



**HAL**  
open science

# Parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase, le brigatinib dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules

Antoine Malézieux

► **To cite this version:**

Antoine Malézieux. Parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase, le brigatinib dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03212106

**HAL Id: dumas-03212106**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03212106v1>**

Submitted on 29 Apr 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 6 novembre 2020

Par MALEZIEUX Antoine

---

***PARMI LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE, LE  
BRIGATINIB DANS LE TRAITEMENT DU CANCER  
BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES***

---

**JURY :**

**Président :**

Monsieur KAMEL Saïd

**Membres :**

Monsieur BRAZIER Michel

Monsieur DUPLAN Thierry

# REMERCIEMENTS

Monsieur **KAMEL Saïd**

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Président de cette thèse

Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse. Croyez en ma sincère reconnaissance.

Monsieur **BRAZIER Michel**

Professeur émérite

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Directeur de cette thèse

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté de diriger cette thèse et de me faire l'honneur de compter sur vous parmi les membres de ce jury. Je vous remercie tout particulièrement de la lecture attentive de mon travail, de votre accompagnement irréprochable et pour vos conseils toujours pertinents tout au long de ce projet. Aucune phrase ne pourra exprimer ma plus sincère reconnaissance envers vous.

Monsieur **DUPLAN Thierry**

Docteur en Pharmacie à Albert et maître

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury, afin de juger de ma thèse. J'en suis extrêmement heureux. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre officine, d'avoir toujours été disponible et investi au cours de mes années d'étudiant.

Je vous témoigne de ma profonde reconnaissance.

## **A ma famille**

### **A mes parents**

Vous avez toujours été présent pour moi et avez toujours cru en moi. Si j'en suis arrivé jusqu'ici, c'est en grande partie grâce à vous. Je suis fier d'avoir des parents comme vous. Je vous en remercie.

### **A Sébastien et Morgane**

Sébastien, tu as toujours cru en moi et je t'en remercie. Merci pour ton aide lors de la rédaction de cette thèse. Merci de partager le même humour. En tant que grand frère, je suis fier de ton parcours.

Morgane, merci de ton soutien.

Merci à tous les deux.

### **A ma grand-mère maternelle et mes grands-parents paternels**

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours soutenu.

### **A Thierry et Isabelle**

Merci de votre soutiens, confiance et de m'avoir accueilli.

### **A Pierre et Anne**

Merci Pierre pour ton aide précieuse.

### **A François et Christine**

### **A mon filleul et mes cousines**

Une pensée à **Papy Pierre**, a qui je dédie cette thèse ...

A la **Pharmacie DUPLAN – LAMBEAUX**

Aux pharmaciens, **Jean-Pierre et Anne.**

A **Aurélie et Méline.**

A **Maxime**, ami de longue date, et à **mes amis.**

Je remercie les personnes qui ont été présentes tout au long de ma vie d'étudiant.

# SOMMAIRE

---

<b>LISTES DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>PARTIE I : CANCER BRONCHIQUE .....</b>	<b>16</b>
<b>I. DEPISTAGE .....</b>	<b>16</b>
<b>II. DIAGNOSTIC.....</b>	<b>16</b>
<b>III. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>19</b>
III.1. BILAN D'EXTENSION.....	19
III.2. BILAN D'OPERABILITE.....	20
III.2.1. Evaluation de l'état général .....	20
III.2.2. Paramètres cardio-respiratoires .....	20
<b>IV. CLASSIFICATION .....</b>	<b>21</b>
IV.1. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE.....	21
IV.2. CBNPC.....	22
<b>V. BIOLOGIE MOLECULAIRE .....</b>	<b>23</b>
V.1. L'ANGIOGENESE .....	25
V.2. TYROSINE KINASE.....	26
V.3. CIBLES DES THERAPIES CIBLEES IMPLIQUEES DANS LE CBNPC .....	27
V.3.1. Les Récepteurs Tyrosine Kinase .....	27
V.3.1.1. Les récepteurs HER ou ErbB.....	27
V.3.1.2. Les récepteurs VEGF .....	29
V.3.1.3. Récepteurs à l'IGF .....	29
V.3.1.4. Récepteur MET.....	30
V.3.2. Voies de transduction .....	31
V.3.2.1. Voie RAS/MAPK.....	32
V.3.2.2. Voie PI3K/AKT .....	33
<b>VI. MARQUEURS SERIQUES ET MOLECULAIRES.....</b>	<b>34</b>
VI.1. MARQUEURS SERIQUES .....	34
VI.2. MARQUEURS MOLECULAIRES.....	34
VI.2.1. Carcinogénèse.....	35
VI.2.2. Les principales mutations du CBNPC .....	35
VI.2.3. Tests de détection.....	36
VI.2.4. Mutation de l'EGFR .....	37
VI.2.5. Translocation du gène ALK.....	38
VI.2.6. Autres altérations moléculaires .....	40

## **PARTIE II : PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES ..... 41**

<b>I. STRATEGIE THERAPEUTIQUE STADES LOCALISES .....</b>	<b>41</b>
<b>II. STRATEGIE THERAPEUTIQUE STADES LOCALEMENT AVANCES.....</b>	<b>42</b>
II.1. STADES III-A OPERABLES .....	42
II.2. STADES III-A NON RESECABLE, III-B ET III-C .....	43
<b>III. STRATEGIE THERAPEUTIQUE STADES METASTATIQUES .....</b>	<b>43</b>
III.1. ABSENCE D'ANOMALIE MOLECULAIRE .....	44
III.1.1. Traitements de première ligne.....	44
III.1.1.1. Expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50% .....	44
III.1.1.2. Expression de PD-L1 inférieure à 50%.....	44
III.1.2. Traitements de seconde ligne et lignes ultérieures .....	45
III.2. PRESENCE D'ANOMALIE MOLECULAIRE.....	46
III.2.1. Mutation activatrice de l'EGFR.....	46
III.2.1.1. Traitements de première ligne.....	46
III.2.1.2. Traitements de seconde ligne .....	47
III.2.2. Réarrangement de l'ALK.....	47
III.2.2.1. Traitements de première ligne.....	47
III.2.2.2. Traitements de seconde ligne .....	48
III.2.2.3. Traitements de troisième ligne et plus .....	48
III.2.3. Réarrangements de ROS1 .....	49
III.2.4. Mutation de BRAF V600E .....	49
III.2.5. Autres altérations oncogéniques .....	50
<b>IV. ARSENAL THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>50</b>
IV.1. CHIMIOETHERAPIES CYTOTOXIQUES .....	50
IV.2. THERAPIES CIBLEES.....	51
IV.2.1. Anticorps monoclonaux .....	51
IV.2.2. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase .....	52

## **PARTIE III : NOUVEL ITK, LE BRIGATINIB (ALUNBRIG®) ..... 53**

<b>I. STRUCTURE CHIMIQUE DU BRIGATINIB .....</b>	<b>54</b>
<b>II. ETUDES CLINIQUES CONCERNANT LE BRIGATINIB.....</b>	<b>56</b>
II.1. ESSAI ALTA DE PHASE 1/2 .....	56
II.1.1. Présentation .....	56
II.1.2. Résultats.....	59
II.2. ESSAI ALTA-2 .....	61
II.2.1. Présentation .....	61
II.2.2. Résultats.....	63
II.3. ESSAI ALTA-1L .....	65
II.3.1. Présentation .....	65
II.3.2. Résultats.....	67
II.4. ETUDES CONCERNANT L'UTILISATION DU BRIGATINIB APRES UNE THERAPIE PAR ITK DE L'ALK AUTRE QUE LE CRIZOTINIB .....	69
II.4.1. Essai sur l'utilisation du Brigatinib après traitement par inhibiteurs de l'ALK de nouvelle génération .....	69

II.4.2. Essai sur l'utilisation du Brigatinib après progression de la maladie sous Alectinib ou Céritinib .....	69
II.5. ETUDES DE COMPARAISON ENTRE LE BRIGATINIB ET AUTRES ITK DE L'ALK.....	70
II.5.1. Essai comparant le Brigatinib à d'autres inhibiteurs de l'ALK.....	70
II.5.2. Essai comparant le Brigatinib à l'Alectinib .....	71
II.6. ETUDES D'ASSOCIATION ENTRE LE BRIGATINIB ET UNE AUTRE THERAPIE CIBLEE .....	72
II.6.1. Essai concernant l'association d'une thérapie consolidatrice locale au Brigatinib.....	72
II.6.2. Essai concernant l'association du Brigatinib au Binimetinib.....	73
II.6.3. Essai concernant l'association du Brigatinib au Bévacicumab .....	74
<b>III. LE BRIGATINIB (ALUNBRIG®) .....</b>	<b>75</b>
III.1. MECANISME D'ACTION .....	75
III.2. FORME PHARMACEUTIQUE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES .....	75
III.3. POSOLOGIE .....	75
III.4. MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI.....	76
III.4.1. Evénements pulmonaires.....	76
III.4.2. Evénements cardio-vasculaires.....	76
III.4.2.1. Hypertension.....	76
III.4.2.2. Bradycardie .....	77
III.4.3. Evénements ophtalmiques.....	77
III.4.4. Evénements biologiques .....	77
III.4.5. Grossesse et allaitement.....	78
III.5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES.....	78
III.5.1. Entraînant l'augmentation des concentrations plasmatiques de Brigatinib .....	78
III.5.2. Entraînant la diminution des concentrations plasmatiques de Brigatinib.....	79
III.5.3. Entraînant une modification des concentrations plasmatiques de Brigatinib.....	79
III.6. EFFETS INDESIRABLES.....	79
<b>IV. DISPENSATION DES ITK A L'OFFICINE.....</b>	<b>80</b>
<b>V. DISCUSSION.....</b>	<b>85</b>
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>	<b><u>91</u></b>
<b><u>ANNEXES.....</u></b>	<b><u>94</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE .....</u></b>	<b><u>116</u></b>

# LISTES DES ILLUSTRATIONS

---

## FIGURES

Figure 1 : Mode d'action des thérapies ciblées [10]. VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ; ITK : Inhibiteur de la Tyrosine Kinase. ....	24
Figure 2 : Capacités distinctives et caractéristiques favorisant le cancer selon Hanahan et Weinberg [12, 13]. ....	25
Figure 3 : Récepteur à activité tyrosine kinase et cascade de signalisation [15]. ....	26
Figure 4 : Récepteurs à activité Tyrosine Kinase [12]. ....	27
Figure 5 : Les récepteurs HER et cascade de signalisation [16]. ....	28
Figure 6 : Famille du VEGF, ses récepteurs et corécepteurs, avec cascade de signalisation et mode d'action [12]. ....	29
Figure 7 : Système de l'IGF et les voies de transduction PI3K/AKT et Ras/MAPK [12]. ....	30
Figure 8 : Voie de signalisation MET-HGF [12]. ....	31
Figure 9 : Voie de transduction RAS/MAPK [12]. ....	32
Figure 10 : Voie de transduction PI3K/AKT/mTOR [12, 19]. ....	33
Figure 11 : Représentation graphique des principales altérations moléculaires des CBNPC. ....	36
Figure 12 : Schéma de la translocation EML4-ALK [29]. ....	38
Figure 13 : Schéma des structures des domaines protéiques et des motifs fonctionnels EML4- ALK [32]. ....	39
Figure 14 : Structure chimique du Brigatinib [72]. ....	53
Figure 15 : Structure chimique du Crizotinib [72]. ....	55
Figure 16 : Interaction du Brigatinib avec le site de liaison ATP de l'ALK [72]. ....	56

## TABLEAUX

Tableau 1 : Stade TNM 2016 des tumeurs pulmonaires [5].....	20
Tableau 2 : Caractéristiques du CBNPC et CBPC [7, 8]. .....	22
Tableau 3 : Caractéristiques générales du CBNPC et du CBPC [7, 8]. .....	22
Tableau 4 : Recommandations pour l'utilisation du dosage des marqueurs en fonction de l'histologie du cancer du poumon et du stade thérapeutique [20]. NSE : Neuron Specific Enolase ; CYFRA21-1 : Cytokeratin Fragment 21-1 ; ACE : Antigen Carcino-Embryonnaire ; SCC : Squamous Cell Carcinoma ; ProGRP : Pro Gastrin Releasing Peptide.....	34
Tableau 5 : Examen de diagnostic des différentes mutations et réarrangements géniques du CBNPC [26]. .....	37
Tableau 6 : Tableau réunissant les principales variantes de la translocation EML4-ALK et leurs propriétés [32].....	39
Tableau 7 : Chimiothérapies cytotoxiques ayant pour indication dans leur AMM, la prise en charge du CBNPC.....	50
Tableau 8 : Anticorps monoclonaux ayant pour indication dans leur AMM, la prise en charge du CBNPC.....	51
Tableau 9 : Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase ayant pour indication dans leur AMM, la prise en charge du CBNPC.....	52
Tableau 10 : Caractéristiques des participants à l'essai ALTA de phase 1/2 [73]. .....	58
Tableau 11 : Résultats des différents critères d'évaluation de la partie 1 de l'essai ALTA de phase 1/2 selon RECIST [73, 85]. NA : Non Atteinte en raison du faible nombre de participants aux événements. ....	59
Tableau 12 : Résultats de la partie 2 de l'essai ALTA de phase 1/2 selon RECIST [73, 85].....	60
Tableau 13 : Caractéristiques des participants à l'essai ALTA-2 de phase 2 [74].....	62
Tableau 14 : Résultats des différents critères d'évaluation (général et intracrânien) de l'essai ALTA-2 selon RECIST [74, 87]. .....	63
Tableau 15 : Résultats des différents critères d'évaluation de l'essai ALTA-2 selon RECIST [74, 87]. ..	64
Tableau 16 : Caractéristiques des participants à l'essai ALTA-1L de phase 3 [75]. .....	66
Tableau 17 : Résultats préliminaires des différents critères d'évaluation de l'essai ALTA-1L selon RECIST [61]. .....	68
Tableau 18 : Les ITK indiqués dans le CBNPC, disponibles ville. PH : Prescription Hospitalière ; PR : Prescription Restreinte à certains spécialistes ; SP : médicament nécessitant une Surveillance Particulière pendant le traitement. [90] .....	84

## LISTE DES ANNEXES

---

Annexe 1 : Classification TNM 2016 des tumeurs pulmonaires [5].	94
Annexe 2 : Score de performance <i>Performance Status</i> (PS) de l'OMS.	95
Annexe 3 : Histo-pathogénèse des carcinomes broncho-pulmonaires [6].	95
Annexe 4 : Arbre décisionnel pour le CBNPC localisé (Stades I et II), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].	96
Annexe 5 : Qualité de la résection définie par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire [38].	97
Annexe 6 : Arbre décisionnel pour le CBNPC localement avancé (Stades III-A), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].	97
Annexe 7 : Arbre décisionnel pour le CBNPC localement avancé (Stades III-B et III-C), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].	98
Annexe 8 : Arbre décisionnel pour le CBNPC épidermoïde, avancé ou métastatique (Stades IV épidermoïdes), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].	99
Annexe 9-1 : Arbre décisionnel pour le CBNPC non épidermoïde, avancé ou métastatique (Stades IV non épidermoïdes), traitement de première ligne, présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].	100
Annexe 9-2 : Arbre décisionnel pour le CBNPC non épidermoïde, avancé ou métastatique (Stades IV non épidermoïdes), traitement de seconde ligne, présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].	101
Annexe 10 : Arbre décisionnel pour le CBNPC avancé ou métastatique avec mutation activatrice de l'EGFR (Stades IV – Mutation activatrice de l'EGFR), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].	102
Annexe 11 : Arbre décisionnel pour le CBNPC avancé ou métastatique avec réarrangement ALK (Stades IV – Réarrangement ALK), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].	103
Annexe 12 : Efficacité des ITK anti-ALK en fonction du statut de mutation de l'ALK [33].	104
Annexe 13 : Critères d'évaluation de l'essai ALTA de phase 1/2, selon RECIST :	105
Annexe 14 : Critères d'évaluation de l'essai ALTA-2 de phase 2, selon RECIST :	106
Annexe 15 : Critères d'évaluation de l'essai ALTA-1L, selon RECIST :	107
Annexe 16 : Evénements indésirables identifiés dans l'essai ALTA-1L [61].	108
Annexe 17 : Recommandations d'adaptations de la posologie d'ALUNBRIG® en cas d'événements indésirables [83].	109
Annexe 18 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par ALUNBRIG® [83].	112
Annexe 19 : Éléments informatifs concernant la délivrance d'un anticancéreux oral [88–90].	115

## LISTE DES ABREVIATIONS

**18-FDG** : 18-Fluorodésoxyglucose

**ACE** : Antigen Carcino-Embryonnaire

**ALK** : Anaplastic Lymphoma Kinase

**ALTA** : ALK in Lung Cancer Trial of AP26113

**ALTA-1L** : ALK in Lung Cancer Trial of AP26113 in first-Line

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**BRAF** : v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

**CBNPC** : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

**CBPC** : Cancer Bronchique à Petites Cellules

**CYFRA21-1** : Cytokeratin Fragment 21-1

**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group

**ECOG PS** : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**EMA** : European Medicines Agency

**EML4** : Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4

**ERK** : Extracellular signal-Regulated Kinase

**FDA** : Food and Drug Administration

**FISH** : Fluorescent In Situ Hybridisation

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HER** : Human Epidermal growth factor (EGF) Receptor related

**HGF** : Hepatocyte Growth Factor

**HGFR** : Hepatocyte Growth Factor Receptor

**IGF** : Insulin-like Growth Factor

**IGF-1R** : Insulin-like Growth Factor – Receptor 1

**IHC** : Immunohistochimie

**INCa** : Institut National du Cancer

**ITK** : Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase

**KRAS** : V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

**MET** : tyrosine-protein kinase Mesenchymal-Epithelial Transition factor

**mTOR** : mechanistic Target Of Rapamycin

**NGS** : Next-Generation Sequencing

**NRP-1 et -2** : Neuropiline -1 et -2

**NSE** : Neuron Specific Enolase

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PD-1** : Programmed cell Death protein 1

**PKD1** : phosphatidylinositol 3-dependant kinase 1

**PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1

**PIGF** : Placental Growth Factor

**PIK3** : Phosphoinositide 3-kinase

**PIP3** : phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate(PI3,4,5)P3

**ProGRP** : Pro Gastrin Releasing Peptide

**PS** : Performance Status (Score de performance)

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**ROS1** : ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase

**RTK** : Récepteur à activité Tyrosine Kinase

**RT-PCR** : Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction

**RTU** : Recommandation Temporaire d'Utilisation

**SCC** : Squamous Cell Carcinoma

**SFCTCV** : Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

**SNC** : Système Nerveux Central

**TDM** : Tomodensitométrie

**TEP** : Tomographie par Emission de Positron

**TK** : Tyrosines Kinases

**TNM** : « Tumor, lymph Nodes, Metastasis » pour Tumeur, ganglion lymphatique et Métastases.

**UICPA** : Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VEGFR** : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

# INTRODUCTION

---

Le cancer broncho-pulmonaire, appelé aussi cancer bronchique ou du poumon, est une maladie touchant les cellules qui constituent les bronches, et plus rarement les cellules tapissant les alvéoles pulmonaires.

Nous pouvons distinguer deux types de cancer bronchique : le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) représentant environ 85 % des cas et le Cancer Bronchique à Petites Cellules (CBPC) représentant environ 15 % des cas [1].

En France, en 2017 [2] :

- Le nombre de nouveaux-cas estimé pour le cancer du poumon s'élevait à un peu plus de 49 000 cas, avec 65,7% d'homme et 34,3% de femme. L'incidence du cancer du poumon chez les hommes a diminué, contrairement aux femmes, chez qui l'incidence augmente, conséquence directe de l'évolution de la consommation de tabac chez les femmes. Le cancer du poumon est au deuxième rang des cancers en termes d'incidence (au troisième rang chez les femmes, derrière le cancer du sein et colorectal, et au deuxième rang chez les hommes, derrière le cancer de la prostate).
- Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier en France, classé au premier rang des décès par cancer, avec près de 31 000 décès composés de deux tiers d'hommes et d'un tiers de femmes (au deuxième rang chez les femmes derrière le cancer du sein et au premier rang chez les hommes).

Le cancer du poumon peut avoir différentes origines :

- Le premier facteur de risque de cancer du poumon est le tabac, qu'il soit actif ou passif, responsable d'environ 85 % des cancers du poumon. Le risque de développer un cancer du poumon augmente en fonction de la durée du tabagisme, de l'âge de commencement du tabagisme, de la quantité quotidienne et du type de tabac. On retrouve aussi l'usage récréatif prolongé du cannabis, qui peut accroître le risque de développer un cancer du poumon.
- Le risque de développer un cancer du poumon augmente avec l'âge. Plus de la moitié des nouveaux-cas de cancer du poumon sont diagnostiqués chez les sujets de plus de 60 ans.
- Il existe d'autres facteurs de risque tel que l'exposition professionnelle à l'amiante ou à des substances chimiques, l'exposition environnementale (la pollution atmosphérique, ...),  
...

- D'autres facteurs de risque de cancer du poumon sont actuellement en cours de débats comme l'exposition à des pesticides, à diverses particules fines ou à des fibres minérales artificielles.

La recherche a permis de démontrer que certaines familles ont d'importants antécédents de cancer du poumon, pouvant signifier qu'elles présentent une mutation d'un gène entraînant le développement de celui-ci. Plusieurs études ont permis d'identifier certaines anomalies génétiques, transmises d'une génération à l'autre, qui pourraient favoriser l'apparition de cellules cancéreuses pulmonaires, et plus particulièrement chez les non-fumeurs.

L'identification d'altérations génétiques aboutissant à la formation tumorale, a engendré la progression dans le domaine de la biologie cellulaire pour l'identification de marqueurs moléculaires tissulaires. Ces marqueurs se sont révélés utiles dans la prise en charge thérapeutique de la maladie.

Les progrès rencontrés dans le traitement du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules, sont liés à l'émergence des thérapies ciblées. Celles-ci constituent une avancée thérapeutique dans la prise en charge du CBNPC métastatique. Les thérapies ciblées vont agir de manière sélective sur des cibles cellulaires impliquées dans la croissance tumorale, permettant de limiter les effets secondaires sur les cellules saines, par un mécanisme ciblé sur des anomalies biologiques. On retrouve dans les thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux et les Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase (ITK).

Notre thèse traitera du cancer bronchique et plus particulièrement du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avec réarrangement du gène ALK.

Dans un premier temps, nous présenterons le parcours thérapeutique du patient atteint d'un cancer bronchique. Tout d'abord, nous aborderons les différentes étapes permettant d'établir le diagnostic du cancer bronchique, son histologie et sa classification. La classification TNM permet de déterminer la taille de la tumeur, la présence d'éventuelle(s) métastase(s) et d'un éventuel envahissement ganglionnaire. La classification du Cancer Bronchique Non à Petites Cellules passe aussi par la détermination des marqueurs sériques et moléculaires. La mise en évidence d'une éventuelle altération moléculaire permet d'adapter la prise en charge thérapeutique en fonction du type de mutation. Nous aborderons ainsi les différentes altérations moléculaires impliquées dans les mécanismes de résistance.

Dans un second temps, nous aborderons sa prise en charge thérapeutique. Nous présenterons les différentes stratégies selon les stades. Nous préciserons les stades métastatiques en fonction de la présence d'altération(s) moléculaire(s), et en particulier la prise en charge thérapeutique du CBNPC avec réarrangement du gène ALK, dans le but de présenter ensuite un Inhibiteur de Tyrosine Kinase anti-ALK, le Brigatinib.

Dans un dernier temps, nous présenterons le Brigatinib, ainsi que les données le concernant. Nous aborderons les essais cliniques concernant la place du Brigatinib dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du CBNPC avec réarrangement du gène ALK. Puis nous présenterons d'autres essais cliniques qui comparent l'utilisation du Brigatinib à d'autres thérapies indiquées dans la prise en charge de ce cancer avec réarrangement du gène ALK et ceux qui associent le Brigatinib à une autre thérapie. Nous présenterons enfin le Brigatinib, nouvel ITK de l'ALK.

# PARTIE I : CANCER BRONCHIQUE

---

## I. DEPISTAGE

Il n'existe pas aujourd'hui de moyens pour dépister précocement les cancers du poumon. Mais l'avènement de nouvelles techniques d'imagerie, de tests biologiques et génétiques pourrait faire évoluer le dépistage du cancer du poumon dans les années à venir.

Néanmoins selon un essai clinique du *National Lung Screening Trial Research Team* (NLST), paru dans le *New England Journal of Medicine*, il est préconisé chez un sujet à risque (de 55 à 74 ans, fumeur ou ancien fumeur depuis moins de 15 ans et a au moins 30 paquets-années) un dépistage par scanner à faible débit d'irradiation selon des modalités techniques précises et en parallèle envisager un sevrage tabagique [3].

## II. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de cancer du poumon doit être évoqué devant tous symptômes thoraciques persistants ou résistants au traitement conventionnel, surtout chez un patient fumeur ou anciennement fumeur.

Parmi les signes cliniques, on retrouve principalement la toux, l'hémoptysie, la dyspnée, les infections pulmonaires répétées et une altération de l'état général (avec asthénie, perte d'appétit et perte de poids).

