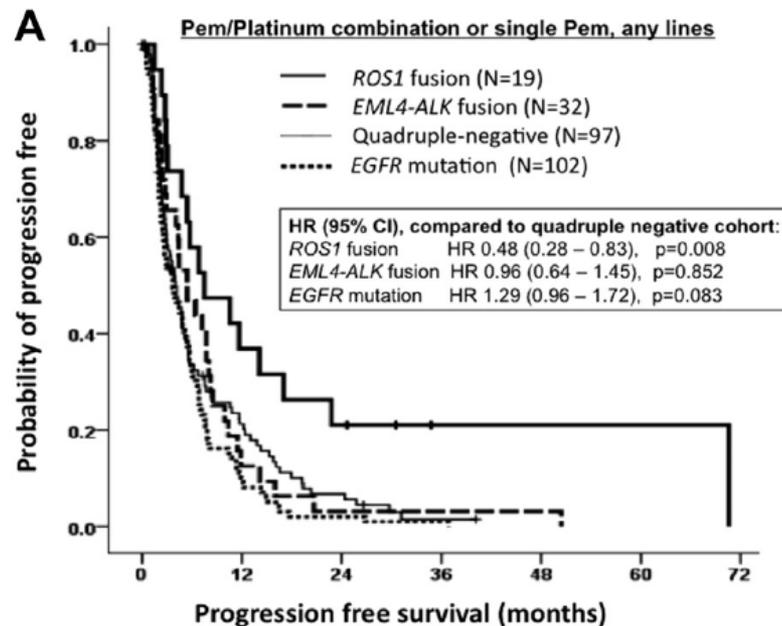
Voie bypass:  
EGFR

# Le réarrangement *ROS1*

## Efficacité de la chimiothérapie à base de pemetrexed

### Best response to pemetrexed

PR, n (%)	70 (28.0)	11 (57.9)
Stable, n (%)	77 (30.8)	6 (31.6)
PD, n (%)	103 (41.2)	2 (10.5)



# Le réarrangement *ROS1*

**Traitement de résistance au crizotinib:**

Cabozantinib, Lorlatinib, Entrectinib, autres ITK= en cours d'évaluation

# Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules avec réarrangement *ALK* et *ROS1*

- 1. Introduction**
- Développement clinique du crizotinib dans les cancers du poumon avancé ALK +
  - Après échec de la chimiothérapie
  - En première ligne de traitement
- Mécanismes de résistance au crizotinib et stratégie de séquence avec les ITK-ALK de nouvelle génération
- Alectinib en première ligne de traitement: nouveau standard?
- Traitement des cancers du poumon ROS1 +
- 6. Conclusion**

# Conclusion

## **Profil de survie inédit des patients avec cancers du poumon ALK+:**

Importance majeure du testing moléculaire pour tous les CBNPC non-épidermoïdes avancés

## **Alectinib nouveau standard en première ligne de traitement des cancers du poumon ALK+**

- Mécanismes de résistance mal connus
- Attitude thérapeutique à la rechute? Documentation moléculaire?
- Optimisation de la première ligne: lorlatinib, autres ITK-ALK, combinaison TKI-chimiothérapie/autres médicaments

## **Médicaments efficaces pour les cancers du poumon ROS1+**

- Accès aux molécules

[michael.duruisseaux@chu-lyon.fr](mailto:michael.duruisseaux@chu-lyon.fr)