On peut aussi retrouver :

- Des signes d'envahissement loco-régional : atteinte veineuse, nerveuse, œsophagienne, cardiaque et/ou pleurale.
- Des signes paranéoplasiques, qui sont des symptômes pouvant accompagner un cancer et pouvant précéder de plusieurs mois l'apparition du cancer : syndromes ostéoarticulaires, syndromes endocriniens, syndromes neurologiques, ...
- Des signes d'extension métastatique : les métastases peuvent entraîner différents symptômes selon l'organe touché.
  - Des métastases osseuses pouvant entraîner des douleurs osseuses.
  - Des métastases cérébrales pouvant entraîner des maux de tête, de l'hypertension intracrânienne, des nausées, des vomissements, des crises d'épilepsie, une confusion mentale, des troubles de la parole, des troubles de la mémoire, ...

- Des métastases hépatiques pouvant entraîner un ictère.
- Des métastases surrenaliennes entraînant des douleurs abdominales.

Le bilan initial comprendra :

- Un examen clinique comportant :
  - La recherche des facteurs de risque de cancer broncho-pulmonaire et d'une altération de l'état général, est systématiquement réalisée à l'anamnèse.
  - Un examen physique est réalisé pour rechercher d'éventuels symptômes d'une extension loco-régionale et d'une localisation métastatique ou ganglionnaire périphérique.
  - Le médecin doit évaluer la dépendance au tabac et encourager au sevrage tabagique. Le pharmacien aura aussi le rôle d'encourager, de conseiller et d'accompagner le patient dans son sevrage tabagique.
- Des épreuves fonctionnelles respiratoires.
- Des examens d'imageries médicales :
  - Une radiographie thoracique de face et de profil est l'examen initial devant tout signe d'appel chez un fumeur de 40 ans. Elle va permettre de détecter une opacité sur le cliché (opacité hilare, systématisée, périphérique, ...) ;
  - Une tomodensitométrie (TDM) ou scanner thoracique étant la base du diagnostic et de la stadification TNM (nomenclature, voire stratification). Elle sera réalisée avant la bronchoscopie pour déterminer une orientation topographique des prélèvements. Elle donnera des précisions sur la lésion primitive, sa topographie, sa localisation hilare centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non, ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre et du médiastin.
  - Une Tomographie par Emission de Positron (TEP) associée au 18-FDG, sera réservée aux patients ayant une forme localisée ou localement avancée dont on envisage une chirurgie d'exérèse ou une radiothérapie. On utilise du 18-FDG qui se fixera sélectivement dans les cellules et tissus à haut métabolisme, dont les tumeurs, étant du glucose marqué par un radionucléide, le fluor 18.

- Des examens biologiques : il n’y a pas de signe biologique spécifique actuellement connu du cancer bronchique. Lors du bilan initial, celui-ci devra contenir un bilan de la fonction rénale avant la réalisation du scanner avec injection et d’un bilan d’hémostase (TP, TCA, dosage des plaquettes), complété par d’autres paramètres en fonction de la symptomatologie du patient.
- Un bilan histologique, dont la technique de diagnostic sera différente selon la localisation de la lésion [4] :
  - Par fibroscopie bronchique si lésion centrale (autour de la carène). Elle permet de visualiser l’arbre bronchique jusqu’au niveau sous-segmentaire, sous anesthésie. Dans les formes proximales, des biopsies bronchiques seront réalisées au niveau des anomalies. Dans les formes distales, la fibroscopie bronchique se révèle normale mais un lavage bronchiolo-alvéolaire et des biopsies distales sont recommandés.
  - Par ponction transpariétale à l’aiguille, indiquée pour les lésions périphériques, réalisée sous anesthésie locale par guidage TDM.
  - Par écho-endoscopie bronchique, réalisée en cas d’existence d’adénopathies satellites d’un cancer pulmonaire au contact de la trachée ou d’une bronche. L’adénopathie sera absorbée par ponction à l’aiguille, soit à l’aveugle, soit sous guidage échographique par une sonde d’échographie située à l’extrémité de l’endoscope.
  - Par médiastinoscopie, permettant d’aborder les sites ganglionnaires latéro-trachéaux et sous-carinaires.
- Un bilan histologique réalisé sur les prélèvements obtenus par fibroscopie bronchique ou par ponction transpariétale soit directement sur la tumeur, soit sur les ganglions médiastinaux s’ils sont envahis, soit sur d’éventuelles métastases.

L’examen anatomopathologique permet de poser le diagnostic de cancer bronchique, ainsi d’étudier les caractéristiques des cellules de la tumeur. Le diagnostic est toujours histologique.

### **III. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE**

Le bilan pré-thérapeutique permet de répondre à trois questions principales :

- « *S'agit-il d'un cancer à petites cellules ou non ?* » Si mise en évidence d'un CBPC, le traitement médical sera basé sur une chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie ;
- « *S'il s'agit d'un cancer non à petites cellules (CBNPC), la tumeur est-elle résécable ?* » Un bilan d'extension loco-régional permettra de classer le CBNPC en stade localisé, localement avancé ou disséminé ;
- « *Si le CBNPC est résécable, le patient est-il opérable ?* » Un bilan d'opérabilité sera effectué.

Le bilan initial permettra de préciser le type histologique de la tumeur : CBPC ou CBNPC ; Etablir la classification TNM ; Puis définir le stade évolutif de la maladie.

#### **III.1. Bilan d'extension**

Le bilan d'extension va évaluer l'extension de la tumeur aux organes voisins, aux structures loco-régionales et déterminer l'existence de métastases à distance. Il résumera toutes les données recueillies au terme de l'examen clinique, de la bronchoscopie, des différentes ponctions cytologiques réalisées et des examens d'imagerie.

Au terme du bilan d'extension, on pourra établir la classification TNM de la tumeur s'appliquant aux CBPC et CBNPC. TNM : T pour « *Tumor* » soit tumeur en anglais, qui représente l'extension loco-régionale de la tumeur ; N pour « *lymph Node* » soit ganglion lymphatique en anglais, qui représente l'extension ganglionnaire de la tumeur ; M pour « *Metastasis* » soit métastases en anglais, qui représente l'extension à distance de la tumeur. La classification TNM fût révisée en 2016 par l'*International Association for the Study of Lung Cancer* (voir Annexe 1). [5]

On distingue deux types de bilan d'extension :

- cTNM : le c pour « *clinical* », extension « clinique » de la tumeur, il sera basé sur les examens cliniques et paracliniques.
- pTNM : le p pour « *pathology* », extension anatomopathologique de la tumeur, en post-opératoire, quand le T et le N auront été définitivement expertisés par l'analyse anatomopathologique.

Après avoir réalisé la classification TNM du cancer, nous pourrions déterminer le stade du cancer (*Tableau 1*), ainsi que la stratégie thérapeutique en fonction de celui-ci. Nous pouvons distinguer les stades précoces où le cancer est localisé (Stade I et II) et les stades étendus où le cancer est localement avancé (Stade III) ou métastatique (Stade IV).

	N0	N1	N2	N3	M1a Tout N	M1b Tout N	M1c Tout N
T1a	I-A-1	II-B	III-A	III-B	IV-A	IV-A	IV-B
T1b	I-A-2	II-B	III-A	III-B	IV-A	IV-A	IV-B
T1c	I-A-3	II-B	III-A	III-B	IV-A	IV-A	IV-B
T2a	I-B	II-B	III-A	III-B	IV-A	IV-A	IV-B
T2b	II-A	II-B	III-A	III-B	IV-A	IV-A	IV-B
T3	II-B	III-A	III-B	III-C	IV-A	IV-A	IV-B
T4	III-A	III-A	III-B	III-C	IV-A	IV-A	IV-B

*Tableau 1 : Stade TNM 2016 des tumeurs pulmonaires [5].*

## III.2. Bilan d'opérabilité

### III.2.1. Evaluation de l'état général

La décision d'un traitement chirurgical, par radiothérapie ou chimiothérapie, passe par une évaluation fondamentale de l'état général du patient. L'évaluation de l'état nutritionnel du patient doit être systématiquement réalisée.

Une évaluation oncogériatrique est souhaitable pour les personnes âgées. De même, une évaluation gériatrique par l'utilisation d'un score gériatrique est recommandée chez les personnes âgées de 70 ans et plus.

Le score de performance *Performance Status* (score PS) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) occupe une place fondamentale dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer pulmonaire (voir *Annexe 2*). Appelé aussi ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) qui est un groupe de coopération de la côte Est des Etats-Unis. On parle plus souvent du ECOG PS.

### III.2.2. Paramètres cardio-respiratoires

L'examen clinique passe aussi par la recherche d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, d'une insuffisance respiratoire et par l'évaluation de la classe fonctionnelle de la dyspnée.

Dans le cas où un acte chirurgical est possible, des épreuves fonctionnelles respiratoires, telles que la spirométrie et la mesure de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, sont réalisées. Si une anomalie est détectée, le bilan sera complété par une épreuve d'effort avec la mesure du volume maximal d'oxygène et par une scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion.

En parallèle, une recherche des comorbidités cardiovasculaires est effectuée.

## IV. CLASSIFICATION

Après avoir réalisé la classification TNM, on peut déterminer le stade du cancer.

- Pour le Cancer Bronchique à Petites Cellules (CBPC), on distingue deux stades :
  - o Le stade localisé : les tumeurs sont localisées au thorax.
  - o Le stade disséminé : on constate une atteinte de la plèvre ou d'organes extra-thoraciques.
- Pour le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC), on distingue quatre stades mais ils sont réunis en trois grands stades :
  - o Les stades précoces ou localisés, les Stades I et II : le cancer est localisé au thorax.
  - o Le stade localement avancé, le Stade III : le cancer est localement avancé.
  - o Et le stade disséminé ou étendu, le Stade IV : on parle de cancer métastatique.

### IV.1. Classification histologique

La plupart des cancers du poumon sont des carcinomes (99%), se développant à partir de l'épithélium bronchique des voies aériennes et des alvéoles pulmonaires.

Nous pouvons distinguer deux types histologiques (voir *Annexe 3*) [4, 6] :

- Les CBNPC qui représentent environ 85 % des cas, dérivent des cellules souches épithéliales de la muqueuse broncho-pulmonaire. Ils peuvent adopter différentes architectures selon la localisation dans l'arbre bronchique : architecture glandulaire, épidermoïde et indifférenciée.
- Les CBPC qui représentent environ 15 % des cas, regroupant plusieurs catégories de cancers présentant des caractéristiques morphologiques, histologiques et structurales communes, avec en particulier la présence de granules neurosécréteurs et une importante activité mitotique.

Le CBPC et le CBNPC ont des caractères totalement différents : origine, temps de doublement, fréquence de métastases, sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie [7, 8]. Le *Tableau 2* résume les caractéristiques des deux types histologiques et le *Tableau 3* représente les caractéristiques générales des deux types histologiques et des sous-types de CBNPC [7, 8].

	CBNPC	CBPC
<b>Origine</b>	Malpighienne	Neuroendocrinienne
<b>Temps de doublement</b>	Lent de l'ordre de quelques mois	Extrêmement rapide de l'ordre de 30 jours
<b>Pouvoir métastatique</b>	Tardif	Précoce, très important par voie lymphatique et sanguine rendant la chirurgie inutile
<b>Sensibilité à la chimiothérapie et radiothérapie</b>	Peu sensible aux cytotoxiques, traitement curatif relève de la chirurgie	Très grande sensibilité à la chimiothérapie et radiothérapie
		Forte probabilité de rechute

Tableau 2 : Caractéristiques du CBNPC et CBPC [7, 8].

	Fréquence	Topographie	Métastases	Stades	Traitement
<b>CBNPC</b>	85 %		Tardives (+/++)		Chirurgie +/- Radiothérapie et Chimiothérapie
	Adénocarcinomes	60 %	Périphérique	TNM	
	Dont Carcinomes épidermoïdes	30 %	Proximale		
	Carcinomes à grandes cellules	10 %	Périphérique		
<b>CBPC</b>	15 %	Proximale, médiastinale	Précoces (++++)	Localisée et étendue ou disséminée	Chimiothérapie +/- Radiothérapie

Tableau 3 : Caractéristiques générales du CBNPC et du CBPC [7, 8].

Les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à grandes cellules et les carcinomes à petites cellules touchent plus les hommes que les femmes. Tandis que les adénocarcinomes touchent plus de femmes que d'hommes.

Nous aborderons plus en détail le CBNPC et plus particulièrement le CBNPC ALK - Positif.

## IV.2. CBNPC

Les CBNPC sont divisés en trois sous-types selon leurs architectures [9] :

- Une architecture glandulaire, on parle d'adénocarcinome bronchique, qui représente environ 60 % des CBNPC. C'est une tumeur périphérique, située aux niveaux des bronchioles et des alvéoles. On retrouve plusieurs sous-types selon l'apparence des cellules observées au microscope : bronchio-alvéolaire, papillaire, micro-papillaire, acinaire, solide ou mixte. L'adénocarcinome est détecté le plus souvent chez les femmes et les jeunes gens.
- Une architecture épidermoïde, on parle de carcinome épidermoïde, qui représente environ 30 % des CBNPC. C'est une tumeur proximale que l'on retrouve au niveau des grosses bronches situées dans la partie centrale du poumon. Le carcinome épidermoïde

est surtout lié au tabagisme. On retrouve différents sous-types de carcinome épidermoïde : kératinisant ou non, basaloïde et *in situ*.

- Une architecture indifférenciée, on parle de carcinome à grandes cellules, qui représente environ 10 % des CBNPC. Il comprend les carcinomes à grandes cellules indifférenciées et le carcinome neuroendocrine à grandes cellules. 90 % des carcinomes à grandes cellules seraient liés au tabagisme. Son caractère indifférencié et sa croissance étant plus rapide que pour les autres types de CBNPC (temps de doublement des cellules tumorales) permet de le distinguer des autres types. Tout comme le carcinome à petites cellules, il présente un potentiel évolutif agressif et un mauvais pronostic.

## V. BIOLOGIE MOLECULAIRE

Depuis les années 40, l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge du cancer, était limité aux cytotoxiques (dérivés de moutarde à l'azote, anti-folates, vinca-alcaloïdes, taxanes, ...), mais les moyens de lutte ont évolué depuis la fin du XXe siècle avec l'apparition des thérapies ciblées.

Les médicaments cytotoxiques présentent un manque de spécificité, et de ce fait, s'accompagnent de nombreux effets secondaires aux traitements. Ce défaut de spécificité a conduit au développement de nouvelles thérapeutiques plus spécifiques et donc moins toxiques.

La première thérapie ciblée orale est un inhibiteur d'une protéine kinase, l'Imatinib, ayant vu le jour en 2001, initialement pour la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. Cette découverte a permis de développer et commercialiser d'autres **inhibiteurs de protéines kinases**.

On peut classer les thérapies ciblées :

- Soit en fonction de leur composition (*Figure 1*) :
  - o Les anticorps monoclonaux qui se lient de manière spécifique à certaines protéines présentes à la surface de la cellule cancéreuse. Les anticorps monoclonaux agiront sur les kinases ayant un domaine extracellulaire.
  - o Les inhibiteurs, qui sont des petites molécules, capable de pénétrer à l'intérieur de la cellule cancéreuse. Les inhibiteurs agiront au niveau intracellulaire, représentés principalement par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase.
- Soit en fonction de leur mode de fonctionnement : les inhibiteurs d'enzymes (interagissant avec une étape de l'activation des facteurs de croissance cellulaire), les inducteurs de l'apoptose et les inhibiteurs de l'angiogenèse et de la néo-angiogenèse.

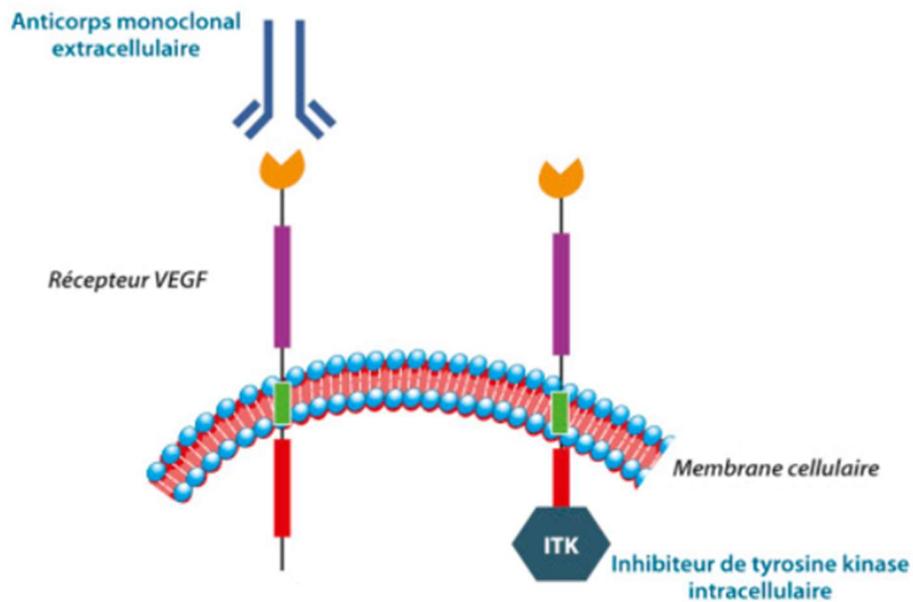


Figure 1 : Mode d'action des thérapies ciblées [10]. VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor ; ITK : Inhibiteur de la Tyrosine Kinase.

La découverte de ces molécules a permis de mettre en évidence la voie des marqueurs oncogénétiques, pouvant prédire l'efficacité de la thérapie.

Des plateformes de génétique moléculaire des cancers ont vu le jour en France, permettant l'analyse par séquenceur haut débit de prélèvements tumoraux, pour la mise en évidence de gènes [11]. La découverte et la recherche de l'expression de biomarqueurs dans le cancer ont permis de faire évoluer la prise en charge vers une oncologie personnalisée, permettant de diriger le choix d'un traitement ciblé.

Il a été démontré par deux scientifiques, il y a vingt ans, que les cancers acquièrent six capacités distinctives (*Figure 2*) : autosuffisance en facteurs de croissance ; insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance ; capacité à éviter l'apoptose ; capacité à se répliquer indéfiniment ; induction de l'angiogenèse ; capacité à former des métastases. Onze ans plus tard, les deux auteurs publièrent un nouvel article avec la découverte de :

- Deux capacités distinctives supplémentaires : dérégulation du métabolisme énergétique cellulaire ; capacité à éviter une destruction par le système immunitaire.
- Et deux caractéristiques favorisant les cancers : inflammation favorisant les tumeurs ; instabilité et mutation du génome.

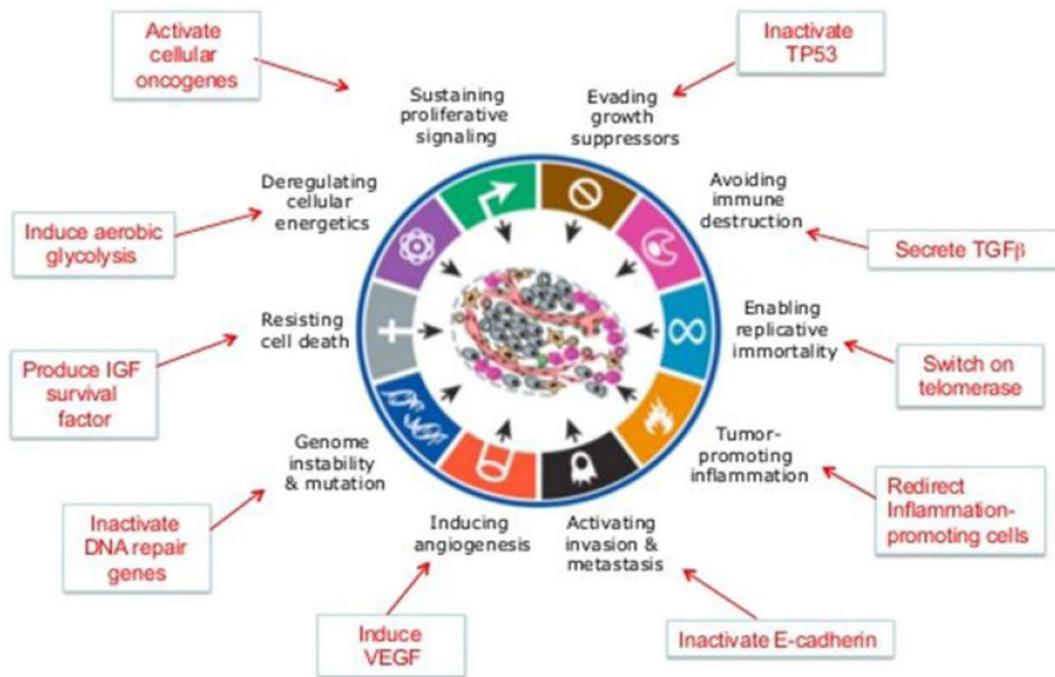


Figure 2 : Capacités distinctives et caractéristiques favorisant le cancer selon Hanahan et Weinberg [12, 13].

Nous constatons que la tumeur possède un génome original qui va s'exprimer au niveau structural par l'analyse des gènes (à travers les mutations, les délétions, l'amplification et la translocation) et au niveau fonctionnel par l'analyse des transcrits (à travers la surexpression et la sous-expression).

Ces différentes découvertes ont permis de mettre au jour une nouvelle approche thérapeutique, **les thérapies ciblées**. A partir d'une altération d'une voie de signalisation, ayant un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse, la thérapie ciblée va cibler un élément de cette voie de signalisation.

### V.1. L'angiogenèse

L'angiogenèse est un processus permettant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins depuis un réseau préexistant [14].

Ce mécanisme physiologique complexe est observé normalement dans des mécanismes physiologiques strictement régulés, comme lors de la réparation tissulaire, pendant le cycle menstruel ou pendant la grossesse ... L'angiogenèse est régulée par un équilibre établi entre les facteurs pro-angiogéniques (VEGF, PDGF, ...) et les facteurs anti-angiogéniques (thrombospondine, endostatine, ...). Les cellules endothéliales restent dans un état de quiescence par prédominance des facteurs anti-angiogéniques.

L'altération de l'angiogenèse peut engendrer des anomalies de l'homéostasie vasculaire et au sein du tissu irrigué, entraînant des dysfonctionnements sur les fonctions organiques.

Les cellules de l'organisme ont besoin de nutriments et d'oxygène pour leur croissance, tout comme les cellules tumorales. On parlera d'angiogenèse tumorale, qui est la formation d'un réseau vasculaire permettant l'apport en nutriments et en oxygène aux cellules tumorales. Tout d'abord, l'angiogenèse physiologique est suffisante pour les apports aux cellules tumorales, mais il devient très rapidement insuffisant. L'équilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques est rompu, du fait de la stimulation massive de l'expression du VEGF, facteur de croissance clé de l'angiogenèse. De ce fait, la tumeur acquiert un pouvoir angiogénique lui permettant de devenir invasive. La cellule tumorale exprime donc massivement les facteurs pro-angiogéniques, se traduisant par une stimulation permanente de l'angiogenèse pathologique, permettant la croissance cellulaire, la progression tumorale et le développement de métastases au sein de l'organisme.

## V.2. Tyrosine kinase

Les tyrosine kinases (TK) sont des enzymes, récepteurs ou non, ayant un rôle dans la signalisation cellulaire en aval des facteurs de croissance. Elles vont assurer le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice (*Figure 3*). Cette protéine effectrice est impliquée dans de nombreux processus de régulation cellulaire.

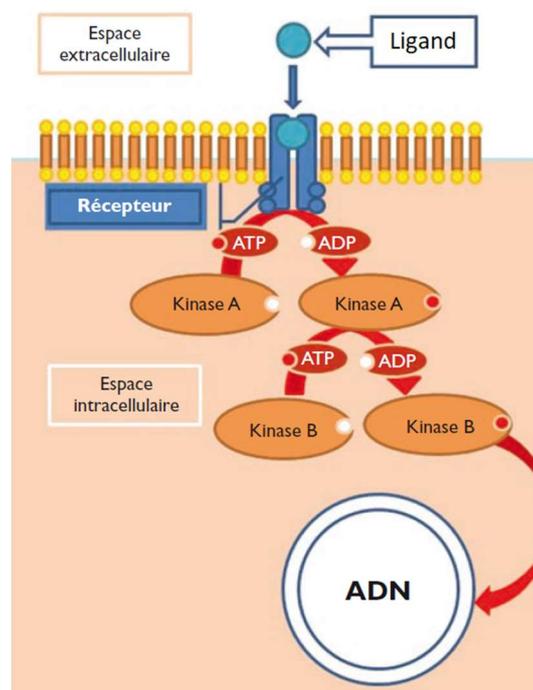


Figure 3 : Récepteur à activité tyrosine kinase et cascade de signalisation [15].

Les récepteurs qui ont une activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires. Elles sont impliquées dans la transduction intra-cytoplasmique du signal qui provient de l'espace extracellulaire.

Dans l'espace intracellulaire, on retrouve d'autres protéines tyrosine kinases ayant un rôle dans la transduction du signal.

L'activation des tyrosine kinases induit la prolifération et la croissance cellulaire, mais aussi permet d'inhiber l'apoptose, de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion.

Parmi les cibles des thérapies ciblées, on retrouve principalement les facteurs de croissance issus de la stimulation d'un Récepteur à activité Tyrosine Kinase (RTK). Les Récepteurs à activité Tyrosine Kinase sont répartis en 18 grandes familles.

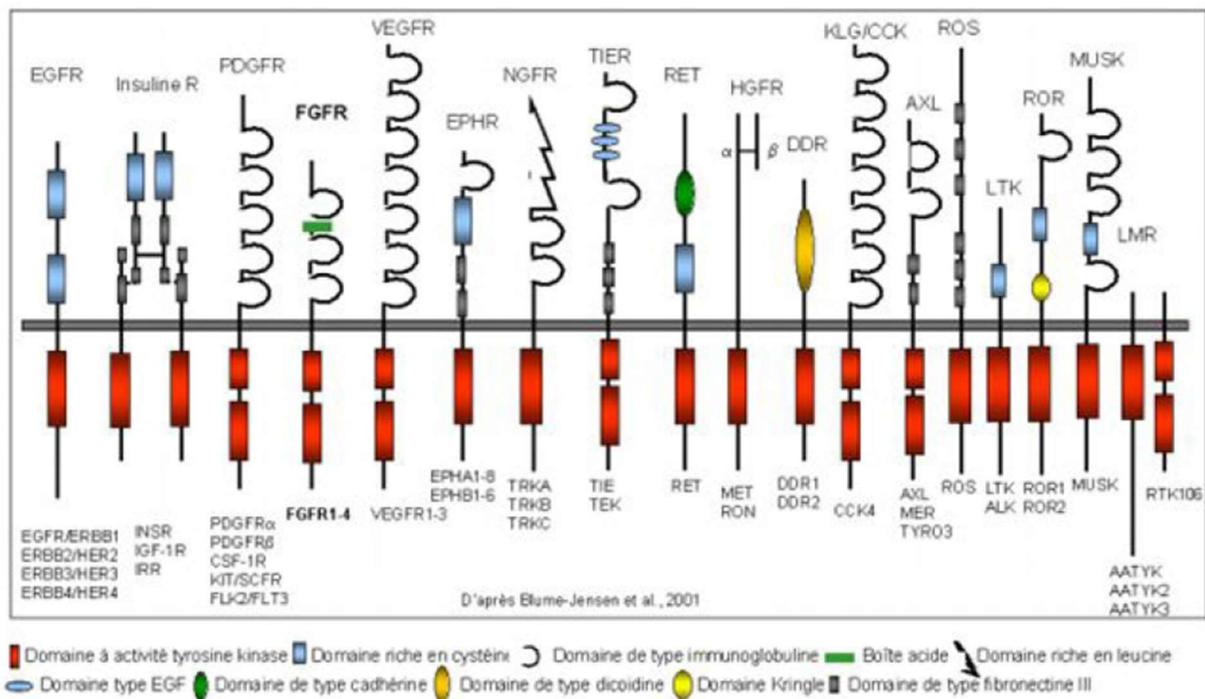


Figure 4 : Récepteurs à activité Tyrosine Kinase [12].

### V.3. Cibles des thérapies ciblées impliquées dans le CBNPC

#### V.3.1. Les Récepteurs Tyrosine Kinase

##### V.3.1.1. Les récepteurs HER ou ErbB

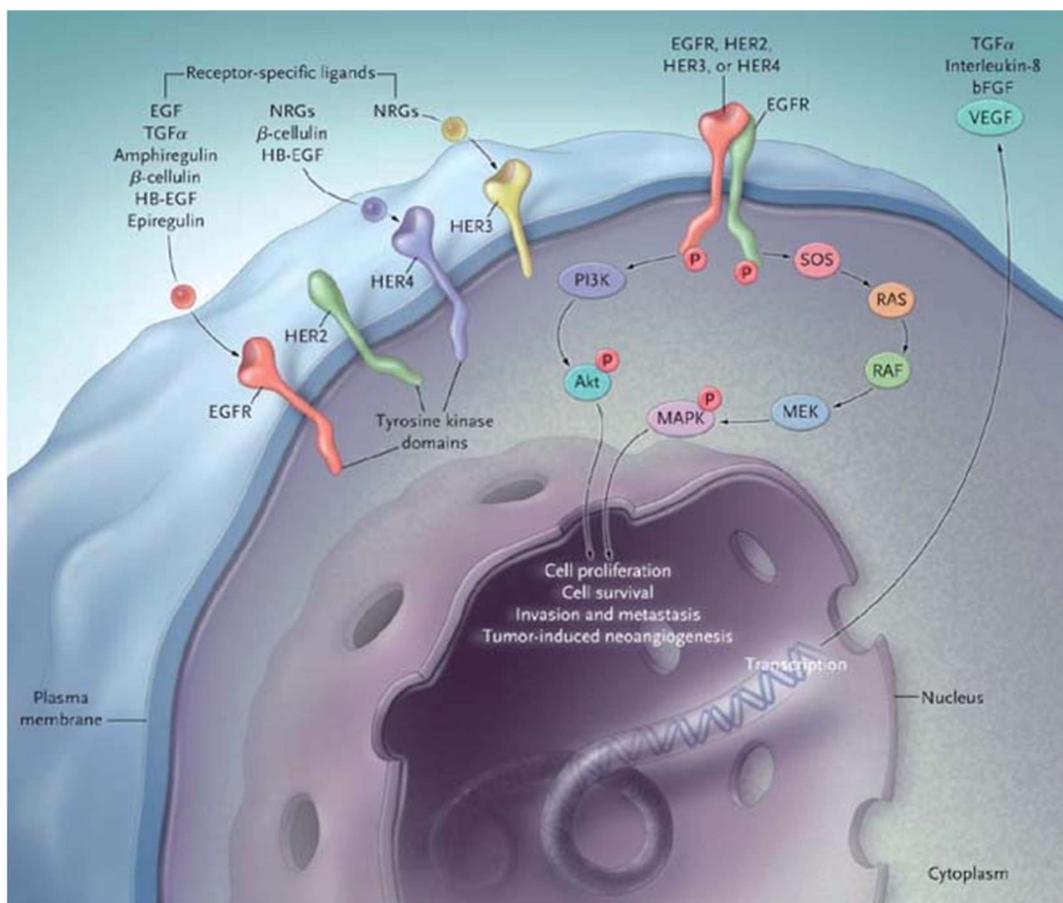
Les récepteurs du facteur de croissance épidermique ou *Epidermal Growth Factor Receptor*, sont des récepteurs transmembranaires de type tyrosine-kinase, membre d'une famille de quatre protéines structurellement apparentées ErbB ou HER (*Human EGF Receptor related*). L'EGFR porte aussi le nom de HER-1 ou ErbB1.

Les récepteurs HER ont un rôle dans la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire et le contrôle du métabolisme cellulaire. La majorité de ces récepteurs sont des proto-oncogènes, gènes qui stimulent la prolifération cellulaire, impliqués dans l'oncogenèse.

Les récepteurs sont présents sous forme de monomères inactifs, normalement exprimés à la surface cellulaire (*Figure 5*). L'activation du récepteur nécessite sa dimérisation, soit une homodimérisation, soit une hétérodimérisation, à la suite de la fixation du ligand. Cette dimérisation provoque la phosphorylation du domaine kinase intracellulaire, entraînant le recrutement de protéines possédant des motifs de reconnaissance, provoquant l'activation de diverses cascades de signalisation. [12]

Il existe plusieurs ligands de ce récepteur (*Figure 5*) qui permettent son activation, sa dimérisation, aboutissant finalement à l'autophosphorylation de son extrémité intracellulaire. Cette modification biochimique est à la base d'une cascade de signalisations intracellulaires, permettant de réguler la prolifération tumorale, sa capacité d'invasion locale et à distance, sa résistance à l'apoptose ainsi que sa néo-angiogénèse. [16, 17]

Certaines mutations oncogéniques de l'EGFR ne possèdent plus le site de recrutement pour les protéines ou l'hétérodimérisation avec ErbB2, potentialisant les effets prolifératifs.



*Figure 5 : Les récepteurs HER et cascade de signalisation [16].*

### V.3.1.2. Les récepteurs VEGF

Il existe plusieurs molécules apparentées structurellement, issues de sept gènes différents, appartenant à la famille du VEGF :

- Les facteurs de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF pour *Vascular Endothelial Growth Factor* : VEGF-A à VEGF-E ;
- Et les facteurs de croissance placentaire ou PIGF pour *Placental Growth Factor* : PIGF-1 et PIGF-2.

Le VEGF et ses récepteurs ont un rôle principal dans l'angiogenèse tumorale. Il existe trois récepteurs au VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3) qui sont des glycoprotéines transmembranaires.

On retrouve aussi deux corécepteurs, la neuropiline-1 et la neuropiline-2 (NRP-1 et NRP-2), qui contrairement au VEGFR, ne possèdent pas de domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase. Ils possèdent un rôle dans la régulation de l'activation des VEGFR et dans la résistance aux traitements anti-angiogénique.

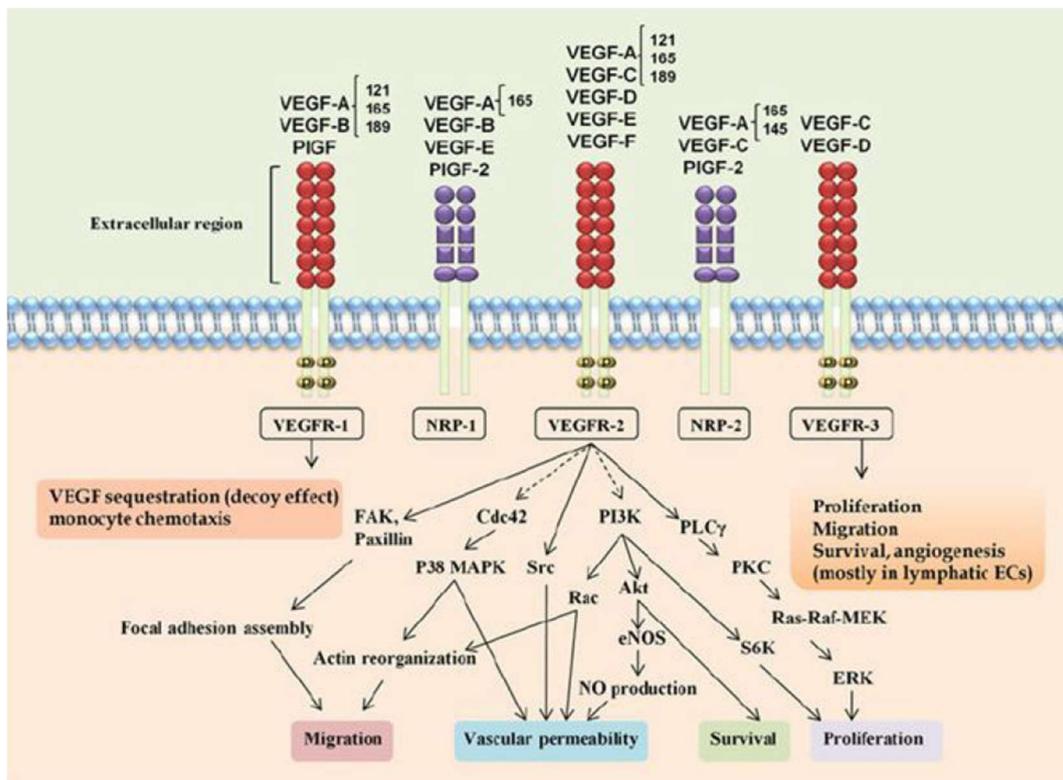


Figure 6 : Famille du VEGF, ses récepteurs et corécepteurs, avec cascade de signalisation et mode d'action [12].

### V.3.1.3. Récepteurs à l'IGF

L'IGF ou *Insulin-like Growth Factor* est représenté par deux ligands (IGF-1 et 2), qui interagissent principalement au récepteur IGF-1R. Le système IGF est composé de récepteurs à activité tyrosine kinase.

La liaison d'un ligand IGF sur le récepteur IGF-1R entraîne son activation et la stimulation de deux voies principales de signalisation qui sont la voie PI3K/AKT et Ras/MAPK. Ces deux voies de signalisation possèdent les mêmes effets, qui sont la diminution de l'apoptose, une augmentation de la prolifération cellulaire, une augmentation de la synthèse protéique et d'une augmentation du métabolisme du glucose.

Une modulation de l'activité des ligands de l'IGF est possible par la fixation du ligand IGF, dans le milieu extracellulaire, à l'IGFBP (pour *Insulin-like Growth Factor-Binding Protein*).

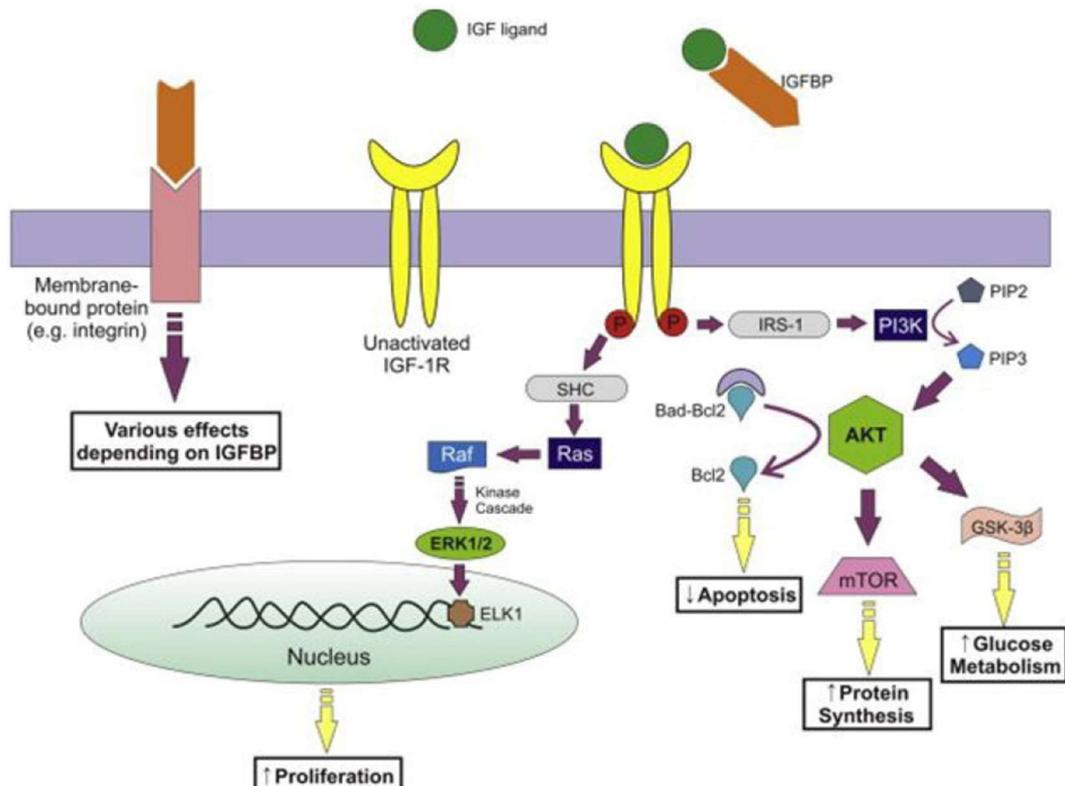


Figure 7 : Système de l'IGF et les voies de transduction PI3K/AKT et Ras/MAPK [12].

#### V.3.1.4. Récepteur MET

Le facteur de croissance hépatocytaire, ou HGF pour *Hepatocyte Growth Factor*, est l'unique ligand du récepteur membranaire à activité tyrosine kinase MET (*Mesenchymal-Epithelial Transition factor*).

La voie du récepteur MET possède un rôle majeur dans l'embryogenèse, mais aussi dans la prolifération cellulaire, la migration cellulaire, la différenciation cellulaire et l'activité anti-apoptotique [18]. Le récepteur MET est composé d'une sous-unité alpha extracellulaire reliée par un pont disulfure et d'une sous-unité bêta composée d'une partie extracellulaire (avec une extrémité N-terminale), d'une partie transmembranaire et d'une partie intracellulaire (avec un domaine juxta-membranaire et au niveau de la partie C-terminale le domaine catalytique tyrosine kinase) [18].

Le ligand HGF est une protéine hétérodimérique, composée de deux sous-unités (alpha et bêta) dérivées d'un précurseur commun, le pro-HGF [18].

Le récepteur MET est sous forme de monomère inactif. La liaison de l'HGF au récepteur MET entraîne son activation, provoquant une homodimérisation ou une hétérodimérisation avec d'autres récepteurs tyrosine kinase.

La voie de signalisation de MET-HGF a un rôle majeur dans la croissance invasive de l'embryogenèse. Cette croissance invasive est à l'état quiescent chez l'adulte, mais pourra être réactivée en cas de lésions tissulaires pour restituer intégralement du tissu lors d'une lésion cardiaque, hépatique, rénale ou pulmonaire.

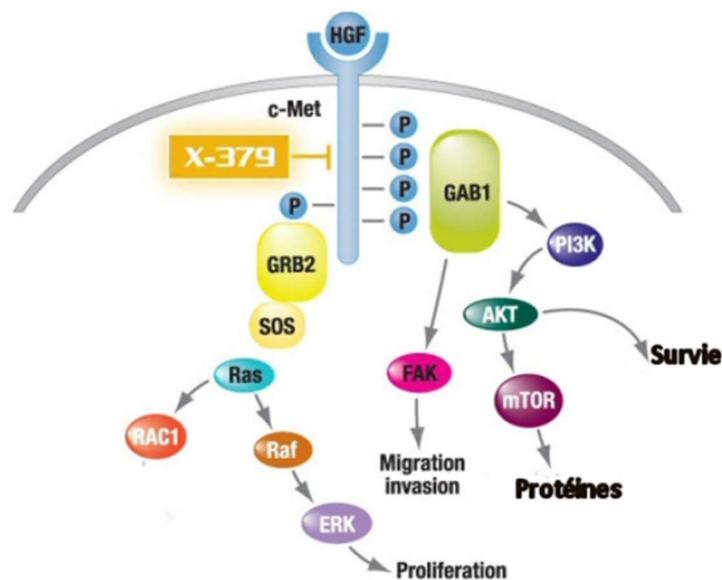


Figure 8 : Voie de signalisation MET-HGF [12].

### V.3.2. Voies de transduction

La transduction du signal est un mécanisme de réponse d'une cellule à une information reçue par un ligand. Ceci entraîne une cascade de signaux secondaires, internes ou externes à la cellule, et des processus cellulaires internes.

La cascade de signalisation est composée de trois étapes clés :

- La première est appelée la signalisation extra-cellulaire, il s'agit de la fixation d'un ligand ou autre sur le récepteur.
- La deuxième est la voie de transduction : suite à l'activation du récepteur, une cascade de signaux secondaires propre à la cellule se produit, induisant une modification de l'activité de la cellule cible.
- La troisième constitue la réponse cellulaire à la suite de la transduction du signal.

### V.3.2.1. Voie RAS/MAPK

La famille des proto-oncogènes RAS est composée de trois gènes : HRAS, NRAS et KRAS. Les protéines RAS appartiennent à la famille des GTPases (protéines G monomériques) et possèdent un rôle majeur dans la transmission de signaux extracellulaires provenant de récepteurs membranaires vers le noyau cellulaire. Ceci permet de réguler la prolifération cellulaire, la survie, la différenciation cellulaire, la migration cellulaire et l'angiogenèse et la néo-angiogenèse.

On peut comparer ces protéines RAS à une sorte d'interrupteur des voies de signalisation, retrouver dans un état actif, liées au GTP, et dans un état inactif, liées au GDP.

Le passage de l'état actif à l'état inactif, et inversement, nécessite l'intervention de protéines adaptatrices qui ne possèdent pas d'activité enzymatique. Ces protéines adaptatrices permettent de créer une liaison entre deux protéines qui ne pourraient pas se lier entre elles. Le couplage peut se réaliser suivant différents procédés : adaptation (modification spatiale), concentration, coopérativité des interactions (mise en place de ponts de régulation) et localisation.

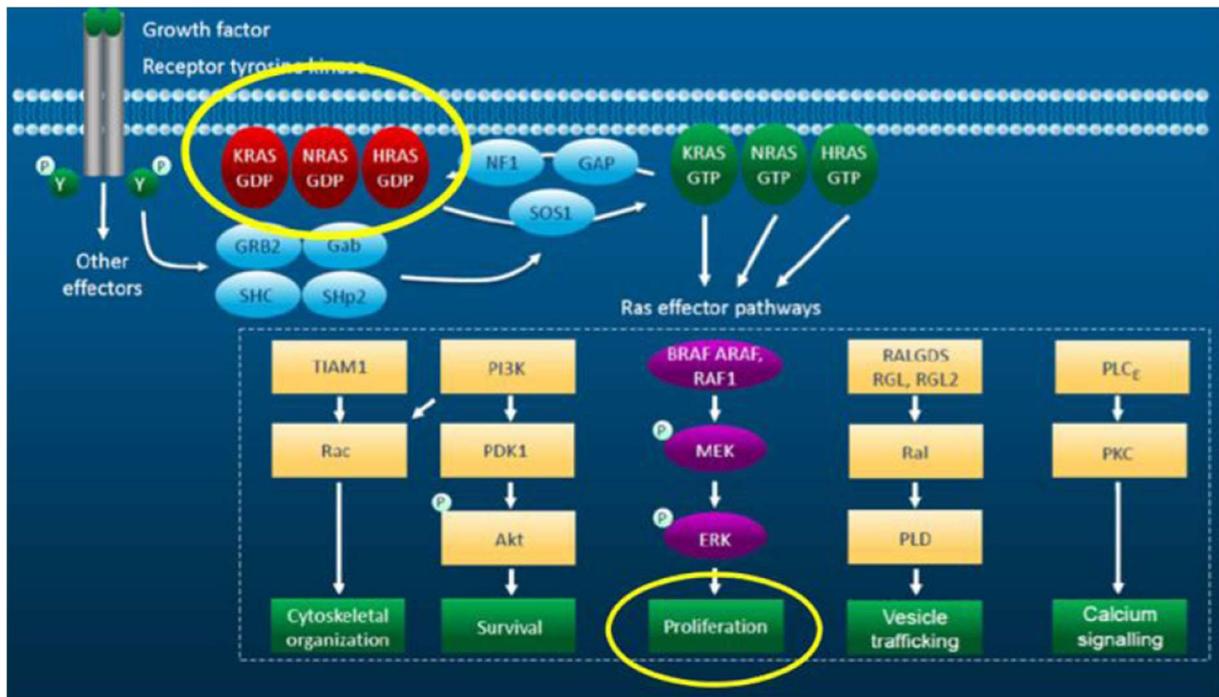


Figure 9 : Voie de transduction RAS/MAPK [12].

La voie des MAPK ou ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*) sera activée par l'activation et le recrutement membranaire par RAS de la protéine RAF-1 (constituée des sérine-thréonine-kinases ARAF, BRAF et CRAF). La protéine RAF-1 permet l'activation par phosphorylation de la MAP Kinase (ou MEK pour MAPK-ERK-KINASE). MEK va ensuite activer spécifiquement ERK, entraînant sa translocation au niveau du noyau et l'expression de gène codant pour des facteurs de transcription et autres, qui permettront la stimulation de l'expression de plusieurs gènes.

### V.3.2.2. Voie PI3K/AKT

La *Phosphoinositide 3-kinase* ou PI3K est une protéine sous la forme d'un hétérodimère à activité kinase. La protéine PI3K est composée de deux protéines avec une sous-unité régulatrice et une sous-unité catalytique. Cette protéine est activée, soit directement par un RTK, soit par l'intermédiaire de la protéine Ras qui est activée par une mutation ou par un RTK. [19]

La protéine PI3K permet de former un composé lipidique membranaire, le PIP3 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate(PI3,4,5)P3), qui permet le recrutement de la sérine/thréonine kinase AKT phosphorylée par le PDK1 (phosphatidylinositol 3-dépendent kinase 1). [19]

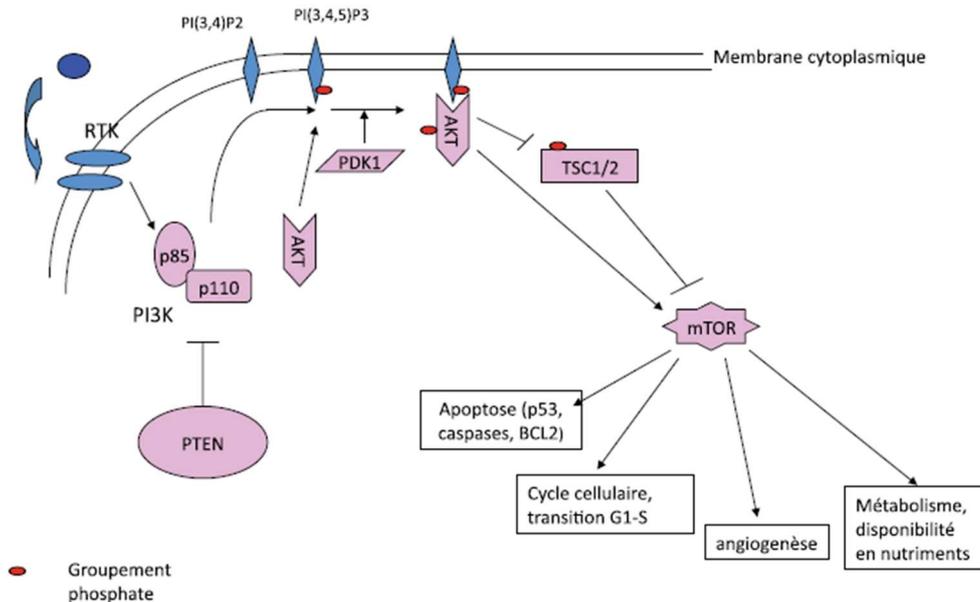


Figure 10 : Voie de transduction PI3K/AKT/mTOR [12, 19].

On retrouve dans différents types de cancer, une diminution de l'expression de PTEN (*Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10*) qui inhibe la protéine PI3K.

La protéine PI3K est un proto-oncogène qui présente de nombreuses cibles d'aval, dont mTOR (*mechanistic Target Of Rapamycin*). mTOR est une enzyme intracellulaire possédant une activité sérine-thréonine kinase, qui doit être associée à d'autres protéines adaptatrices pour être active. L'enzyme mTOR a différents rôles selon les protéines qu'elle active ou inhibe : la régulation de la traduction et de la synthèse protéique, du cycle cellulaire et de l'apoptose ; le contrôle du cytosquelette.

## VI. MARQUEURS SÉRIQUES ET MOLECULAIRES

Après le diagnostic anatomopathologique vient la recherche des marqueurs sériques et surtout des marqueurs moléculaires permettant la mise en place d'un traitement adéquat.

### VI.1. Marqueurs sériques

Le dosage des marqueurs sériques tumoraux n'est pas recommandé et n'a pas d'indication à visée diagnostique. Les marqueurs sériques ne sont pas spécifiques de cancers et d'organes. Ils permettent de réaliser le diagnostic différentiel du CBNPC et du CBPC, mais aussi le suivi cinétique des marqueurs permettant le suivi de l'évolution de la maladie, le suivi de la réponse thérapeutique et d'adapter le traitement (*Tableau 4*).

MARQUEURS SÉRIQUES			
		Avant le traitement	Suivi thérapeutique
<b>Cancer Bronchique Non à Petites Cellules</b>	Adénocarcinome	CYFRA 21-1 et ACE	CYFRA 21-1 et/ou ACE
	Carcinome épidermoïde	CYFRA 21-1, ACE et SCC	CYFRA 21-1, ACE et/ou SCC
	Carcinome à grandes cellules	CYFRA 21-1 et ACE	CYFRA 21-1 et/ou ACE
<b>Cancers Bronchiques à Petites cellules</b>		NSE et ProGRP	NSE et/ou ProGRP

*Tableau 4 : Recommandations pour l'utilisation du dosage des marqueurs en fonction de l'histologie du cancer du poumon et du stade thérapeutique [20]. NSE : Neuron Specific Enolase ; CYFRA21-1 : Cytokeratin Fragment 21-1 ; ACE : Antigen Carcino-Embryonnaire ; SCC : Squamous Cell Carcinoma ; ProGRP : Pro Gastrin Releasing Peptide.*

Les marqueurs sériques NSE, ProGRP et CYFRA 21-1 sont des marqueurs aidant à la réalisation du diagnostic différentiel du CBPC et CBNPC. La combinaison des marqueurs ProGRP et NSE, est la plus sensible, elle permet d'orienter le diagnostic vers un CBPC. Tandis que la combinaison des marqueurs ACE et CYFRA 21-1, est la plus sensible pour orienter le diagnostic vers un CBNPC.

### VI.2. Marqueurs moléculaires

La caractérisation moléculaire des tumeurs, en complément des marqueurs sériques, permet de réaliser la classification moléculaire à visée diagnostique puis une stratification thérapeutique. La recherche systématique des altérations moléculaires est recommandée.

On recherche les altérations moléculaires suivantes : EGFR, KRAS, BRAF, MET, HER2 et les translocations ALK et ROS1. La recherche systématique d'addiction oncogénique et de l'expression de PD-L1 doit être effectuée.

L'utilisation de thérapie ciblée dans les CBNPC à un stade avancé nécessite, en amont, une analyse du statut mutationnel d'EGFR et la recherche d'un réarrangement d'ALK et de ROS. La mise en place d'un traitement par ITK dépendra de ces analyses. Les nouvelles thérapies ciblées reposent sur une étude moléculaire de l'oncogenèse, de la prolifération et de l'environnement tumoral dans leur grande complexité.

Les tests de détection utilisés sont réalisés sur un échantillon de tissu provenant d'un prélèvement, d'une biopsie ou à la suite d'une intervention chirurgicale.

On constate que la majorité des adénocarcinomes présente une altération moléculaire. De ce fait tous les patients ayant un adénocarcinome avancé doivent faire l'objet de recherche d'altération moléculaire. La recherche de la mutation de l'EGFR et des réarrangements impliquant les gènes ALK et ROS1 est constamment réalisée.

### **VI.2.1. Carcinogenèse**

Le développement d'un cancer bronchique s'explique par un processus multi-étapes impliquant une série de modifications chromosomiques et de mutations, entraînant l'activation d'oncogène et/ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Le processus multi-étapes se caractérise par une progression vers le phénotype invasif de cellules initiées par l'acquisition d'altérations génétiques leur conférant un avantage prolifératif.

L'addiction oncogénique est la mutation d'un seul oncogène, comme c'est le cas pour les patients atteints d'un cancer du poumon porteurs d'une mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), d'un réarrangement du lymphome anaplasique kinase (ALK) ou d'un réarrangement du ROS proto-oncogène 1, récepteur tyrosine kinase (ROS1). Ces addictions oncogéniques sont principalement détectées dans les adénocarcinomes et chez les non-fumeurs.

### **VI.2.2. Les principales mutations du CBNPC**

L'entreprise pharmaceutique ROCHE a publié en 2016 une classification moléculaire des CBNPC avec les principales mutations identifiées [21]. L'INCa a publié les derniers chiffres des principales mutations du CBNPC en 2017 [22]. Nous les avons représentés sous la forme d'un graphique (*Figure 11*).

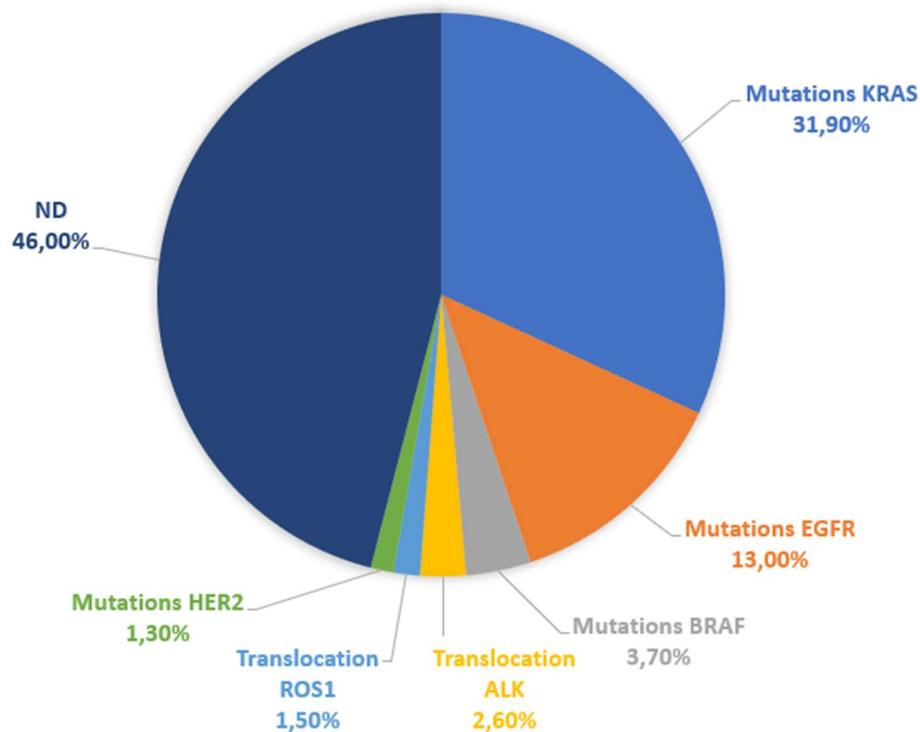


Figure 11 : Représentation graphique des principales altérations moléculaires des CBNPC.

### VI.2.3. Tests de détection

Les deux principales techniques utilisées sont :

- Le test IHC, pour immunohistochimie, technique de laboratoire permettant de visualiser et de localiser directement des protéines exprimées par un ensemble de cellules grâce à l'observation au microscope.
- Le test FISH, pour hybridation *in situ* en fluorescence (de l'anglais *Fluorescence In Situ Hybridization*), est une technique de biologie moléculaire permettant de marquer directement certains gènes dans le noyau des cellules d'un échantillon de tissu tumoral visualisable par microscopie.

On utilise le test IHC dans le diagnostic primaire et dans l'évaluation prédictive de biomarqueurs. Le test des mutations EGFR et BRAF et des réarrangements ALK et ROS1 impliquent des tests individuels de FISH ou d'immunohistochimie (*Tableau 5*).

Un nouveau test d'analyse génomique est actuellement en cours de développement, permettant de réaliser simultanément, différentes analyses sur de nombreux gènes, dit multiplex, avec un seul échantillon, appelé Séquençage de Nouvelle Génération (NGS) [23–25].

Mutations	Tests	IHC	FISH	Techniques de biologie moléculaire	NGS
Réarrangement ALK		+	+		+
Réarrangement ROS			+		+
Mutation KRAS				+	+
Mutation BRAF				+	+
Amplification MET			+		+
Mutation EGFR				+	+
Mutation HER2				+	+
Mutation PIK3CA				+	+
Expression de PD-L1		+			

Tableau 5 : Examen de diagnostic des différentes mutations et réarrangements géniques du CBNPC [26].

#### VI.2.4. Mutation de l'EGFR

Les mutations de l'EGFR sont retrouvées chez 13,0% des patients atteints de CBNPC. La grande majorité des tumeurs épithéliales est caractérisée par une activation fonctionnelle de facteur de croissance agissant sur des récepteurs de la famille EGFR. On peut révéler la présence du récepteur EGFR à la surface des cellules par IHC. La caractérisation de l'expression de l'EGFR par l'amplification du gène codant pour l'EGFR peut être mesurée au niveau nucléaire par FISH.

On retrouve aussi la mutation du domaine tyrosine-kinase au sein de son domaine catalytique, entraînant une auto-activation constitutive.

Si nous sommes devant un cas de CBNPC à un stade avancé ou métastatique, il sera pertinent de rechercher la mutation de l'EGFR. De ce fait, la connaissance du statut mutationnel EGFR de la tumeur permettra de traiter efficacement le patient par ITK.

Les ITK de l'EGFR sont indiqués chez des patients présentant des mutations activatrices et sensibilisantes des exons 18 à 21 de l'EGFR. 90% des mutations les plus courantes comprennent des délétions dans l'exon 19 et la mutation de substitution L858R dans l'exon 21. On observe plus rarement la mutation de substitution T790M dans l'exon 20, mais qui est responsable de plus de 50 % des cas de résistance aux ITK de première et de deuxième génération. [23]

La mutation de l'EGFR est associée à une croissance tumorale incontrôlée, aussi appelée anarchique, pouvant accélérer la croissance du cancer. Cette mutation est retrouvée le plus souvent chez les femmes, les non-fumeurs, les personnes d'origine asiatique et dans les adénocarcinomes. La majorité des patients avec mutations du gène EGFR montre une réponse initiale au traitement, mais très rapidement vont récidiver à cause du développement de mécanismes de résistance par la cellule tumorale.

### VI.2.5. Translocation du gène ALK

En 2017, un peu plus de 20 000 patients atteints d'un cancer du poumon ont réalisé un test de recherche de translocation du gène ALK, révélé positif pour 2,6% d'entre eux.

Le gène ALK permet l'expression d'une protéine qui est normalement exprimée dans le cerveau, où elle joue un rôle important dans le développement neuronal. Des altérations au niveau de ce gène amèneront à l'expression d'une protéine anormale, occasionnant un dysfonctionnement de la cellule, notamment au niveau pulmonaire. [27]

On retrouve la translocation du gène ALK correspondant à un réarrangement entre deux gènes (une partie d'un gène va se couper et se fixer dans un autre gène). Cette translocation provoquera une multiplication incontrôlée des cellules cancéreuses.

Il existe différentes translocations du gène ALK associées au cancer du poumon. On recherche, en particulier, la translocation entre le gène ALK et le gène EML4, on parle de translocation EML4-ALK et donc de CBNPC ALK - Positif. Cette translocation provient d'une inversion au niveau du bras court du chromosome 2 et d'une fusion de la région codant pour la tyrosine kinase ALK en 2p23 avec différentes portions N-terminales du gène EML4 en 2p21 (Figure 12). [28]

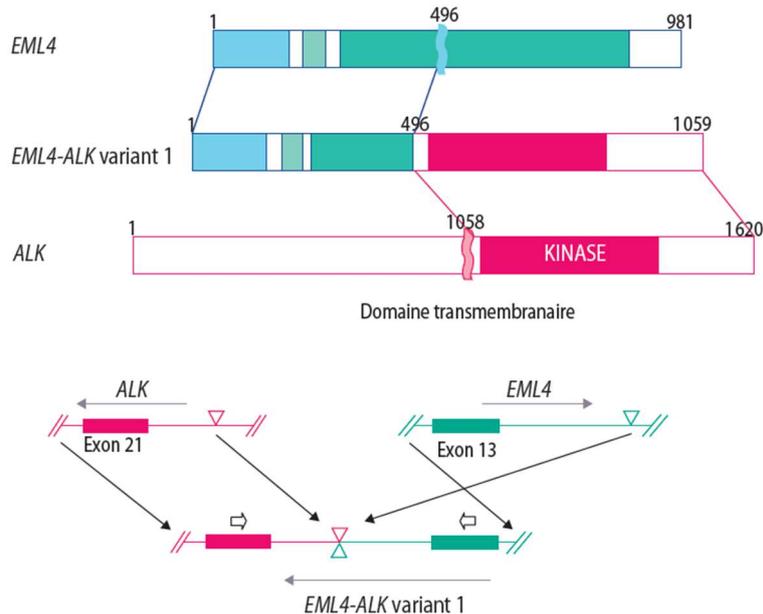


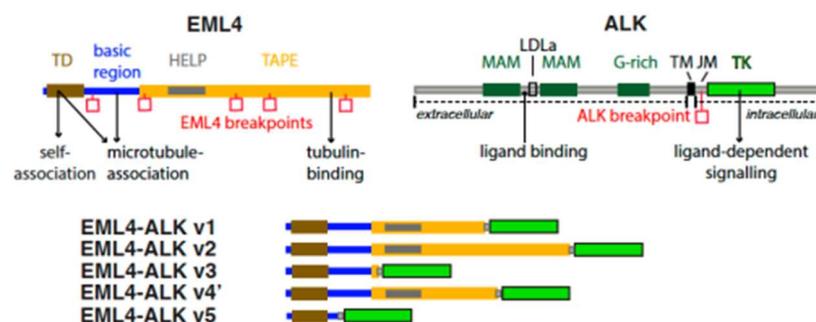
Figure 12 : Schéma de la translocation EML4-ALK [29].

On constate que les réarrangements seront responsables d'une activité tyrosine kinase permanente via la dimérisation du domaine tyrosine-kinase, qui sera indépendante de toute fixation à un ligand. De ce fait, cette activation constante sera responsable de la prolifération des cellules tumorales, de changements dans leur cytosquelette, de leur migration et de leur survie. [30]

Il existe de multiples variants du réarrangement du gène ALK [31, 32]. Ils impliquent l'exon 20 du gène ALK qui code pour le domaine tyrosine-kinase intra-cytoplasmique et la région d'EML4 qui code pour le domaine *coiled coil* aminoterminal d'EML4 nécessaire à l'activation d'ALK. Le *Tableau 6* réunit les différentes variantes de la translocation EML4-ALK, avec leur fréquence ainsi que leur localisation. Les plus fréquents sont les variants 1, 2 et 3a/b.

EML4-ALK Variant	Gene Fusion Points	Frequency	TAPE Domain	Inhibitor Sensitivity	Localisation
Variant 1	E13; A20	33%	Partial TAPE	ALK- mid HSP90- high	Cytoplasm
Variant 2	E20; A20	10%	Partial TAPE	ALK- high HSP90- high	Cytoplasm
Variant 3a/b	E6a; A20	29%	No TAPE	ALK- low HSP90- low	Microtubules, cytoplasm and nucleus
Variant 4'	E14; ins11del49A20	3%	Partial TAPE	Not known	Not known
Variant 5a	E2; A20	2%	No TAPE	ALK- low HSP90- low	Cytoplasm

*Tableau 6 : Tableau réunissant les principales variantes de la translocation EML4-ALK et leurs propriétés [32].*



*Figure 13 : Schéma des structures des domaines protéiques et des motifs fonctionnels EML4- ALK [32].*

On observe les réarrangements du gène ALK dans 3 à 13 % des CBNPC selon les séries. La survie globale du CBNPC à 5 ans, tous stades confondus, est de 5%. Principalement dû au fait que, lors du diagnostic, 75% des patients sont aux stades métastatiques et ne sont donc pas opérables. La majorité des cancers du poumon est due au tabagisme, mais 15% chez les hommes et 53% chez les femmes, ils surviennent chez des non-fumeurs. La plupart des patients porteurs de ce réarrangement est plus jeune que les autres patients atteints de cancer du poumon et est constitué de fumeurs modérés ou de non-fumeurs. S'agissant surtout d'adénocarcinome, dont 20% d'entre eux ne sont pas liés au tabagisme.

La détection du réarrangement du gène ALK dans les cellules tumorales peut être réalisée par : (i) IHC, qui met en évidence l'expression aberrante du domaine kinase intra-cytoplasmique de la protéine ; (ii) RT-PCR, qui détecte les différents transcrits de fusion par l'utilisation d'amorces spécifiques ; (iii) FISH, qui permet de mettre en évidence directement le réarrangement.

En général, dès le diagnostic histologique, on utilise l'IHC mais la confirmation des cas positifs ou douteux se fait par le test FISH ou RT-PCR. Dans les premiers essais, le test FISH était utilisé pour détecter le réarrangement du gène ALK et le test IHC pour confirmer celui-ci. [24]

En cas de CBNPC non squameux avancé, des tests de réarrangement du gène ALK doivent être systématiquement réalisés. En cas de rechute sous ITK de l'ALK, les tests de réarrangement du gène ALK doivent être réalisés car il existe d'importants mécanismes de résistance aux ITK de l'ALK. Et de ce fait, le traitement pourra être adapté, car les ITK de l'ALK de deuxième génération ont une efficacité différente vis-à-vis des différentes mutations de l'ALK. [33]

#### **VI.2.6. Autres altérations moléculaires**

On retrouve le réarrangement ROS-1 chez 1,5% des patients. La démarche sera quasiment la même que pour le réarrangement du gène ALK. En cas de CBNPC non squameux avancé, des tests de réarrangement ROS 1 doivent être systématiquement réalisés. [24]

On retrouve la mutation BRAF V600 chez 3,7% des patients. En cas de CBNPC non squameux avancé, le statut de mutation de BRAF V600 doit être systématiquement réalisé.

Chez tous les patients atteints d'un CBNPC avancé récemment diagnostiqué, un test d'expression par IHC de PD-L1 est recommandé.

On retrouve la mutation HER-2 chez 1,3% des patients atteints d'un CBNPC et la mutation KRAS chez 31,9% des patients atteints d'un CBNPC.

On retrouve dans des proportions inférieures à 5% [21] :

- La surexpression protéique de MET, impliquée dans l'oncogenèse de différentes tumeurs solides. On la retrouve fréquemment dans le cancer broncho-pulmonaire et principalement dans le CBNPC. Principalement l'amplification de MET, mécanisme de résistance acquise aux ITK anti-EGFR, retrouvé dans le CBNPC.
- Différentes anomalies de la voie PI3K/AKT/mTOR pouvant favoriser le développement d'une tumeur : la surexpression du récepteur ou du ligand, une mutation activatrice de ce récepteur, une surexpression de RAS, une perte de la fonction inhibitrice de PTEN, une mutation de PI3K ou d'AKT.
- Des anomalies du MAP2K1 et du PIKCA.

## **PARTIE II : PRISE EN CHARGE DU CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES**

---

Dès la classification TNM du cancer pulmonaire réalisée, le stade du cancer est déterminé, et par la même la stratégie thérapeutique à suivre. On retrouve (*Tableau 1 : Stade TNM 2016 des tumeurs pulmonaires*) : les Stades dit précoces ou localisés, les Stades I et II ; les Stades dit étendus, le Stade III localement avancé et le Stade IV métastatique. La prise en charge du CBNPC reste très complexe dépendant des caractéristiques de la tumeur, mais aussi de la présence d'altérations moléculaires [34–36].

La situation du patient sera discutée au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), qui réunira le médecin généraliste, le pneumologue, les oncologues, le chirurgien, ... mais aussi les infirmiers, le psychologue, le kinésithérapeute, ... En tenant compte des spécificités de la situation du patient et en s'aidant des différents outils d'aide à la décision, les recommandations de bonnes pratiques, les membres de la RCP vont proposer une stratégie thérapeutique adaptée au patient. La coordination entre ces différentes professions devra être précoce.

Il est recommandé d'inclure les patients dans des essais thérapeutiques dont le registre est disponible sur le site de l'INCa [37].

### **I. STRATEGIE THERAPEUTIQUE STADES LOCALISES**

La prise en charge du CBNPC au stade localisé (voir *Annexe 4*) dépendra de l'éligibilité du patient à la chirurgie. Le traitement chirurgical est le traitement de référence dans le CBNPC aux stades localisés.

Il est possible de proposer une chimiothérapie près-chirurgicale, alternative à la chimiothérapie post-chirurgicale, après avis de la RCP. La chimiothérapie post-chirurgicale n'est pas indiquée chez les patients dont la tumeur mesure moins de quatre centimètres, chez les CBNPC de Stades I.

La chirurgie d'exérèse est à la base du traitement curatif du cancer du poumon, associée au curage ganglionnaire [5]. La technique chirurgicale utilisée va dépendre du volume et de la topographie de la tumeur, des éventuelles extensions locorégionales de la tumeur et de l'état général du patient : la lobectomie (enlever le lobe pulmonaire où siège la tumeur), la segmentectomie (enlever un ou plusieurs segments du poumon) et la pneumectomie (enlever la totalité du poumon où siège la tumeur, peu fréquente aujourd'hui).

La suite de la prise en charge dépendra de l'acte chirurgical, complet ou incomplet, et des différents résultats anatomopathologiques obtenus, et sera bien sûr discutée en RCP.

Dans le cas d'une chirurgie d'exérèse complète : L'acte chirurgical sera le seul traitement recommandé chez les patients aux Stades I-A et I-B ; Une chimiothérapie post-chirurgicale sera associée à la chirurgie en cas de CBNPC de Stades II-A et II-B et en cas de découverte de métastases ganglionnaires au niveau sous-carénaire ou du médiastin.

Dans le cas d'une chirurgie d'exérèse incomplète, la stratégie thérapeutique dépendra de la qualité de la résection, définie par la SFCTCV (voir *Annexe 5*), passant de la simple surveillance s'il s'agit d'un carcinome *in situ* ou d'une petite tumeur (moins de 1 cm), à l'association complémentaire d'une radiothérapie post-chirurgicale (si résidus microscopiques) ou d'une chimio-radiothérapie (si résidus macroscopiques) [38].

Les patients aux Stades I, non éligibles à la chirurgie, pourront bénéficier d'une radiothérapie stéréotaxique (indiquée pour de très petites tumeurs, pour des tumeurs inopérables et pour des métastases cérébrales) ou d'une radiofréquence, ou thermo-ablation (consistant à détruire les tumeurs par la chaleur ou par le froid, indiquée pour une tumeur de moins de trois centimètres [39]). Les patients ayant une tumeur supérieure à la taille recommandée pourront bénéficier d'une radiothérapie conformationnelle après discussion en RCP.

Les patients aux Stades II, pourront bénéficier d'une radiothérapie conformationnelle. L'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie sera discutée en RCP pour les patients étant au Stade II-B.

## **II. STRATEGIE THERAPEUTIQUE STADES LOCALEMENT AVANCES**

La stratégie thérapeutique dépendra du stade du cancer et de la possible résection de la tumeur (voir *Annexe 6* et *Annexe 7*). Les limites de la résécabilité des patients aux Stade III-A sont fonction de l'envahissement ganglionnaire homolatéral (N2). Les Stades III-B et III-C sont inopérables sauf certains cas particuliers. [40]

### **II.1. Stades III-A opérables**

Les patients opérables, avec une tumeur résécable d'emblée, pourront bénéficier d'une chirurgie associée, soit à une chimiothérapie pré-chirurgicale, soit à une chimiothérapie post-chirurgicale. Une radiothérapie post-chirurgicale pourra être proposée en association, après discussion en RCP, si l'exérèse se révèle incomplète.

Les patients présentant une tumeur plus ou moins résécable, bénéficieront d'une chimiothérapie pré-chirurgicale. Après celle-ci, la possibilité de réaliser la chirurgie d'exérèse sera discutée en RCP. Deux cas de figure se présenteront : soit le patient sera éligible à l'opération, soit le patient ne l'est pas et suivra le parcours thérapeutique des patients aux Stades III-B et III-C.

## **II.2. Stades III-A non résécable, III-B et III-C**

Le traitement de base du CBNPC des Stades III inopérables, repose sur l'association d'une radio-chimiothérapie concomitante (PS 0 et 1, patient  $\leq 70$  ans) ou séquentielle (PS 2, patient  $> 70$  ans). La décision est prise en RCP, suivant l'état général du patient, du score de performance, de l'âge du patient et des comorbidités associées.

En cas d'absence de progression après une radio-chimiothérapie concomitante, une évaluation de l'expression de PD-L1 est recommandée. Les auteurs du Référentiel sur le CBNPC recommandent l'utilisation du Durvalumab chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 à 1% et plus. Le Durvalumab est un anticorps monoclonal humain bloquant sélectivement les interactions entre PD-L1 et PD-1, mais aussi entre PD-L1 et CD80. L'inhibition de ces interactions entraîne l'augmentation des réponses immunitaires anti-tumorales, mais aussi l'activation des lymphocytes T. Il est indiqué chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé, non opérable, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 à 1% ou plus et dont le cancer n'a pas évolué après une chimiothérapie à base de sels de platine. [36, 41–43]

## **III. STRATEGIE THERAPEUTIQUE STADES METASTATIQUES**

La recherche d'altérations moléculaires sur du tissu tumoral ou de l'ADN tumoral circulant est systématiquement recommandée : mutation activatrice de l'EGFR, réarrangement de l'ALK, translocation ROS-1, ...

Il est systématiquement recommandé d'effectuer la recherche d'altérations moléculaires chez les non-fumeurs (inférieur à 100 cigarettes au cours de leur vie), avant de débiter le traitement, qui présentent un fort risque d'altérations moléculaires (la mutation EGFR représente 52%, la translocation ALK représente 8%, ...) [44].

De ce fait, la recherche biologique moléculaire détermine la stratégie thérapeutique en fonction de la découverte ou non d'une altération moléculaire.

La réponse à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie, est évaluée après 6 à 9 semaines. En cas d'aggravation de l'état général du patient, il est recommandé d'évaluer plus précocement la réponse au traitement. L'évaluation de la réponse s'effectue par tomographie à l'aide des critères RECIST [45].

### **III.1. Absence d'anomalie moléculaire**

#### **III.1.1. Traitements de première ligne**

Le choix du parcours thérapeutique est fondé sur l'évaluation de l'expression de PD-L1 par la tumeur (Voir *Annexe 8* et *Annexe 9-1*).

##### **III.1.1.1. Expression de PD-L1 supérieure ou égale à 50%**

Pour les patients dont la tumeur exprime PD-L1 à 50% et plus, le traitement de première ligne est une immunothérapie, le Pembrolizumab, poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le Pembrolizumab n'est pas indiqué chez les patients avec un PS supérieur à 2, et est une alternative pour les PS 2 et les patients de plus de 70 ans selon les recommandations des auteurs du Référentiel sur le CBNPC, après discussion en RCP (L'essai KEYNOTE 010 évaluait le Pembrolizumab chez les patients avec un PS de 0 et 1. La commission de transparence a rendu un avis favorable dans cette indication [46]).

En cas de progression de la tumeur, il faut vérifier les statuts mutationnels par biologie moléculaire. S'ils reviennent négatifs, il est recommandé de suivre le parcours thérapeutique des patients dont la tumeur exprime PD-L1 à moins de 50%.

##### **III.1.1.2. Expression de PD-L1 inférieure à 50%**

Le traitement de référence chez les patients dont la tumeur exprime PD-L1 à moins de 50% est la chimiothérapie, consistant en une bithérapie associant un sel de platine avec une molécule de troisième génération. La durée optimale recommandée de chimiothérapie est de 4 à 6 cycles, voire moins en cas de progression ou d'intolérance. La décision en RCP d'un traitement de maintenance après 4 cycles dépendra de l'évolution de la tumeur sous traitement, de l'état général du patient, des toxicités rencontrées après les 4 premiers cycles de chimiothérapie et de la stratégie ultérieure.

Les protocoles de chimiothérapie sont établis en fonction du type histologique, du score de performance et de l'âge du patient. Des soins de support sont recommandés chez les patients ayant un CBNPC métastatique avec un PS supérieur à 2.

Une association entre un anticorps monoclonal anti-PD-1 et un doublet de chimiothérapie est indiquée dans le traitement de première ligne dans le CBNPC non épidermoïde métastatique, chez les patients PS 0 ou PS 1, en l'absence d'altération moléculaire et quel que soit le niveau de PD-L1. Il s'agit de l'association du Pembrolizumab, d'un sel de platine et du Pémétréxed. Cette association est considérée comme traitement de référence. [47]

L'association du Bévacicumab à une chimiothérapie, à base de Cisplatine ou d'un doublet de Carboplatine et Paclitaxel, est possible. Le Bévacicumab est poursuivi en monothérapie jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité au traitement. Le Bévacicumab est indiqué en traitement de première ligne dans le CBNPC non épidermoïde, avancé, métastatique, non opérable et quel que soit le niveau de PD-L1.

### III.1.2. Traitements de seconde ligne et lignes ultérieures

Il est recommandé de proposer un traitement de deuxième ligne chez les patients qui seront éligibles, qu'ils aient répondu ou non à une première ligne, qu'ils aient eu ou non un traitement de maintenance, dont l'orientation sera fonction des molécules perçues antérieurement, du PS et de l'histologie (voir *Annexe 8* et *Annexe 9-2*). Pour les traitements de deuxième ligne, et ceux des lignes ultérieures, le nombre de cycles de chimiothérapie ne sera pas limité. La reprise d'un traitement, l'inclusion dans des essais thérapeutiques ou la prolongation du traitement, seront discutées en RCP. La durée du traitement sera évaluée individuellement et dépendra de l'efficacité et de la tolérance.

Il est recommandé d'utiliser les protocoles de chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients ayant reçu une immunothérapie en première ligne. Les protocoles de chimiothérapie seront ceux utilisés en première ligne. Différentes alternatives existent pour les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie en première ligne.

En indication dans le CBNPC épidermoïde et non-épidermoïdes :

- Le Nivolumab, quel que soit le niveau de PD-L1, chez les patients PS1 ou PS 2.
- Le Pembrolizumab, si la tumeur exprime PD-L1 à 1% ou plus.
- La commission de transparence considère l'Atézolizumab comme une alternative au Nivolumab ou au Pembrolizumab, en monothérapie en deuxième ligne, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.
- L'utilisation de l'Erlotinib ne reste une option thérapeutique qu'en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et lorsque les autres alternatives sont jugées inappropriées [48].
- Le Docétaxel, Gemcitabine, Paclitaxel, Vinorelbine, ou toute autre molécule, restent une alternative thérapeutique après avis de la RCP.

Deux autres molécules sont recommandées dans le CBNPC non-épidermoïde : L'association du Paclitaxel et du Bévacicumab est une alternative thérapeutique dans la prise en charge du CBNPC métastatique non épidermoïde, en deuxième ou troisième ligne ; Le Pémétréxed reste une option thérapeutique en traitement de deuxième ligne.

## III.2. Présence d'anomalie moléculaire

Lors du diagnostic initial, une recherche des anomalies moléculaires est recommandée en cas de CBNPC métastatique : mutation de l'EGFR ou de BRAF, réarrangement de l'ALK ou du ROS1, ... La mise en place d'une thérapie ciblée est fonction des résultats des tests de biologie moléculaire permettant de détecter une anomalie moléculaire.

Un site internet est disponible, géré par le centre de traitement du cancer de l'université Vanderbilt (à Nashville, aux Etats-Unis), et est recommandé pour élaborer la stratégie thérapeutique la mieux adaptée, discutée en RCP [49].

### III.2.1. Mutation activatrice de l'EGFR

Il est recommandé de rechercher la mutation activatrice du gène de l'EGFR chez les patients présentant un CBNPC métastatique, non-épidermoïde (notamment les adénocarcinomes) et épidermoïde (notamment chez les petits ou non-fumeurs).

#### III.2.1.1. Traitements de première ligne

En cas de mutation activatrice de l'EGFR, un traitement de première ligne à base d'un ITK anti-EGFR est recommandé (voir *Annexe 10*). L'ITK anti-EGFR est le traitement de référence utilisé en première ligne. Des essais sur les ITK de première génération, l'Erlotinib ou le Géfitinib, et de deuxième génération, l'Afatinib, montrent une supériorité en termes d'efficacité, de taux de réponse et de survie sans progression, par rapport à la chimiothérapie [50]. Les différents essais randomisés ne montrent pas l'existence d'une différence d'efficacité entre ces molécules dans cette indication [51–53].

L'essai FLAURA montre que l'Osimertinib présente une amélioration significative de la survie sans progression chez des patients présentant une délétion 19 ou une mutation L858R dans l'exon 21, par rapport à un ITK de première génération en traitement de première ligne. On constate aussi une amélioration de l'efficacité au niveau du Système Nerveux Central et donc une diminution du risque de progression au niveau du SNC [54, 55]. L'Osimertinib a obtenu l'AMM dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique, chez des patients présentant des mutations de l'EGFR, mais est toujours en attente de l'avis de la Commission de Transparence.

Plusieurs molécules sont en cours de développement et présentent une efficacité sur différentes mutations (comme celle de l'exon 20), recommandant l'inclusion du patient dans un essai clinique.

En cas d'absence de mutation activatrice de l'EGFR, ou si le statut mutationnel n'est pas connu, il n'y aura pas d'indication aux ITK.

### III.2.1.2. [Traitements de seconde ligne](#)

Un nouveau prélèvement de tissu ou de sang, ou une nouvelle biopsie, devront être réalisés en cas de progression de la tumeur ou en cas de résistance au traitement de première ligne, après avis de la RCP (voir *Annexe 10*).

La recherche d'éventuel mécanisme de résistance sur de l'ADN circulant sera effectuée, en particulier la recherche de la mutation EGFR T790m. En cas de mutation EGFR T790m, un traitement par Osimertinib sera recommandé, si celui-ci n'a pas été utilisé en première ligne. L'Osimertinib constitue le standard thérapeutique en seconde ligne de traitement. [56]

La chimiothérapie à base de sels de platine est recommandée en traitement de deuxième ligne chez les patients sans mutation EGFR T790m et ayant reçu en première ligne un ITK. Elle sera régie par les mêmes règles que chez les patients non mutés. Le Bévacicumab pourra y être associé après évaluation des critères d'éligibilité et avis de la RCP. De même, un traitement de maintenance pourra être envisagé après avis de la RCP.

Il est vivement recommandé d'envisager l'inclusion du patient dans un essai clinique adapté, si présence ou non d'un mécanisme moléculaire de résistance autre que la mutation EGFR T790m.

L'immunothérapie reste une alternative thérapeutique en dernier recours. Elle peut être considérée après traitement par ITK puis par chimiothérapie à base de sels de platine. Son utilisation sera possible que chez les patients avec une expression de PD-L1 positive après avoir effectué une nouvelle recherche de la mutation EGFR T790m pour ceux qui n'auront pas reçu en première ligne l'Osimertinib.

## III.2.2. [Réarrangement de l'ALK](#)

### III.2.2.1. [Traitements de première ligne](#)

Le traitement de première ligne est un ITK anti-ALK (voir *Annexe 11*). Le standard thérapeutique utilisé en première ligne du CBNPC avancé avec réarrangement ALK est l'Alectinib. L'Alectinib possède une efficacité supérieure en termes de taux de survie sans progression à 1 an par rapport au Crizotinib [57]. L'étude ALEX de phase 3 démontre une efficacité supérieure de l'Alectinib dans le contrôle des métastases cérébrales préexistantes et dans le délai d'apparition des métastases au niveau cérébral par rapport au Crizotinib [58].

Il existe deux autres molécules ayant l'indication en première ligne dans le CBNPC métastatique avec réarrangement ALK. On retrouve le Crizotinib et le Céritinib, deux autres ITK anti-ALK, qui possèdent une efficacité supérieure en termes de survie sans progression par rapport à la chimiothérapie. [59, 60]

Un autre ITK anti-ALK, le Brigatinib, est en attente de l'avis de la Commission de Transparence pour son remboursement en première ligne. Un essai clinique comparant le Brigatinib au Crizotinib, l'essai ALTA-1L incluait des patients n'ayant jamais reçu de traitement par ITK mais pouvant avoir reçu une chimiothérapie antérieure. L'essai montre une survie sans progression, notamment intracrânienne, significativement plus longue pour les patients recevant le Brigatinib que ceux recevant le Crizotinib [61]. Le Brigatinib possède depuis peu, l'AMM en traitement de première ligne, en attente d'autres essais comparatifs pour son évaluation par la Commission de Transparence pour son remboursement.

#### III.2.2.2. Traitements de seconde ligne

En cas de progression sous ITK de première ligne, il est recommandé de réaliser la recherche des mutations de résistance par l'ADN circulant ou grâce à une nouvelle biopsie, après avis de la RCP (voir *Annexe 11*). L'identification d'une mutation de résistance permet d'adapter le traitement au mécanisme de résistance. La fréquence et le type de mutation de résistance varient en fonction du type d'ITK anti-ALK utilisé antérieurement [33] :

- Les mutations de résistance ALK sont plus fréquentes après le Brigatinib, le Céritinib et l'Alectinib. Les mutations de résistance ALK sont peu fréquentes après le Crizotinib.
- La mutation de résistance ALK la plus fréquente est la mutation G1202R. On la retrouve le plus souvent après le Brigatinib, l'Alectinib et le Céritinib.

On constate que le profil de sensibilité des différents ITK est variable en fonction de la mutation de résistance (*Annexe 12*). Dans le cas d'une progression tumorale sous ITK anti-ALK de première ligne, il est recommandé d'adapter le traitement au mécanisme de résistance. En l'absence de ces données moléculaires, les recommandations préconisent l'utilisation de l'Alectinib, si celui-ci n'a pas été utilisé antérieurement, ou du Céritinib. Le Brigatinib est une alternative thérapeutique, disponible en ville, avec une AMM dans le CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK et après échec du Crizotinib. Des études cliniques testant l'Alectinib, le Céritinib et le Brigatinib en monothérapie après progression sous traitement de première ligne par Crizotinib, ont permis de démontrer l'efficacité et une bonne tolérance de ces différentes molécules [62–64].

#### III.2.2.3. Traitements de troisième ligne et plus

En cas de progressions ultérieures sous ITK, il est recommandé de réaliser une nouvelle recherche des mutations de résistance par l'ADN circulant ou par la réalisation d'une nouvelle biopsie, après avis de la RCP (voir *Annexe 11*).

Il est recommandé de traiter par un ITK adapté au mécanisme de résistance, s'il n'a pas été utilisé antérieurement (Alectinib, Brigatinib, Céritinib ou Crizotinib).

Il est possible d'avoir recours au Lorlatinib, considéré comme une option thérapeutique en deuxième ou troisième ligne, dont la place n'est pas encore définie, selon la HAS [65].

D'autres alternatives entrent dans la stratégie thérapeutique :

- L'inclusion du patient dans un essai thérapeutique est à envisager après discussion en RCP.
- Une chimiothérapie sous la forme d'une bithérapie, à base de sels de platine et de Pémétréxed, doit être envisagée en cas d'échec des ITK. Il est possible d'associer le Bévacizumab à cette chimiothérapie.
- L'immunothérapie seule n'est pas recommandée hors essais cliniques. L'étude « ImmunoTarget » préconise l'utilisation d'une thérapie ciblée ou d'une chimiothérapie, avant d'envisager une immunothérapie [66].

### III.2.3. Réarrangements de ROS1

Le Crizotinib est le seul ITK possédant dans son AMM au niveau européen, l'indication dans le traitement du CBNPC avancé avec réarrangement de ROS1. Le Crizotinib est très actif dans le traitement du CBNPC avec réarrangement de ROS1 [67]. Il bénéficie d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation en France dans la prise en charge du CBNPC localement avancé ou métastatique avec réarrangement de ROS 1. Il est recommandé d'effectuer un test de dépistage de ROS1 chez les patients présentant un adénocarcinome.

### III.2.4. Mutation de BRAF V600E

L'association du Dabrafénib (ITK ciblant BRAF) au Tramétinib (ITK ciblant MEK) possède l'AMM en association dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutation BRAF V600. L'essai clinique a démontré que l'association présente une activité antitumorale cliniquement significative et représente une nouvelle alternative chez les patients présentant un CBNPC avec mutation BRAF V600 [68–70]. Le Dabrafénib et le Tramétinib possèdent l'AMM européenne en association dans le CBNPC avancé avec mutation BRAF V600, mais la HAS considère que l'association n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique, en raison de l'absence d'études comparatives entre l'association et une autre thérapie, et ne bénéficie donc pas de son remboursement en France.

Il est possible d'utiliser en traitement de deuxième ligne, après une première ligne à base d'ITK, une chimiothérapie à base de sels de platine, régie des mêmes règles que chez les patients non mutés, après avis d'une RCP. Il sera discuté en RCP de l'association de la chimiothérapie au Bévacizumab et de la mise en place d'un traitement de maintenance.

L'opportunité d'inclusion du patient dans un essai thérapeutique est à discuter en RCP. L'immunothérapie en monothérapie peut être envisagée, régie par les mêmes conditions que chez les patients non mutés. L'étude « ImmunoTarget » montre de bons résultats chez les patients présentant une mutation de BRAF quel que soit le statut PD-L1.

### III.2.5. Autres altérations oncogéniques

Les dossiers des patients présentant une altération oncogénique passeront en RCP avec l'inclusion de biologistes parmi les membres. L'inclusion du patient dans un essai thérapeutique pertinent se fera après discussion de son dossier en RCP.

## IV. ARSENAL THERAPEUTIQUE

Les *Tableaux 7 à 9* présentent les différentes molécules ayant leur AMM dans la prise en charge du CBNPC selon leur classe pharmacologique [71].

### IV.1. Chimiothérapies cytotoxiques

Classifications	DCI	AMM
<b>Agents alkylants et apparentés – Sels de platine</b>	Cisplatine	CBNPC, de type épidermoïde, en association à d'autres cytotoxiques.
	Carboplatine	Utilisation hors AMM dans le CBNPC, en alternative du Cisplatine en cas de toxicité.
<b>Agents du fuseau – Poisons du Fuseau – Vinca-alcaloïdes</b>	Vinorelbine	CBNPC en monothérapie et en polychimiothérapie.
<b>Agents du fuseau – Stabilisants du Fuseau – Taxanes</b>	Docétaxel	En association avec un sel de platine, dans le traitement de première intention du CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique. En monothérapie, dans le traitement de deuxième ligne du CBNPC, après échec d'une chimiothérapie antérieure.
	Paclitaxel	En association à un sel de platine, dans le traitement du CBNPC chez les patients non éligibles à un traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie).
<b>Antimétabolites – Anti-pyrimidiques</b>	Gemcitabine	En association au Cisplatine, dans le traitement de première ligne chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique.
		En monothérapie chez les patients âgés ou ayant un score de performance de 2.
<b>Antimétabolites – Anti-foliques</b>	Pémétréxed	En association à un sel de platine, en traitement de première ligne dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, non épidermoïde.
		En traitement de maintenance, en monothérapie, immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, en l'absence de progression tumorale, dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, non épidermoïde.
		En monothérapie, en traitement de seconde ligne, dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, non épidermoïde.

Tableau 7 : Chimiothérapies cytotoxiques ayant pour indication dans leur AMM, la prise en charge du CBNPC.

## IV.2. Thérapies ciblées

### IV.2.1. Anticorps monoclonaux

Classifications	DCI	AMM
<b>Anticorps monoclonaux anti-VEGF</b>	Bévacizumab	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, non épidermoïde, en traitement de première ligne. En association à l'Erlotinib, en cas de mutations activatrices de l'EGFR, dans le CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute ; en traitement de première ligne. (Le remboursement n'ayant pas été demandé, l'association n'est pas agréée aux collectivités).
	Ramucirumab	En association au Docétaxel, dans le CBNPC localement avancé ou métastatique avec une progression de la maladie après une chimiothérapie à base de sels de platine. (Le remboursement n'ayant pas été demandé, l'association n'est pas agréée aux collectivités).
<b>Anticorps monoclonaux anti PD-1</b>	Nivolumab	En monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure.
	Pembrolizumab	En monothérapie dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1, avec un score de proportion tumorale (TPS) de 50 % et plus, en l'absence de mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.
		En monothérapie dans le traitement de seconde ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, après au moins une chimiothérapie antérieure, dont les tumeurs expriment PD-L1 et avec un TPS de 1 % et plus. Les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK, doivent avoir reçu un traitement par thérapie ciblée avant tout traitement par Pembrolizumab.
		En association à une chimiothérapie à base de Pémétréxed et un sel de platine, dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde, en l'absence de mutations d'EGFR ou d'ALK.
<b>Anticorps monoclonaux anti PD-L1</b>	Durvalumab	En association à une chimiothérapie à base de Carboplatine et de Paclitaxel, dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique épidermoïde.
		En monothérapie dans le CBNPC localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 à au moins 1 % des cellules tumorales et en l'absence de progression de la maladie après une chimio-radiothérapie à base de platine.
<b>Anticorps monoclonaux anti PD-L1</b>	Atézolizumab	En monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure. En association à l'association Bévacizumab/Paclitaxel/Carboplatine, dans le traitement de première ligne du CBNPC non-épidermoïde métastatique.

Tableau 8 : Anticorps monoclonaux ayant pour indication dans leur AMM, la prise en charge du CBNPC.

## IV.2.2. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase

Classifications	DCI	AMM
<b>ITK ciblant EGFR</b>	Géfitinib	En monothérapie, dans le CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation activatrice de l'EGFR.
	Erlotinib	Dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutations activatrices de l'EGFR, en traitement de première ligne.
		Dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutations activatrices de l'EGFR, en traitement de maintenance, chez les patients dont la maladie est restée stable après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.
		Dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutations activatrices de l'EGFR, en traitement de deuxième ligne, après échec d'une chimiothérapie de première ligne.
Osimertinib	Dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, en l'absence de mutations activatrices de l'EGFR, l'Erlotinib sera indiqué si les autres options thérapeutiques sont inappropriées.	
	Dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutations activatrices du EGFR.	
<b>ITK ciblant ErbB</b>	Afatinib	Dans le CBNPC localement avancé ou métastatique progressant sous ITK de première ou de deuxième génération, avec mutation EGFR T790m.
		En monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutations activatrices de l'EGFR, chez les patients naïfs d'ITK anti-EGFR.
<b>ITK ciblant ALK et ROS1</b>	Crizotinib	Dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, de types épidermoïdes, progressant sous ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.
		En traitement de première ligne dans le CBNPC ALK – Positif.
		En traitement de deuxième ligne dans le CBNPC ALK – Positif, après au moins un traitement antérieur.
<b>ITK ciblant ALK et RET</b>	Lorlatinib	Dans le CBNPC avancé ROS-1.
		En monothérapie dans le CBNPC ALK – Positif avancé dont la maladie a progressé après Alectinib ou Céritinib comme premier traitement par un ITK de l'ALK, ou Crizotinib et au moins un autre ITK de l'ALK.
<b>ITK ciblant ALK</b>	Alectinib	En monothérapie dans le traitement de première ligne, dans le CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK.
		En monothérapie chez les patients prétraités par le Crizotinib, dans le CBNPC avancé, ALK – Positif.
<b>ITK ciblant ALK</b>	Céritinib	En monothérapie dans le traitement de première ligne, dans le CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK.
		En monothérapie chez les patients prétraités par le Crizotinib, dans le CBNPC avancé, ALK – Positif.
	Brigatinib	Dans le CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK, chez les patients prétraités par le Crizotinib.
<b>Inhibiteur des protéines kinases BRAF</b>	Dabrafénib	Dans le CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK non précédemment traités par un ITK ciblant l'ALK.
<b>Inhibiteur des protéines kinases de MEK</b>	Tramétinib	En association (Dabrafénib et Tramétinib) dans le CBNPC avancé chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600.
		La HAS considère que l'association n'a pas sa place dans la prise en charge du CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600 (absence de donnée) et de ce fait n'est pas remboursée par la Sécurité Sociale.

Tableau 9 : Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase ayant pour indication dans leur AMM, la prise en charge du CBNPC.

## PARTIE III : NOUVEL ITK, LE BRIGATINIB (ALUNBRIG®)

Le Brigatinib est l'un des plus récents inhibiteurs de l'ALK de deuxième génération en cours de développement. Le Brigatinib (AP26113, ALUMBRIG™) est un ITK du récepteur de tyrosine kinase ALK. Le nom de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC) est le 5-chloro-4-N-(2-diméthylphosphorylphényl)-2-N-[2-méthoxy-4-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl) pipéridin-1-yl] phényl] pyrimidine-2,4 -diamine (Figure 14). [72]

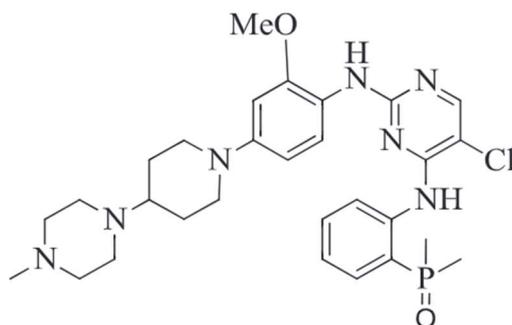


Figure 14 : Structure chimique du Brigatinib [72].

En avril 2015, Ariad Pharmaceuticals a mis à disposition des informations au sujet des essais cliniques en cours sur le Brigatinib. En avril 2016, l'essai ALTA de phase 1/2 (NCT 01449461) a été achevé [73], permettant la mise à jour des différentes informations disponibles sur le Brigatinib. Une demande de nouveau médicament est déposée pour le Brigatinib aux USA et à la FDA en juin 2016. Cette demande aboutit à l'approbation du Brigatinib par la FDA pour son utilisation sur le marché en avril 2017 [72].

Le Brigatinib est considéré par la FDA comme un puissant ITK de l'ALK, avec une activité contre certaines mutations de résistance à l'ALK induites par les ITK, également actif contre différentes tyrosines kinases (ROS1, IGF-1R et l'EGFR) [72]. L'essai ALTA de phase 1/2, a permis de démontrer la dose efficace de Brigatinib, ainsi qu'un rapport bénéfice/risque favorable [73].

D'autres essais ont vu le jour par la suite :

- L'essai ALTA de phase 2, évaluant l'efficacité du Brigatinib chez des patients atteints de CBNPC ALK – Positif, prétraités par Crizotinib (NCT 02094573) [74] ;
- L'essai ALTA-1L, comparant l'efficacité du Brigatinib par rapport au Crizotinib, chez des patients atteints de CBNPC avancé, ALK – Positif et naïfs d'ITK (NCT 02737501) [75] ;
- L'essai évaluant l'efficacité du Brigatinib dans le CBNPC avancé, mais s'aggravant après un traitement de première ligne (NCT 02706626) [76] ;

- L'essai évaluant l'efficacité du Brigatinib dans le CBNPC avancé, ALK – Positif, ayant progressé sous Alectinib ou Céritinib (NCT 03535740) [77] ;
- Des études comparant le Brigatinib à d'autres ITK (NCT 03546894) et à l'Alectinib après progression sous Crizotinib (NCT 03596866) [78, 79] ;
- Des essais associant le Brigatinib à d'autres thérapies dans le CBNPC ALK - Positif (NCT03707938, NCT04005144 et NCT04227028) [80–82].

Nous présentons dans un premier temps, les éléments de la structure chimique du Brigatinib à l'origine de sa supériorité d'action, en le comparant à la structure chimique du Crizotinib. Dans un second temps, nous précisons les trois principaux essais cliniques (l'essai ALTA de phase 1/2, l'essai ALTA-2 et l'essai ALTA-1L), et nous abordons brièvement les autres essais cliniques concernant le Brigatinib dont les résultats tomberont dans les années à venir [73–82]. Et enfin, nous présentons les caractéristiques du Brigatinib issues de la monographie et les modalités de délivrance des ITK [83].

## **I. STRUCTURE CHIMIQUE DU BRIGATINIB**

La structure chimique du Brigatinib (*Figure 14*) comprend une fraction *bis-anilino-pyrimidine* contrairement à la structure chimique du Crizotinib (*Figure 15*) qui comprend une fraction *amino-pyridine* [72, 84]. Cette structure confère au Brigatinib une forme de « U » permettant la liaison au site de fixation ATP de l'ALK.

Nous retrouvons dans la structure chimique du Brigatinib [84] :

- Deux groupements amines (R-NH-R') liés à un cycle phénylique et au carbone 2 et 4 du centre pyrimidine.
- Un groupement méthoxyle (R-OCH<sub>3</sub>) lié au cycle phénylique.
- Un atome de chlore (R-Cl) sur le carbone 5 du centre pyrimidine.
- Un groupement d'oxyde de diméthylphosphine (R-P(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O ; DMPO) lié à la fraction aniline, liée elle-même au carbone 4 du centre pyrimidine.

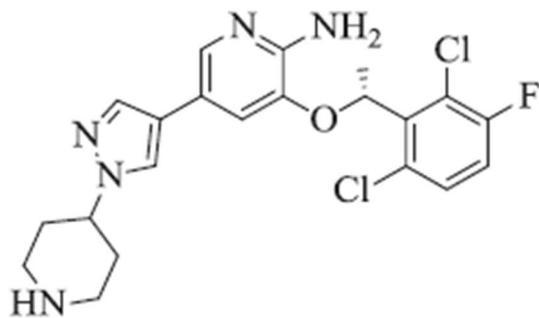


Figure 15 : Structure chimique du Crizotinib [72].

Les différentes caractéristiques chimiques du Brigatinib lui confèrent certaines de ses propriétés comme une solubilité accrue, une diminution de la lipophilie et une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques.

La solubilité, les transporteurs passifs ou actifs au niveau gastrique, l'effet de premier passage gastrique et hépatique sont des éléments à anticiper. Les ITK possèdent des propriétés biochimiques uniques pour atteindre leur cible intracellulaire : leur hydrosolubilité leur permette d'atteindre leur cible intracellulaire, mais ils doivent posséder une certaine liposolubilité, leur permettant de se fixer sur le site de la kinase. Cette combinaison rend les ITK très sensibles aux effets liés à la prise alimentaire.

Le groupement DMPO est un accepteur de liaison hydrogène, conférant au Brigatinib une puissance supérieure à d'autres analogues. Il confère au Brigatinib une propriété hydrophile et les différentes chaînes d'amines augmentent la puissance cellulaire du Brigatinib.

La fraction *pipéridine - pipérazine de méthyl* est responsable du caractère de solubilisation prolongé du Brigatinib, mais permet aussi des interactions supplémentaires. Le groupement méthoxyle, la fraction aniline sur lequel le méthoxyle est relié et le chlore lié au centre pyrimidine, interagissent à d'autres sites charnières, aidant à la communication avec l'ALK. Le centre pyrimidine, quant à lui, se fixe au site de l'adénosine. Le groupement DMPO interagit avec la fraction aniline lié au carbone 4 du centre pyrimidine, formant une liaison intramoléculaire à l'hydrogène, mais aussi pouvant former une liaison hydrogène avec l'eau. Les différentes interactions sont représentées sur la *figure 16*.

La supériorité d'action du Brigatinib contre l'ALK est uniquement due aux différents substituants chimiques introduits sur la fraction bis-anilino-pyrimidine. Mais le profil de sélectivité du Brigatinib sur l'ALK est uniquement dû au groupement DMPO. Le groupement DMPO facilite les interactions intramoléculaires et engendre l'adaptation de la structure en « U » du Brigatinib par liaison hydrogène.

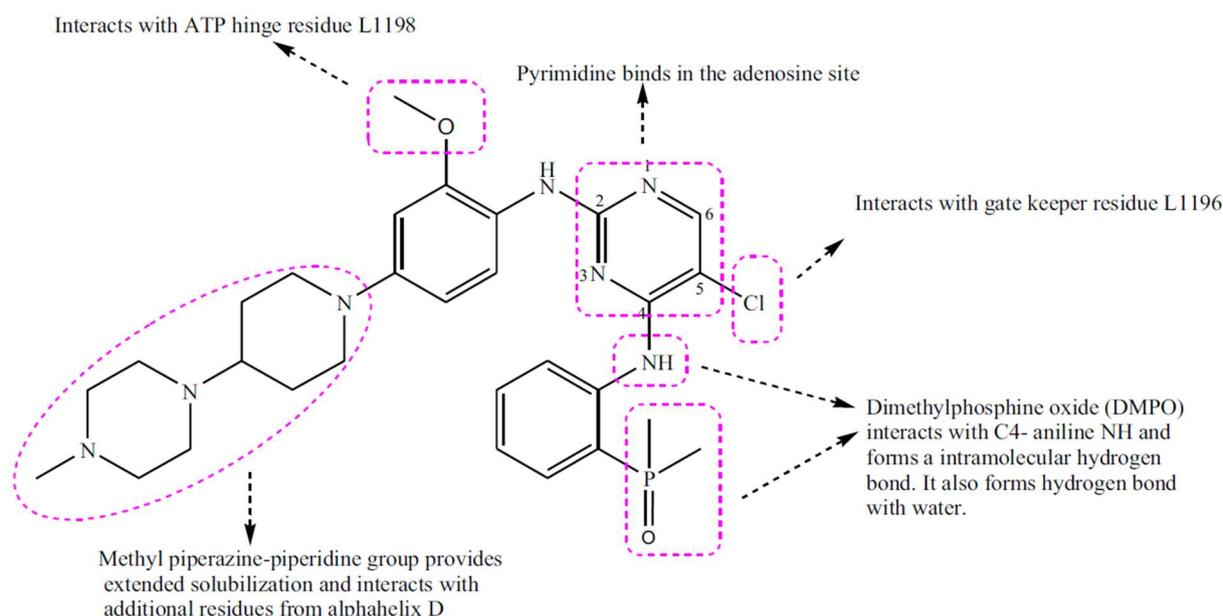


Figure 16 : Interaction du Brigatinib avec le site de liaison ATP de l'ALK [72].

## II. ETUDES CLINIQUES CONCERNANT LE BRIGATINIB

Ces trois essais ALTA, ALTA de phase 1/2, l'essai ALTA-2 et l'essai ALTA-1L, ont permis de déterminer la dose efficace de Brigatinib pour le traitement du CBNPC, ainsi que sa position dans la prise en charge thérapeutique. L'essai ALTA-1L vise à déterminer si le Brigatinib peut être envisagé en traitement de première ligne dans la prise en charge du CBNPC (avec la publication de résultats primaires).

Les différentes associations présentées par la suite, peuvent être bénéfiques, voire efficaces, dans la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement de l'ALK, mais seul l'avenir pourra nous le dire.

### II.1. Essai ALTA de phase 1/2

#### II.1.1. Présentation

L'essai de phase 1/2 consiste à évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale préliminaire de l'ITK de l'ALK / EGFR, le Brigatinib (AP26113) [73].

Initialement, la phase 1 est une phase d'escalade de dose, dont l'objectif est de déterminer le profil d'innocuité du Brigatinib administré par voie orale, mais aussi la dose maximale tolérée, les toxicités limitant la dose, la dose recommandée de phase 2 et la pharmacocinétique. Une fois la dose recommandée de phase 2 (RP2D) établie, une phase d'expansion évaluera l'activité antitumorale préliminaire du Brigatinib, chez des patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement du gène ALK ou EGFR muté, et chez les patients atteints d'autres cancers avec des cibles anormales contre lesquelles le Brigatinib est actif.

L'essai recrute 137 participants, qui seront affectés à l'un des différents groupes suivants pour la phase 1 :

- Groupe 1 : Brigatinib 30 mg ou 60 mg une fois par jour par voie orale dans chaque cycle de 28 jours.
- Groupe 2 : Brigatinib 90 mg une fois par jour par voie orale dans chaque cycle de 28 jours.
- Groupe 3 : Brigatinib 120 mg une fois par jour ou 60 mg deux fois par jour par voie orale dans chaque cycle de 28 jours.
- Groupe 4 : Brigatinib 90 mg une fois par jour par voie orale pendant 7 jours suivis de Brigatinib 180 mg une fois par jour par voie orale au cycle 1 de 28 jours, suivis de Brigatinib 180 mg une fois par jour par voie orale au cycle 2 et dans chaque cycle de 28 jours.
- Groupe 5 : Brigatinib 180 mg une fois par jour ou 90 mg deux fois par jour par voie orale dans chaque cycle de 28 jours.
- Groupe 6 : Brigatinib 240 mg une fois par jour ou 120 mg deux fois par jour ou 300 mg une fois par jour par voie orale dans chaque cycle de 28 jours.

Le *Tableau 10* page suivante, présente les caractéristiques des participants des différents groupes [73]. Les groupes recevant le Brigatinib à une dose de 90 mg une fois par jour pendant 7 jours suivis de 180 mg une fois par jour et à une dose de 180 mg une fois par jour ou 90 mg deux fois par jour, représentent près de trois cinquièmes du nombre de participants. Parmi les 137 participants, 101 ont un score de performance ECOG de 1. Sur les 137 participants, 128 ont un CBNPC et 84 d'entre eux ont un réarrangement du gène ALK.

L'essai de phase 1/2 se déroule en 2 parties :

- Partie 1 : Phase d'escalade de dose, incluant des patients avec des tumeurs malignes avancées confirmées histologiquement (sauf la leucémie), réfractaires aux traitements disponibles et avec la possibilité de réaliser l'analyse du tissu tumoral.
- Partie 2, Cohortes d'expansion : Cohorte d'expansion 1, patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement de l'ALK (ALK – Positif) et naïfs d'ITK de l'ALK ; Cohorte d'expansion 2, patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement de l'ALK (ALK – Positif) et résistants au Crizotinib ; Cohorte d'expansion 3, patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR – T790m) et résistants à un ITK de l'EGFR ; Cohorte d'expansion 4, patients atteints de cancers présentant des anomalies de l'ALK ou d'autres cibles du Brigatinib (sauf les leucémies) ; Cohorte d'expansion 5, patients atteints d'un CBNPC dont les tumeurs présentent des réarrangements ALK et

présentant des métastases cérébrales actives et mesurables (les patients avec métastases cérébrales peuvent être inclus dans l'essai, à condition que la maladie soit stable sur le plan neurologique, sans avoir recours aux anticonvulsivants ou à l'augmentation des doses de corticostéroïdes pour augmenter l'activité du SNC).

Bras		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6	Total de tous les groupes
Description								
<b>Nombre de participants</b>		6	18	18	32	48	15	137
<b>Âge</b>	18 - 64 ans	2	11	12	25	39	9	98
	≥ 65 ans	4	7	6	7	9	6	39
<b>Sexe</b>	Féminin	3	6	5	18	19	7	58
	Masculin	3	12	13	14	29	8	79
<b>Score de Performance ECOG, nombre de participants</b>	<i>Score PS ECOG</i>							
	0	0	3	3	13	13	2	34
	1	6	15	15	19	33	13	101
	2	0	0	0	0	2	0	2
<b>Nombre de participants selon le type de Cancer</b>	CBNPC	3	16	18	31	45	15	128
	Autre	3	2	0	1	3	0	9
<b>Nombre de participants avec le type de mutation</b>	Réarrangement ALK	1	16	6	29	27	5	84
	Mutation de l'EGFR	2	1	10	3	18	9	43
	Réarrangement ROS1	0	0	0	0	3	1	4
	Autre	3	1	2	0	0	0	6
<b>Nombre de participants ayant reçu une chimiothérapie antérieurement</b>	<i>Nombre de cure de chimiothérapie</i>							
	0	0	2	7	12	12	3	36
	1	3	4	3	6	17	2	35
	2	0	9	4	8	10	5	36
	> 2	3	3	4	6	9	5	30
<b>Nombre de participants ayant reçu une radiothérapie antérieurement</b>	Non	6	13	17	24	36	14	110
	Oui	0	5	1	8	12	1	27

Tableau 10 : Caractéristiques des participants à l'essai ALTA de phase 1/2 [73].

La phase 1 permet de déterminer la dose recommandée de phase 2 de Brigatinib (*Recommended Phase 2 Dose of Brigatinib, RP2D*). La phase 2 consiste à déterminer le taux de réponse objective chez les patients atteints de CBNPC ALK – Positif, prétraités par Crizotinib et avec des métastases cérébrales.

## II.1.2. Résultats

Parmi les 137 patients participants à l'essai, 79 sont atteints d'un CBNPC avec un réarrangement de l'ALK, parmi lesquels 71 ont été traités antérieurement par Crizotinib. Le *Tableau 11* présente les résultats obtenus à partir de cet essai [73, 85]. Les différents critères d'évaluation de l'essai ALTA de phase 1/2 selon RECIST sont présentés en annexes (*Annexes 13*).

Bras		Description						
		Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6	
<b>Nombre de participants</b>		6	18	18	32	48	15	
<b>Nombre de participants atteints d'un CBNPC</b>		1	14	6	28	25	5	
<b>ALK – Positif (Pourcentage de participants)</b>		(16,7%)	(77,8%)	(33,3%)	(87,5%)	(52,1%)	(33,3%)	
Traités antérieurement par Crizotinib	Nombre de participants évaluable	1	13	5	25	23	4	
	Taux de réponse objective	100,0%	76,9%	60,0%	80,0%	65,2%	50,0%	
	Meilleure réponse globale	Réponse Complète	0,0%	0,0%	0,0%	8,0%	8,7%	0,0%
		Réponse Partielle	100,0%	76,9%	60,0%	72,0%	56,5%	50,0%
		Maladie Stable	0,0%	0,0%	0,0%	8,0%	13,0%	50,0%
	Maladie Progressive	0,0%	0,0%	0,0%	8,0%	21,7%	0,0%	
	Durée de réponse en mois (Nombre de participants évaluable)	1,9 (1)	8,3 (10)	4,0 (3)	14,8 (20)	9,9 (15)	29,7 (2)	
Survie Sans Progression (en mois)	3,5	11,9	5,7	16,3	10,8	7,3		
Naïfs de Crizotinib	Nombre de participants évaluable	0	1	1	3	2	1	
	Taux de réponse objective	NA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
<b>Nombre de participants ayant eu au moins un événement indésirable au cours de traitement</b>		6	18	18	31	48	15	
Présence de métastases cérébrales	Nombre de participants analysés	0	8	1	18	16	3	
	Durée de la réponse intracrânienne (en mois)	-	12,9	5,0	11,4	29,2	11,3	
	Survie sans progression intracrânienne (en mois)	-	36,8	6,7	NA	14,4	7,3	
	Avec métastases cérébrales mesurables	Nombre de participants évaluable	0	2	0	5	7	1
		Taux de réponse objective intracrânienne	0,0%	100,0%	0,0%	80,0%	42,9%	100,0%
	Avec métastases cérébrales non-mesurables	Nombre de participants évaluable	0	6	1	13	9	2
		Taux de réponse objective intracrânienne	0,0%	16,7%	100,0%	46,2%	44,4%	50,0%

*Tableau 11 : Résultats des différents critères d'évaluation de la partie 1 de l'essai ALTA de phase 1/2 selon RECIST [73, 85]. NA : Non Atteinte en raison du faible nombre de participants aux événements.*

La dose recommandée de phase 2 de Brigatinib (RP2D) est la dose maximale tolérée. Suite à la phase 1, la dose de 90 mg une fois par jour sur 7 jours suivi d'une dose de 180 mg une fois par jour est retenue comme RP2D. La phase d'introduction à 90 mg par jour permet de diminuer le risque d'événement indésirable pulmonaire précoce. La phase 2 a permis de déterminer les taux de réponse objective défini comme la proportion de participants ayant une réponse complète ou partielle selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1) après l'initiation du traitement.

La dose de 180 mg une fois par jour avec une phase d'introduction à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours chez les patients atteints d'un CBNPC ALK – Positif ayant reçu antérieurement un traitement par Crizotinib, montre l'un des meilleurs taux de réponse objective comparé aux autres groupes, ainsi qu'une survie sans progression la plus élevée par rapport aux autres groupes (16,3 mois). La réponse globale, la durée de réponse et la survie sans progression, sont indisponibles chez les patients naïfs de Crizotinib, du fait du nombre insuffisant de participants.

La partie 2 de l'essai consistait à déterminer le taux de réponse objective chez les patients atteints de CBNPC ALK – Positif, prétraités par Crizotinib et avec des métastases cérébrales. Les patients atteints d'un CBNPC ALK – Positif et prétraités par Crizotinib, présentent un taux de réponse objective de 73,8%, c'est-à-dire que 31 patients sur les 42 patients de la cohorte 2 ont eu une réponse (partielle ou complète) après l'initiation du traitement selon les critères RECIST. Les patients atteints d'un CBNPC ALK – Positif et présentant des métastases cérébrales actives et mesurables, présentent un taux de réponse objective de 83,3%, c'est-à-dire que 5 patients sur les 6 patients de la cohorte 5 ont eu une réponse (partielle ou complète) après l'initiation du traitement selon les critères RECIST. On constate que les 4 patients atteints d'un CBNPC ALK – Positif et naïfs d'ITK de l'ALK, ont tous répondu au traitement après son initialisation. Le *Tableau 12* présente les résultats obtenus de la partie 2 de l'essai ALTA de phase 1/2.

Cohorte					
Description	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	Cohorte 5
<b>Nombre de participants analysé</b>	4	42	1	18	6
<b>Taux de réponse objective</b>	100,0%	73,8%	0,0%	16,7%	83,3%
<b>Nombre de participants ayant une réponse objective</b>	4	31	0	3	5

*Tableau 12 : Résultats de la partie 2 de l'essai ALTA de phase 1/2 selon RECIST [73, 85]*

De ce fait, un essai randomisé de phase 2 chez les patients atteints de CBNPC avec réarrangement de l'ALK et résistant au Crizotinib a vu le jour. Il va évaluer l'efficacité et l'innocuité du Brigatinib à deux doses différentes.

## II.2. Essai ALTA-2

### II.2.1. Présentation

Le but principal de l'étude ALTA de phase 2, est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques différents de Brigatinib chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement de l'ALK, dont la maladie a progressé sous traitement par Crizotinib (résistant au Crizotinib) ou dont le patient était intolérant au Crizotinib [74].

Cette étude a recruté 222 patients, assignés au hasard à l'un des deux groupes suivants :

- Bras A : Brigatinib 90 mg une fois par jour par voie orale dans chaque cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.
- Bras B : Brigatinib 90 mg une fois par jour par voie orale pendant 7 jours suivi de Brigatinib 180 mg une fois par jour par voie orale au cycle 1 de 28 jours, suivi de Brigatinib 180 mg une fois par jour par voie orale au cycle 2 et dans chaque cycle de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

Le critère principal d'inclusion du patient dans l'essai est qu'il doit être atteint d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement de l'ALK (ALK - Positif), documenté, dont la maladie progressait sous Crizotinib.

L'objectif de l'étude ALTA de phase 2 est de déterminer le taux de réponse objective chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, ALK – Positif, résistant au Crizotinib. D'autres paramètres ont été évalués comme le taux de réponse objective du système nerveux central intracrânien, la survie sans progression et la survie sans progression intracrânienne chez les participants ayant des métastases cérébrales actives. Les différents critères d'évaluation de l'essai ALTA-2 selon RECIST sont présentés en annexes (*Annexe 14*).

Le *Tableau 13* page suivante présente les caractéristiques des participants des deux Bras [74]. Parmi les 222 patients, affectés au hasard au Bras A et au Bras B : 217 patients sont à un stade métastatique (Stade IV), avec 109 patients et 108 patients respectivement dans le Bras A et le Bras B ; 197 patients sont atteints d'un CBNPC avec réarrangement de l'ALK confirmé, avec 99 patients dans le Bras A et 98 dans le Bras B ; 215 patients sont atteints d'un adénocarcinome pulmonaire, avec 107 patients et 108 patients respectivement dans le Bras A et le Bras B ; 206 patients ont un score de performance ECOG de 1 ou moins ; 153 patients ont des métastases cérébrales avant le début de l'essai, avec 80 patients et 73 patients respectivement dans le Bras A et le Bras B ; 164 patients, soit près de 73,9%, ont reçu une chimiothérapie antérieurement (83 patients dans le Bras A et 81 patients dans le Bras B) ; 134 patients n'ont jamais fumé, 77 patients sont d'anciens fumeurs et 10 patients fument encore ; Et 213 patients ont reçu récemment un traitement par Crizotinib.

Bras		Description	Bras		Total des deux groupes
			Bras A	Bras B	
<b>Nombre de participants</b>			112	110	222
<b>Âge</b>	18 - 49 ans		50	33	83
	50 - 64 ans		40	47	87
	65 - 74 ans		20	23	43
	≥ 75 ans		2	7	9
<b>Sexe</b>	Féminin		62	64	126
	Masculin		50	46	96
<b>Statut par rapport au tabac</b>	Non-fumeur		71	63	134
	Actuel		6	4	10
	Ancien fumeur		34	43	77
	Inconnu		1	0	1
<b>Score de Performance ECOG, nombre de participants</b>	Score PS ECOG				
	0		34	45	79
	1		71	56	127
	2		7	9	16
<b>CBNPC avec réarrangement ALK</b>	Oui		99	98	197
	Non (test central non réalisé ou négatif)		13	12	25
<b>Stade de la maladie</b>	III-A		0	1	1
	III-B		3	1	4
	IV		109	108	217
<b>Classification histopathologique du CBNPC</b>	Adénocarcinome		107	108	215
	Carcinome adénoquameux		1	0	1
	Epidermoïde		2	1	3
	Grandes cellules		1	1	2
<b>Métastases cérébrales initialement</b>			80	73	153
<b>Métastases systémiques initialement</b>	Métastases hépatiques		34	23	57
	Métastases osseuses		50	37	87
<b>Traitement antérieur par chimiothérapie</b>	Oui		83	81	164
	Non		29	29	58
<b>Traitement systémique le plus récent</b>	Crizotinib		107	106	213
	Chimiothérapie		5	4	9
<b>Meilleure réponse au(x) traitement(s) antérieur(s) par Crizotinib</b>	Réponse complète		5	2	7
	Réponse partielle		65	70	135
	Maladie stable		28	21	49
	Progression de la maladie		8	6	14
	Inconnu		5	10	15
	Autre (parmi les 25 patients avec test FISH anormal)		1	1	2

Tableau 13 : Caractéristiques des participants à l'essai ALTA-2 de phase 2 [74].

## II.2.2. Résultats

L'évaluation des différents critères a été réalisée par l'investigateur et par un comité d'examen indépendant aveugle. Les résultats ont été rapportés après un suivi médian de 16,9 mois pour le Bras A et 18,6 mois pour le Bras B selon l'investigateur de l'évaluation [86]. Les *Tableaux 14 et 15* présentent les résultats obtenus à partir de cet essai [74, 87].

Description		Bras A (n = 112)		Bras B (n = 110)	
		Evaluation par l'investigateur	Evaluation par le comité d'examen indépendant	Evaluation par l'investigateur	Evaluation par le comité d'examen indépendant
<b>Taux de réponse objective confirmée</b>		44,6%	48,2%	53,6%	52,7%
	Nombre de participants ayant une réponse objective au traitement	50	54	59	58
<b>Participants avec des métastases cérébrales actives et mesurables</b>	Nombre de participants analysés	-	19	-	15
	Taux de réponse objective confirmée intracrânien	-	42,1%	-	73,3%
	Nombre de participants ayant une réponse objective intracrânienne au traitement	-	8	-	11
<b>Participants avec des métastases cérébrales actives et non-mesurables</b>	Nombre de participants analysés	-	32	-	36
	Taux de réponse objective confirmée intracrânien	-	9,4%	-	19,4%
	Nombre de participants ayant une réponse objective intracrânienne au traitement	-	3	-	7
<b>Patients ayant des métastases cérébrales actives</b>	Nombre de participants analysés	-	51	-	51
	Survie sans progression intracrânienne chez les participants ayant des métastases cérébrales actives (en mois)	-	15,6	-	12,8

Tableau 14 : Résultats des différents critères d'évaluation (général et intracrânien) de l'essai ALTA-2 selon RECIST [74, 87].

On constate que près de la moitié des patients de chaque Bras de l'étude, a une réponse clinique confirmée au traitement. Le Bras B possède un taux de réponse objective supérieur au Bras A. Les patients ayant des métastases cérébrales mesurables et actives du Bras B possèdent un taux de réponse objective intracrânienne supérieur au Bras A (respectivement 73,3% et 42,1%, selon le comité d'examen indépendant). Les taux de réponse objective intracrânienne du Brigatinib chez les patients ayant des métastases non-mesurables sont faibles, confirmant l'efficacité du Brigatinib chez les patients ayant des métastases cérébrales actives et mesurables. La survie sans progression intracrânienne chez les patients ayant des métastases cérébrales actives du Bras A est supérieure à celle du Bras B (respectivement 15,6 mois et 12,8 mois).

		Bras	
		Bras A	Bras B
Description			
<b>Nombre de participants</b>		112	110
<b>Taux de contrôle de la maladie</b>		82,1%	86,4%
	Nombre de participants ayant eu une réponse au traitement avec un contrôle de la maladie	92	95
<b>Survie sans progression (en mois)</b>		9,2	12,9
<b>Survie globale à 1 ans (en mois)</b>		70,6	79,5
<b>Délai et durée de réponse</b>	Nombre de participants évalué	50	59
	Délai de réponse (en mois)	1,8	1,9
	Durée de réponse (en mois)	13,8	11,1
<b>Durée de traitement et apparition d'un événement indésirable lié au traitement</b>	Nombre de participants évalué	109	110
	Durée de traitement (en jours)	231,6	251,9
	Nombre de participants ayant subi au moins un événement indésirable lié au traitement	106	110

Tableau 15 : Résultats des différents critères d'évaluation de l'essai ALTA-2 selon RECIST [74, 87].

Près de 84,2% des patients inclus dans l'étude ALTA (soit 187 patients sur les 222 recrutés), ont leur maladie contrôlée (pendant 6 semaines ou plus après le début du traitement). On constate que l'intervalle de temps entre la première dose de Brigatinib et l'apparition d'une progression de la maladie dans le cerveau est plus long dans le Bras B.

On constate que 37,1% des patients du Bras A (41 sur 109) et 40,0% des patients du Bras B (44 sur 110) ont présenté des événements indésirables graves. L'essai ALTA-2 a permis d'identifier les événements indésirables apparus dans les deux Bras, suite à la prise du Brigatinib. Les principaux événements indésirables graves sont :

- Le risque de progression des tumeurs avec 11,9% des patients du Bras A (soit 13 patients sur les 109 participants à l'évaluation) et 4,6% des patients du Bras B (soit 5 patients sur les 110 participants à l'évaluation) ;
- Le risque de pneumonie avec 2,8% des patients du Bras A (soit 3 patients sur les 109 participants à l'évaluation) et 7,3% des patients du Bras B (soit 8 patients sur les 110 participants à l'évaluation) ;
- Le risque de pneumopathie avec 1,8% des patients du Bras A (soit 2 patients sur les 109 participants à l'évaluation) et 7,3% des patients du Bras B (soit 8 patients sur les 110 participants à l'évaluation) ;

- Le risque de dyspnée avec 1,8% des patients du Bras A (soit 2 patients sur les 109 participants à l'évaluation) et 1,8% des patients du Bras B (soit 2 patients sur les 110 participants à l'évaluation) ;
- Le risque d'embolie pulmonaire avec 1,8% des patients du Bras A (soit 2 patients sur les 109 participants à l'évaluation) et 1,8% des patients du Bras B (soit 2 patients sur les 110 participants à l'évaluation).

Les événements indésirables graves pulmonaires représentent 12,8% des événements indésirables graves chez les patients du Bras A (soit 14 patients sur les 109 participants à l'évaluation) et 20,9% des événements indésirables graves chez les patients du Bras B (soit 23 patients sur les 110 participants à l'évaluation).

Parmi les événements indésirables non graves, on retrouve principalement la nausée, la diarrhée, le vomissement, la fatigue, la perte d'appétit, des spasmes musculaires, des maux de tête, la toux, la dyspnée et de l'hypertension artérielle.

## **II.3. Essai ALTA-1L**

### **II.3.1. Présentation**

Le but principal de l'essai ALTA-1L est de comparer l'efficacité et l'innocuité du Brigatinib avec celles du Crizotinib, chez des patients atteints de CBNPC localement avancés ou métastatiques, avec réarrangement du gène ALK, naïfs de traitement antérieur par inhibiteur de l'ALK [75].

Cette étude de phase 3 a recruté 275 patients, assignés au hasard à l'un des deux Bras suivants :

- Bras Brigatinib : Brigatinib 90 mg une fois par jour pendant 7 jours, puis 180 mg une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait ou décès.
- Bras Crizotinib : Crizotinib 250 mg deux fois par jour, jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait ou décès.

L'objectif de l'étude ALTA-1L est de déterminer l'intervalle de temps entre la date de la randomisation et la première date à laquelle la maladie progresse ou le patient décède, la survie sans progression. L'évaluation des différents critères est réalisée par un comité d'examen indépendant aveugle. Les taux de réponse objective (systémique et intracrânien), la survie sans progression intracrânienne, la durée de la réponse, la survie globale, le délai de réponse et le taux de contrôle de la maladie seront aussi évalués. Les différents critères d'évaluation de l'essai ALTA-1L selon RECIST sont présentés en annexes (*Annexe 15*).

Des questionnaires sur la qualité de vie seront aussi pris en compte dans l'évaluation, concernant la santé physique et mentale. On retrouve 30 items, concernant les fonctions (physiques, cognitives, sociales, ...), les symptômes (la fatigue, les nausées, les vomissements, les douleurs, ...) et l'état de santé général.

Bras		Brigatinib		Crizotinib		Total des deux bras	
		Nombre de participants	Pourcentage de participants	Nombre de participants	Pourcentage de participants	Nombre de participants	Pourcentage de participants
Caractéristiques							
<b>Nombre de participants</b>		137		138		275	
<b>Age médian (ans)</b>		58		60		59	
<b>Sexe</b>	Femme	69	50,4%	81	58,7%	150	54,5%
	Homme	68	49,6%	57	41,3%	125	45,5%
<b>Ethnie</b>	Asiatique	59	43,1%	49	35,5%	108	39,3%
	Autres	78	56,9%	89	64,5%	167	60,7%
<b>Score de performance ECOG</b>	≤ 1	131	95,6%	132	95,7%	263	95,6%
	2	6	4,4%	6	4,3%	12	4,4%
<b>Antécédents tabagiques</b>	N'a jamais fumé	84	61,3%	75	54,3%	159	57,8%
	Ancien fumeur	49	35,8%	56	40,6%	105	38,2%
	Fumeur actuel	4	2,9%	7	5,1%	11	4,0%
<b>Stade du CBNPC au début de l'essai</b>	III-B	8	5,8%	12	8,7%	20	7,3%
	IV	129	94,2%	126	91,3%	255	92,7%
<b>Type histologique</b>	Adénocarcinome	126	92,0%	137	99,3%	263	95,6%
	Carcinome adénoquameux	3	2,2%	1	0,7%	4	1,5%
	Carcinome épidermoïde	4	2,9%	0	0,0%	4	1,5%
	Carcinome à grandes cellules	2	1,5%	0	0,0%	2	0,7%
	Autres	2	1,5%	0	0,0%	2	0,7%
<b>Statut ALK évalué avec l'utilisation d'un test approuvé par la FDA</b>		123	89,8%	112	81,2%	235	85,5%
<b>Métastases cérébrales</b>		40	29,2%	41	29,7%	81	29,5%
<b>Radiothérapie cérébrale antérieurement</b>		18	13,1%	19	13,8%	37	13,5%
<b>Chimiothérapie antérieure chez les patients atteints d'une maladie locale avancée ou métastatique</b>		36	26,3%	37	26,8%	73	26,5%

Tableau 16 : Caractéristiques des participants à l'essai ALTA-1L de phase 3 [75].

Le *Tableau 16* présente les caractéristiques des participants de l'essai. 275 patients participent à cet essai, avec 137 patients dans le Bras Brigatinib et 138 patients dans le Bras Crizotinib. Parmi les 275 patients :

- 255 d'entre eux sont atteints d'un CBNPC métastatique, dont 129 patients dans le Bras Brigatinib et 126 patients dans le Bras Crizotinib ;
- 235 ont un réarrangement du gène ALK, respectivement dans le Bras Brigatinib et Crizotinib, 123 patients et 112 patients ;
- 263 ont un CBNPC de type adénocarcinome, respectivement dans le Bras Brigatinib et Crizotinib, 126 patients et 137 patients ;
- 81 ont des métastases cérébrales au départ, dont 40 patients dans le Bras Brigatinib et 41 patients dans le Bras Crizotinib.

### II.3.2. Résultats

Le *Tableau 17* présente les résultats intermédiaires de la première analyse [61]. On constate que la survie sans progression estimée sur 12 mois a été atteinte dans le Bras Brigatinib (soit 67% des patients), nettement supérieure à celle du Crizotinib (soit 43%), selon le comité d'examen indépendant aveugle (selon l'investigateur, 69% pour le Bras Brigatinib et 40% pour le Bras Crizotinib). Le taux de réponse objective confirmé est supérieur dans le Bras Brigatinib par rapport au Bras Crizotinib.

On constate que les taux de réponse objective intracrânienne confirmés, chez les patients présentant des métastases cérébrales au début de l'étude, mesurables ou non, du Bras Brigatinib, sont largement supérieurs à ceux du Crizotinib (respectivement, 77,8% et 28,9% pour les métastases cérébrales mesurables au début de l'étude, et 67,4% et 17,0% pour les métastases cérébrales au début de l'étude). Le taux de survie sans progression de la maladie intracrânienne chez les patients présentant des métastases cérébrales de base du Bras Brigatinib est supérieur à celui du Bras Crizotinib. Le taux de survie sans progression de la maladie estimée, chez les patients qui présentaient des métastases cérébrales au début du traitement, est plus élevé dans le Bras Brigatinib que dans le Bras Crizotinib (respectivement 67% et 21%).

Parmi les 275 patients, 34 sont décédés au cours de l'essai (17 patients dans chaque Bras). Le taux de survie global sur un an dans chaque Bras est similaire (85% dans le Bras Brigatinib et 86% dans le Bras Crizotinib).

Bras		Brigatinib	Crizotinib	Total	
					Caractéristiques
<b>Nombre de participants</b>		137	138	275	
<b>Réponse objective confirmée</b>	Nombre de participants	97	83	180	
	Taux de réponse objective confirmée	71,0%	60,0%		
	Réponse complète	5	7	12	
		3,6%	5,1%		
	Réponse partielle	92	76	168	
		67,2%	55,1%		
<b>Durée de réponse confirmée médiane (en mois)</b>		NA	11,1		
<b>Survie sans progression estimée sur 12 mois</b>		67,0%	43,0%		
<b>Métastases cérébrales mesurables au départ</b>	Nombre de participants	18	21	39	
	Réponse objective confirmée intracrânienne	14	6	20	
		Taux de réponse objective confirmée intracrânien	77,8%	28,6%	
		Réponse intracrânienne complète	2	0	2
			11,1%	0,0%	
		Réponse intracrânienne partielle	12	6	18
		66,7%	28,6%		
<b>Métastases cérébrales au départ</b>	Nombre de participants	43	47	90	
	Réponse objective confirmée intracrânienne	29	8	37	
		Taux de réponse objective confirmée intracrânien	67,4%	17,0%	
		Réponse intracrânienne complète	16	2	18
			37,2%	4,3%	
		Réponse intracrânienne partielle	13	6	19
		30,2%	12,8%		

Tableau 17 : Résultats préliminaires des différents critères d'évaluation de l'essai ALTA-1L selon RECIST [61].

Les événements indésirables répertoriés dans l'essai ALTA-1L sont présentés en *Annexe 16* [61]. Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont des symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissement, constipation), l'augmentation des taux de créatine kinase sanguin et une augmentation des ALAT. Les effets indésirables suivants ont une incidence plus élevée dans le Bras Brigatinib par rapport au Bras Crizotinib : la toux, l'hypertension et l'augmentation du taux de créatine kinase et du taux de lipase. Les effets indésirables de type nausée, constipation, œdème périphérique, vomissement, baisse de l'appétit et trouble visuel, sont plus fréquemment observés dans le Bras

Crizotinib que dans le Bras Brigatinib. L'apparition d'une pneumonie ou d'une pneumopathie a été constatée chez 5 patients du Bras Brigatinib et 3 patients du Bras Crizotinib.

On constate que : 29% des patients traités par le Brigatinib et 21% des patients traités par le Crizotinib, ont eu une réduction de la dose de médicament administrée suite à un événement indésirable ; et que 12% des patients recevant le Brigatinib et 9% recevant le Crizotinib, ont interrompu le traitement suite à un événement indésirable.

## **II.4. Etudes concernant l'utilisation du Brigatinib après une thérapie par ITK de l'ALK autre que le Crizotinib**

### **II.4.1. Essai sur l'utilisation du Brigatinib après traitement par inhibiteurs de l'ALK de nouvelle génération**

L'objectif de cet essai de phase 2 est d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du Brigatinib chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, ayant reçu un traitement de première intention, mais s'aggravant, même après ou pendant la prise d'ITK de l'ALK, ou d'autres anticancéreux. [76]

L'essai de phase 2 recrute 120 patients, atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement ALK, et ayant un score de performance ECOG de 2 ou moins. L'essai ne comporte qu'un seul bras pour l'étude de l'activité clinique du Brigatinib après échec d'une première ligne de thérapie.

Le but est de déterminer le taux de réponse global, celui-ci étant la proportion de patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement de l'ALK et une progression de la maladie sous ITK de deuxième génération (Alectinib ou Céritinib), ayant atteint une réponse complète ou partielle.

### **II.4.2. Essai sur l'utilisation du Brigatinib après progression de la maladie sous Alectinib ou Céritinib**

L'objectif de cet essai est de déterminer l'efficacité du Brigatinib chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, ALK – Positif, dont la maladie a progressé sous Alectinib ou Céritinib. [77]

L'essai ALTA-2 recrute 104 patients, atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, ALK – Positif, ayant progressé sous Céritinib ou Alectinib. C'est un essai à un seul bras, recevant le Brigatinib à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours suivi de 180 mg une fois par jour.

Le taux de réponse objective est le principal critère d'évaluation de l'essai, consistant à déterminer la part de participant ayant obtenu une réponse complète ou partielle après l'initiation du Brigatinib, selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST).

D'autres critères d'évaluation seront déterminés par l'investigateur et un comité d'examen indépendant, comme la durée de réponse, la survie sans progression, le taux de contrôle de la maladie,

le temps de réponse, le taux de réponse objective intracrânien chez des patients avec métastases cérébrales initialement, la durée de réponse intracrânienne et la survie sans progression intracrânienne.

## **II.5. Etudes de comparaison entre le Brigatinib et autres ITK de l'ALK**

### **II.5.1. Essai comparant le Brigatinib à d'autres inhibiteurs de l'ALK**

L'objectif de cet essai est de déterminer les différences de survie sans progression selon l'ITK de l'ALK, autre que le Crizotinib, utilisé dans le CBNPC métastatique avec réarrangement de l'ALK. Cet essai évaluera aussi la qualité de vie des participants, leur état général, ainsi que leur satisfaction à l'égard du traitement. [78]

Cet essai de phase 4 recrute 180 participants, dont 80 participants dans la cohorte Brigatinib et 80 autres participants dans la cohorte ITK de l'ALK approuvés par la FDA autres que le Crizotinib. Parmi les autres ITK de l'ALK autre que le Crizotinib, on retrouve l'Alectinib, le Céritinib, le Lorlatinib ou tout ITK de l'ALK approuvé par la FDA.

Initialement, à l'inscription à l'étude, les participants rempliront un questionnaire de base propre à l'étude et 4 autres questionnaires d'évaluation validés. Par la suite, tous les 30 jours, les participants rempliront un questionnaire propre à l'étude et 4 autres questionnaires d'évaluation validés. La durée de l'étude est estimée à environ 36 mois.

Le but principal de l'étude est de déterminer la survie sans progression confirmée par le prescripteur. D'autres facteurs seront évalués, comme la survie sans progression estimée par le participant, ainsi que différents facteurs par différents questionnaires :

- Un questionnaire sur la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer du poumon, élaboré par l'EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), comportant 13 questions (questions évaluant la dyspnée, la douleur, la toux, ...)
- Un questionnaire sur l'état quotidien des fonctions, incluant 22 questions, évaluant la gravité de multiples symptômes liés au cancer du poumon et l'impact de ces symptômes sur le fonctionnement quotidien ;
- Un questionnaire sur l'état général du participant dans 5 domaines : la mobilité, l'auto-soins, les activités habituelles, la douleur et l'inconfort, et l'anxiété et la dépression ;
- Et un questionnaire de satisfaction à l'égard du traitement évaluant 3 domaines : l'efficacité, la commodité et la satisfaction globale.

### II.5.2. Essai comparant le Brigatinib à l'Alectinib

L'objectif de cet essai est de comparer l'efficacité du Brigatinib par rapport à l'Alectinib chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement de l'ALK, qui ont progressé sous Crizotinib [79].

Cet essai de phase 3, l'essai ALTA-3, recrute 246 participants, répartis au hasard à l'un des deux Bras suivants :

- Bras Brigatinib : Brigatinib 90 mg une fois par jour pendant 7 jours, suivi de Brigatinib 180 mg une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.
- Bras Alectinib : Alectinib 600 mg deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité intolérable.

Le but principal de l'essai ALTA-3 est de déterminer la survie sans progression évaluée par un comité d'examen indépendant en aveugle. D'autres facteurs seront évalués pour permettre de comparer les deux molécules :

- Évalués par le comité d'examen indépendant :
  - o La durée de la progression de la maladie intracrânienne, étant l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date à laquelle la maladie intracrânienne progresse ;
  - o La durée de la réponse ;
  - o Le taux de réponse objective intracrânienne ;
  - o La durée de la réponse intracrânienne ;
- Évalués par l'investigateur et le comité d'examen indépendant : le taux de réponse objective et le temps de réponse.
- Un questionnaire évaluant la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer, mais aussi chez les patients atteints d'un cancer du poumon.

## **II.6. Etudes d'association entre le Brigatinib et une autre thérapie ciblée**

### **II.6.1. Essai concernant l'association d'une thérapie consolidatrice locale au Brigatinib**

L'objectif de cet essai est de démontrer l'efficacité de l'association de la thérapie consolidatrice locale et du Brigatinib. Cet essai préliminaire de phase 1 étudie les effets secondaires et le fonctionnement dans le traitement du CBNPC de stade IV ou récidivant de l'association de la thérapie consolidatrice locale et du Brigatinib. [80]

Ils sont partis du fait que traiter par thérapie consolidatrice locale (la chirurgie et/ou la radiothérapie) après un traitement de première ligne par Brigatinib, qui bloque certaines enzymes nécessaires à la croissance cellulaire tumorale, peut détruire toutes les cellules tumorales restantes. Cette association peut donc améliorer la prise en charge du CBNPC, ce qui sera peut-être démontré à la fin de cet essai.

Cet essai recrute 35 participants, inclus dans un unique groupe suivant la procédure suivante :

- Administration du Brigatinib au patient par voie orale une fois par jour du jour 1 à 28. Le traitement se répète tous les 28 jours en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.
- Une thérapie consolidatrice locale est ensuite réalisée, allant jusqu'à 3 semaines en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.
- Dans les 7 jours suivant la fin de la thérapie consolidatrice locale, les patients reçoivent du Brigatinib par voie orale une fois par jour du jour 1 à 28. Les cycles se répètent tous les 28 jours en l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable.

Le but de cet essai est :

- D'évaluer l'innocuité, la tolérance et la possibilité d'associer le Brigatinib à une thérapie consolidatrice locale dans le CBNPC avancé, ALK – Positif et naïf d'ITK. Et donc de ce fait d'évaluer l'incidence des événements indésirables.
- De déterminer la survie sans progression à l'aide des critères d'évaluation de la réponse pour les tumeurs solides chez les patients atteints d'un CBNPC avancé et ALK – Positif, avec une thérapie consolidatrice locale après avoir atteint une stabilité de la maladie ou une réponse partielle au traitement de première ligne, le Brigatinib.
- D'évaluer la survie globale et le temps nécessaire à la progression des lésions de thérapie consolidatrice non-locale.

- D'évaluer l'intervalle de temps avant l'apparition de nouvelles lésions métastatiques.
- De déterminer les biomarqueurs pronostiques et prédictifs potentiels (exemple de l'ADN tumoral libre).
- D'évaluer l'impact de la thérapie consolidatrice locale sur les mécanismes de résistance de l'ALK, en réalisant des analyses moléculaires des biopsies post-progression.

#### II.6.2. Essai concernant l'association du Brigatinib au Binimetinib

L'objectif de cet essai est d'étudier les effets de l'association du Brigatinib et du Binimetinib dans le CBNPC localement avancé (Stade III-B) ou métastatique (Stade IV) avec réarrangement de l'ALK ou de ROS1. [81]

Cet essai de phase 1, recrutant 18 patients inclus dans un unique groupe, est un essai d'escalade de dose. Les participants recevront le Brigatinib par voie orale une fois par jour et le Binimetinib par voie orale deux fois par jour, du jour 1 à 28, avec des cycles de 28 jours répétés jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le but de cet essai de phase 1 est :

- De déterminer la dose de phase 2 recommandée de Brigatinib en association avec le Binimetinib, et donc la dose entraînant des événements indésirables liés au traitement.
- De déterminer l'innocuité et la tolérance de l'association du Brigatinib au Binimetinib dans le CBNPC de stade III-B ou IV, avec un réarrangement du gène ALK ou du ROS1. De déterminer les événements indésirables liés au traitement selon le grade et la gravité, entraînant l'arrêt du traitement ou le décès.
- De déterminer le taux de réponse objective évalué selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST), la survie sans progression et la survie globale à 12 mois.
- De déterminer l'efficacité préliminaire de l'association du Brigatinib au Binimetinib dans toute ligne de traitement.
- De déterminer les paramètres pharmacocinétiques de l'association du Brigatinib au Binimetinib.
- D'évaluer l'utilité de l'ADN tumoral circulant dans l'évaluation de la réponse au traitement et le blocage de la voie de signalisation en aval permettant de dire s'il y a réponse ou résistance au traitement.

### II.6.3. Essai concernant l'association du Brigatinib au Bévacizumab

L'objectif de cet essai est d'étudier les événements indésirables et la dose la mieux adaptée de Brigatinib et son efficacité avec le Bévacizumab dans le CBNPC localement avancé, métastatique ou récidivant, avec réarrangement de l'ALK. [82]

Cet essai de phase 1b, recrutant 31 patients inclus dans un unique groupe, est un essai d'escalade de dose. Les patients recevront le Brigatinib par voie orale une fois par jour les jours 1 à 28 du premier cycle de traitement, puis les jours 1 à 21 des cycles de traitement suivants. Ils recevront également le Bévacizumab par voie IV le jour 8 du premier cycle de traitement, puis le jour 1 des cycles de traitements suivants. Les cycles de traitement suivants se répèteront tous les 21 jours jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le but de cet essai de phase 1b est :

- De déterminer la toxicité, la tolérance et la dose maximale tolérée de Brigatinib associé au Bévacizumab chez les patients atteints d'un CBNPC ALK – Positif, ainsi que de décrire les toxicités limitant la dose de Brigatinib en association avec le Bévacizumab, et de ce fait de déterminer l'incidence et la nature des événements indésirables.
- D'estimer le taux de réponse globale, la durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale au traitement associant le Brigatinib au Bévacizumab.
- De mettre en évidence les biomarqueurs prédictifs par séquençage de nouvelle génération.
- D'évaluer la pénétration dans le SNC par analyse du LCR obtenu par ponction lombaire au jour 1 du deuxième cycle de traitement et à la progression ou à la fin de l'étude.

### **III. LE BRIGATINIB (ALUNBRIG®)**

Les différentes caractéristiques présentées, sont issues de l'agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency, EMA*) [83].

#### **III.1. Mécanisme d'action**

Le Brigatinib est un ITK ciblant ALK, ROS1 et IGF-1R. Il inhibe l'autophosphorylation d'ALK et la phosphorylation médiée par ALK de la protéine de signalisation en aval, STAT3.

Dans des études *in vitro*, le Brigatinib a inhibé la prolifération des cellules qui exprimaient les protéines de fusion EML4-ALK et NPM-ALK. L'inhibition de la prolifération des cellules exprimant la protéine de fusion EML4-ALK est dose-dépendante. Le Brigatinib a aussi inhibé la prolifération des cellules qui expriment les formes mutantes de la protéine de fusion EML4-ALK associées à une résistance aux ITK de l'ALK.

#### **III.2. Forme pharmaceutique et indications thérapeutiques**

Le Brigatinib (ALUNBRIG®) existe sous la forme de comprimé pelliculé dosé à 30 mg, 90 mg et 180 mg, et est disponible en ville, soumis à prescription hospitalière réservée aux oncologues ou aux médecins compétents en cancérologie et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Le Brigatinib (ALUNBRIG®) est pris en charge par la sécurité sociale à 100%, il est agréé aux collectivités dans le traitement, en monothérapie, des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant un réarrangement du gène ALK et prétraités par Crizotinib (XALKORI®).

Le Brigatinib (ALUNBRIG®) n'est pas pris en charge par la sécurité sociale à 100%, et n'est pas encore agréé aux collectivités dans le traitement, en monothérapie, des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé, présentant un réarrangement du gène ALK, non précédemment traités par un ITK ciblant l'ALK.

#### **III.3. Posologie**

Le statut du CBNPC ALK – Positif doit être documenté avant l'initiation du traitement.

La posologie retenue suite à l'essai ALTA de phase 1/2 est de 180 mg une fois par jour par voie orale, avec une phase d'introduction de 7 jours à 90 mg une fois par jour par voie orale. En cas d'interruption du traitement pendant 14 jours ou plus (pour des raisons autres que la survenue d'événements indésirables), le traitement sera réduit à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours suivis d'une augmentation de la dose jusqu'à celle précédemment tolérée. Il ne doit pas y avoir de nouvelle administration si des vomissements surviennent après la prise d'une dose ou si oubli d'une prise, et la dose suivante sera prise à l'heure habituelle.

La dose peut être réduite en fonction de la tolérance du patient, mais si celle-ci est de 60 mg une fois par jour, le traitement par ALUNBRIG® sera arrêté définitivement. En cas de survenue d'événements indésirables, la posologie d'ALUNBRIG® sera modifiée (le tableau en *Annexe 17*, présente les recommandations d'adaptation de la posologie du Brigatinib en fonction de l'effet indésirable et de la sévérité).

Une adaptation de la posologie sera nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance hépatique sévère :

- La dose recommandée est 120 mg une fois par jour avec une phase d'introduction de 7 jours à 60 mg une fois par jour, chez les patients en insuffisance hépatique sévère.
- La dose recommandée est 90 mg une fois par jour avec une phase d'introduction de 7 jours à 60 mg une fois par jour, chez les patients en insuffisance rénale sévère.

Une surveillance étroite sera indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, afin de mettre en évidence l'apparition ou l'aggravation de symptômes respiratoires, particulièrement pendant les 7 premiers jours.

### **III.4. Mises en garde et précautions d'emploi**

#### **III.4.1. Événements pulmonaires**

Des effets indésirables pulmonaires graves mettant en jeu le pronostic vital ou pouvant entraîner le décès du patient sont survenus. Certains de ces effets indésirables pulmonaires sont survenus dans les 7 jours après l'initiation du traitement. La surveillance de l'apparition ou de l'aggravation de symptômes est importante, en particulier durant la première semaine de traitement.

Le Brigatinib ne doit pas être administré chez des patients présentant des symptômes respiratoires. En cas d'apparition de signes de pneumopathie inflammatoire et d'aggravation des symptômes respiratoires, le patient doit être examiné. Si le diagnostic de pneumopathie inflammatoire est confirmé ou suspecté, le traitement par ALUNBRIG® sera interrompu et il sera recherché la cause de ces symptômes. Par la suite la posologie de l'ALUNBRIG® sera adaptée en fonction de la situation. En cas de récurrence ou de pneumopathie sévère, le traitement sera arrêté définitivement.

#### **III.4.2. Événements cardio-vasculaires**

##### **III.4.2.1. Hypertension**

Il est recommandé de surveiller la tension artérielle avant l'initiation du traitement, puis deux semaines après et par la suite au moins une fois par mois. En cas d'hypertension, le patient recevra un traitement adéquat en fonction des recommandations.

En cas d'hypertension artérielle modérée sous traitement antihypertenseur, le traitement par ALUNBRIG® sera interrompu jusqu'au retour à une tension artérielle de grade 1 ou moins, avec une reprise à la même posologie.

En cas d'hypertension artérielle sévère, le traitement sera interrompu jusqu'au retour à une tension artérielle de grade 1 ou moins, avec une reprise au palier de dose inférieure ou arrêté définitivement. En cas de récurrence, le traitement par ALUNBRIG® sera arrêté définitivement.

#### III.4.2.2. Bradycardie

Il est recommandé de surveiller la fréquence cardiaque pendant le traitement, et plus particulièrement chez les patients sous traitement bradycardisant.

En cas de bradycardie symptomatique, le traitement par ALUNBRIG® sera interrompu, jusqu'à la récupération d'une fréquence cardiaque de repos d'au moins 60 battements par minute. Si le traitement bradycardisant est identifié, la posologie de celui-ci sera adaptée ou il sera interrompu, mais dans le cas contraire, si aucun traitement n'est bradycardisant, l'ALUNBRIG® sera repris à un palier de posologie inférieur.

En cas de bradycardie engageant le pronostic vital, deux solutions : soit le traitement bradycardisant est identifié, et sa posologie sera adaptée ou il sera interrompu. Le traitement par ALUNBRIG® sera repris à un palier de posologie inférieur après un retour à une bradycardie asymptomatique ; soit aucun traitement n'est bradycardisant, et alors le traitement par ALUNBRIG® sera arrêté définitivement.

En cas de récurrence de bradycardie engageant le pronostic vital, le traitement par ALUNBRIG® sera définitivement arrêté.

#### III.4.3. Événements ophtalmiques

Le patient devra signaler tous symptômes visuels. En cas d'apparition ou d'aggravation de ces troubles visuels, un examen ophtalmologique et une diminution de la posologie de l'ALUNBRIG® seront envisagés.

#### III.4.4. Événements biologiques

Le patient devra signaler toute apparition de douleur, de sensibilité ou de faiblesse musculaire inexpliqués, pouvant être le signe d'une augmentation des taux de créatine phosphokinase (CPK). Il a été constaté chez certains patients traités par ALUNBRIG® une augmentation des enzymes pancréatiques, des enzymes hépatiques et de bilirubine et/ou de la glycémie.

Une surveillance régulière de ces différents paramètres est recommandée pendant le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup>, conduisant, en fonction de la sévérité des anomalies biologiques, à une interruption du traitement et à une éventuelle modification de la posologie en conséquence.

#### **III.4.5. Grossesse et allaitement**

D'après les résultats des études effectuées sur les animaux, le Brigatinib présente une toxicité sur la reproduction. Il n'y a pas de données sur l'administration de l'ALUNBRIG<sup>®</sup> chez la femme enceinte. De ce fait le Brigatinib ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf si l'état clinique de la mère le justifie. Les femmes enceintes seront informées du risque encouru au fœtus.

Les femmes en âge de procréer devront utiliser un contraceptif non hormonal efficace durant le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup>, poursuivi au moins 4 mois après l'arrêt de celui-ci. Les hommes devront utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup>, poursuivi au moins 3 mois après l'arrêt de celui-ci.

Il n'y a pas d'information sur l'excrétion de l'ALUNBRIG<sup>®</sup> dans le lait maternel. De ce fait, l'allaitement sera interrompu pendant le traitement.

### **III.5. Interactions médicamenteuses et alimentaires**

Suite aux études *in vitro*, le Brigatinib s'est avéré être un substrat du CYP3A4/5, du CYP2C8, de la P-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

#### **III.5.1. Entraînant l'augmentation des concentrations plasmatiques de Brigatinib**

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (antiviraux, antibiotiques macrolides, antifongiques, ...) et d'ALUNBRIG<sup>®</sup> doit être évitée. Mais si cette administration concomitante ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG<sup>®</sup> sera réduite de moitié. Après l'arrêt du traitement inhibant le CYP3A, le traitement par ALUNBRIG<sup>®</sup> sera repris à la dose tolérée avant l'initiation du traitement.

Une surveillance étroite sera nécessaire en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (Diltiazem, Vérapamil, ...) et d'ALUNBRIG<sup>®</sup>.

Le pamplemousse (ou son jus), est un inhibiteur enzymatique du CYP3A, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de Brigatinib, et ne doit pas être consommé.

Il n'y a pas d'adaptation posologique à réaliser en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP2C8 ou d'inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP, et d'ALUNBRIG<sup>®</sup>.

### III.5.2. Entraînant la diminution des concentrations plasmatiques de Brigatinib

L'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP3A (Rifampicine, Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital, millepertuis, ...) ou d'inducteurs modérés du CYP3A (Efavirenz, Bosentan, ...), et d'ALUNBRIG®, doit être évitée.

### III.5.3. Entraînant une modification des concentrations plasmatiques de Brigatinib

Des études *in vitro* réalisées sur des hépatocytes, montrent que le Brigatinib serait un inducteur du CYP3A4. Il y a donc une possibilité de diminution des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés avec le Brigatinib. L'administration concomitante de l'ALUNBRIG® et de substrats du CYP3A, avec un indice thérapeutique étroit (Fentanyl, Ciclosporine, Tacrolimus, ...) est à éviter.

Une surveillance sera nécessaire en cas d'administration concomitante de substrats de la P-gp (Digoxine, Dabigatran, Colchicine, Pravastatine), de la BCRP (Méthotrexate, Rosuvastatine, ...) ou du transporteur de cations organiques 1, et d'ALUNBRIG®, pouvant augmenter la concentration des différents substrats. Une surveillance étroite est recommandée en cas d'administration concomitante d'ALUNBRIG et de substrats de ces transporteurs ayant un indice thérapeutique étroit (Digoxine, Dabigatran, Méthotrexate, ...).

## III.6. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été identifiés dans l'étude ALTA-2 et l'étude ALTA de phase 1/2 [73, 74]. Le tableau en *Annexe 18* rapporte les événements indésirables identifiés dans ces deux essais.

Parmi les événements indésirables graves, on retrouve en grande partie des événements indésirables pulmonaires (la pneumonie, la pneumopathie inflammatoire, la dyspnée et l'embolie pulmonaire), mais aussi la progression des tumeurs et l'épilepsie.

Les principaux événements indésirables rencontrés sont :

- Les nausées, la diarrhée et les vomissements ;
- La fatigue, la perte d'appétit et des troubles visuels ;
- Des céphalées, des spasmes musculaires et le risque de neuropathie périphérique ;
- De la toux, de la dyspnée, de l'hypertension artérielle et un risque de bradycardie.

On retrouve aussi des anomalies du bilan biologique, avec fréquemment, une augmentation de la créatine phosphokinase, une augmentation des amylases et lipases, une augmentation des ALAT et ASAT (provoquant une hépatotoxicité) et une hyperglycémie, mais aussi un risque d'anémie et de lymphopénie.

## IV. DISPENSATION DES ITK A L'OFFICINE

Sur un plan général, la dispensation des traitements anticancéreux oraux (agents alkylants, antimétabolites, vinca-alcaloïdes, agents intercalants, inhibiteurs de topo-isomérase, autres agents cytotoxiques et les inhibiteurs de protéines kinases) passe en premier lieu par une vérification de la recevabilité de l'ordonnance. La plupart des anticancéreux oraux nécessite une prescription hospitalière réservée à certains spécialistes.

Lors de la délivrance du traitement anticancéreux par inhibiteurs de protéines kinases, le pharmacien s'assure de la bonne compréhension du traitement par le patient. Le pharmacien indique au patient les différentes modalités concernant le traitement, les principaux événements indésirables susceptibles de se produire, les interactions médicamenteuses et alimentaires potentielles, les conditions nécessitant d'alerter l'équipe médicale, comment prévenir et gérer les différents événements indésirables et les informations nécessaires à l'adaptation de l'alimentation selon les événements indésirables. Le tableau présenté en *annexe 19*, rappelle les différents items à aborder avec le patient lors de la délivrance de son traitement anticancéreux oral. [88–90]

Des fiches d'aides à la délivrance des anticancéreux oraux sont mis à disposition des professionnels de santé, mais aussi des fiches simplifiées à destination des patients.

- Le site de la Société Française de Pharmacie clinique Oncologique (ONCOLIEN) propose des fiches d'aides au bon usage des traitements anticancéreux oraux destinées aux professionnels de santé. Pour chaque molécule, les fiches comportent des notes explicatives, des conseils de dispensation et divers avertissements.[90]
- D'autres sites proposent aussi des fiches informatives sur les différents anticancéreux, nous citerons OMEDIT Bretagne et OMEDIT Pays de la Loire [88, 89]. Les sites OMEDIT proposent aussi des fiches d'aides à la prise en charge des toxicités chimio-induits [88, 91].

Il est important de vérifier l'adhésion du patient au traitement anticancéreux. Elle peut être améliorée en lui proposant un carnet de suivi (disponible sur le site *omeditbretagne.fr* ou *omedit-paysdelaloire.fr*) rappelant différents points comme la prise en charge des événements indésirables, les heures de prises, un plan de prise de tous les traitements prescrits et le suivi des événements indésirables ; une fiche d'information sur le traitement anticancéreux (disponible sur *oncolien.sfpo.com*, *omeditbretagne.fr* ou *omedit-paysdelaloire.fr*) ; des astuces de prises (alarmes téléphoniques, calendrier, prise au coucher, ...).

Le suivi de l'observance du patient passe par la vérification régulière de son carnet de suivi. Le pharmacien apportera des conseils nutritionnels, des recommandations sur la gestion des interactions médicamenteuses (polymédication, automédication, création du dossier pharmaceutique et du dossier médical partagé) et des recommandations sur la gestion des signes de toxicité. Il est important de se poser certaines questions sur d'éventuels symptômes ou événements indésirables concernant le patient, « *présente-t-il : des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, ...), des troubles neurologiques (sensibilité et/ou douleurs des extrémités, fourmillements, ...), des troubles cutanés (éruptions cutanées, syndrome mains-pieds, ...), de la fatigue inhabituelle, des saignements, un état dépressif, ...* »

Le pharmacien d'officine, lors de la délivrance et du renouvellement de l'ordonnance d'un ITK indiqué dans le CBNPC, doit porter son attention sur plusieurs facteurs permettant de sécuriser la dispensation :

- Tout d'abord une vérification de la dose et de la durée du traitement est nécessaire : la plupart des anticancéreux ITK sont à une ou deux prises quotidiennes avec des interactions alimentaires potentielles ; il sera utile de disposer d'une fiche concernant le médicament en question avec son plan de prise et différentes informations importantes.
- Ensuite, il est important d'aborder le respect des modalités de prises, au bon moment et à la bonne posologie. Il n'y aura pas de prise supplémentaire, si des vomissements ont lieu après la prise. En cas d'oubli d'une prise, suivant le temps écoulé par rapport à la prise normale et selon la molécule, le médicament pourra être pris dans un intervalle de temps défini. Il faut informer le patient de certains événements indésirables gérables, quand ils sont détectés précocement. Des fiches sont à disposition sur différents sites internet. Une conciliation pharmaceutique est à réaliser, afin de vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses.
- Il est important de gérer les événements indésirables liés au cancer et aux traitements en proposant au patient une complémentation ciblée avec l'intervention d'autres professionnels impliqués dans le parcours.
- Dans le cadre d'un travail pluridisciplinaire, il serait opportun d'informer le médecin généraliste du patient sur la prise d'un traitement par ITK, en lui faisant parvenir une copie de la fiche professionnelle présentant la molécule.

	DCI/Spécialité et présentation	Statut	A savoir
<b>ITK ciblant EGFR</b>	Erlotinib TARCEVA® [92]	PH PR SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Une prise par 24h, à heure fixe, en dehors des repas (1h avant ou 2h après les repas).</li> <li>➤ Avaler les comprimés entiers, sans les écrasés, ni dispersés.</li> <li>➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 6h.</li> <li>➤ En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.</li> <li>➤ Risque d'éruptions cutanées, de troubles digestifs (diarrhées, aphtes, ...), de toux, d'essoufflement de conjonctivite et de fatigue.</li> <li>➤ Éviter l'association aux antihistaminiques H2 et aux IPP en raison d'une diminution de l'efficacité de l'ITK.</li> <li>➤ Éviter la consommation de pamplemousse et de millepertuis.</li> <li>➤ Encourager l'arrêt du tabac (diminution de l'efficacité de l'ITK).</li> </ul>
	Géfitinib IRESSA® [93]	PH PR SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Une prise par 24h, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas.</li> <li>➤ Avaler le comprimé, sans l'écraser. Possibilité de le disperser dans un demi-verre d'eau, dont sa dissolution pouvant prendre jusqu'à 20min.</li> <li>➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 12h.</li> <li>➤ En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.</li> <li>➤ Risque d'éruptions cutanées, de troubles digestifs (diarrhées, aphtes, ...), de sécheresses oculaires et d'anomalies du bilan hépatique et rénal.</li> <li>➤ Surveillance particulière chez les patients métaboliseurs lents du cytochrome 2D6 et chez les patients intolérants au lactose.</li> <li>➤ Éviter l'association aux antihistaminiques H2 et IPP, entraînant une diminution de l'efficacité de l'ITK.</li> <li>➤ Éviter la consommation de pamplemousse et de millepertuis.</li> </ul>
	Comprimés à 250 mg		
<b>ITK ciblant ErbB</b>	Osimertinib TAGRISSO® [94]	PH PR SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Une prise par 24h, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas.</li> <li>➤ Avaler entièrement les comprimés, sans les écraser. Possibilité de les disperser dans 50mL d'eau.</li> <li>➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 12h.</li> <li>➤ En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.</li> <li>➤ Risque de pneumopathie interstitielle, de kératite, de diarrhées, d'aphtes et d'anomalies du bilan biologique (thrombopénie, neutropénie et leucopénie).</li> <li>➤ Surveillance particulière chez les patients pesant moins de 55kg (augmentation du risque d'effets indésirables).</li> <li>➤ Éviter la consommation de pamplemousse, millepertuis, boldo, fucus, ginseng, ...</li> </ul>
	Comprimés à 40 et 80 mg		
	Afatinib GIOTRIF® [95]	PH PR SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Une prise par 24h, à heure fixe, en dehors des repas (1h avant ou 3h après les repas).</li> <li>➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 8h.</li> <li>➤ En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.</li> <li>➤ Possibilité de disperser les comprimés dans 100mL d'eau, sans les écraser.</li> <li>➤ Risque de diarrhées sévères, d'aphtes, d'effets cutanés (photosensibilisation), de décollement ou d'infection des ongles et de saignements de nez.</li> <li>➤ Surveillance particulière chez les patients avec des antécédents cardiaques.</li> <li>➤ Éviter la consommation de millepertuis.</li> </ul>
	Comprimés à 20, 30, 40 et 50 mg		

	DCI/Spécialité et présentation	Statut	A savoir
ITK ciblant BRAF	Dabrafénib TAFINLAR® [96]  Gélules à 50 ou 75 mg	PH PR SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Deux prises par 24h, à heure fixe, en dehors des repas (1h avant ou 2h après les repas).</li> <li>➤ Avaler les gélules entières, sans les ouvrir, ni les mâcher.</li> <li>➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 6h. En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.</li> <li>➤ Risque de tumeurs cutanées, de photosensibilisation, de syndrome main pied, de troubles digestifs, d'inflammation oculaire, de douleurs musculaires, de céphalées, de syndrome grippal et de troubles cardiaques.</li> <li>➤ Surveillance particulière des patients diabétiques (risque d'hyperglycémie).</li> <li>➤ Éviter la consommation de millepertuis et de pamplemousse.</li> </ul>
ITK ciblant MEK	Tramétinib MEKINIST® [97]  Comprimés à 0,5 et 2 mg	PH PR SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Une prise par 24h, à heure fixe, en dehors des repas (1h avant ou 2h après le repas).</li> <li>➤ Avaler les comprimés entièrement, sans les écraser, ni les mâcher.</li> <li>➤ Conserver entre +2 et +8°C, sans les déconditionner, puis conservation à moins de 25°C pendant 30 jours après ouverture.</li> <li>➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 12h. En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.</li> <li>➤ Risque de troubles cutanés, de troubles digestifs, d'œdèmes, de fièvre, de céphalées, de douleurs articulaires, de troubles visuels, de troubles de la fonction cardio-vasculaires (hypertension artérielle, hémorragie), de toux, d'essoufflement et d'anomalies du bilan hépatique.</li> <li>➤ Éviter la consommation de ginkgo biloba, de petit houx, de réglisse, ...</li> </ul>
ITK ciblant ALK et ROS1	Crizotinib XALKORI® [98]  Gélules à 200 et 250 mg	PH PR SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Deux prises par 24h, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas.</li> <li>➤ Avaler les gélules entières, ne pas les ouvrir, ni les dissoudre.</li> <li>➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 6h. En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.</li> <li>➤ Risque d'insuffisance cardiaque (baisse de la fréquence cardiaque, œdèmes du visage et des membres), de troubles visuels, de troubles digestifs, d'anomalies du bilan biologique (anémie, neutropénie, anomalies du bilan hépatique) et de neuropathies (troubles de la sensibilité, fourmillements).</li> <li>➤ Éviter la consommation de pamplemousse, de millepertuis, de boldo, de ginseng, ...</li> </ul>
ITK ciblant ALK et ROS1	Lorlatinib LORVIQUA® [99]  Comprimés à 25 et 100 mg	PH PR SP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Avaler les comprimés entiers, ne pas les croqués, ni les écrasés, ni les coupés, ni les dispersés.</li> <li>➤ Une prise par 24h, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas.</li> <li>➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 4h. En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.</li> <li>➤ Risque de céphalées, de troubles de l'humeur, de la mémoire ou de l'attention, de troubles digestifs, d'éruptions cutanées, de photosensibilité, de trouble de la vision, de douleurs articulaires ou musculaires, de toux, œdèmes et prise de poids, d'allongement de l'intervalle PR ou de bloc auriculo-ventriculaire, de fatigue et d'anomales du bilan biologiques (élévation de l'amylase ou la lipase, anémie, thrombopénie, neutropénie, hypercholestérolémie et hypertriglycémie).</li> <li>➤ Arrêt du tabac (interaction avec la nicotine).</li> <li>➤ Éviter la consommation de millepertuis, d'ail, de menthe verte, de pamplemousse, d'aubépine, de ginkgo biloba, de ginseng, d'olivier, ...</li> </ul>

	DCI/Spécialité et présentation	Statut	A savoir
ITK ciblant ALK et RET	Alectinib	PH	➤ Deux prises par 24h, à heure fixe, au cours des repas.
	ALECENSA® [100]	PR SP	➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 6h.
	Gélules à 150 mg		➤ En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante. ➤ Gélules à avaler entières, sans être ouvertes, ni dissoutes. ➤ Risque de troubles digestifs (diarrhées, douleurs abdominales, ...), d'effets cutanés (photosensibilisation) d'œdème des membres, de myalgies, de troubles de la vision, de troubles cardio-respiratoires et d'anomalies du bilan biologiques (anémie, élévation CPK, anomalies du bilan hépatique). ➤ Éviter la consommation de pamplemousse et le millepertuis.
ITK ciblant ALK	Brigatinib	PH	➤ Une prise par 24h, à heure fixe, pendant ou en dehors d'un repas.
	ALUNBRIG® [101, 102]	PR SP	➤ En cas d'oubli d'une dose ou en cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante.
	Comprimés de 30, 90 et 180 mg		➤ Risque de troubles digestifs, de photosensibilisation, de toux ou de gêne respiratoire, d'hypertension artérielle, de céphalées, de myalgies, de neuropathies (troubles de la sensibilité, ...), de troubles de la vision et d'anomalies du bilan biologique (hyperglycémie, anémie, leucopénie, augmentation des CPK, ...). ➤ Surveillance particulière chez les patients diabétiques ou intolérants au lactose. ➤ Éviter la consommation de pamplemousse, de millepertuis et de certains compléments favorisant une hypertension artérielle (régliasse, petit houx, ...).
ITK ciblant ALK	Céritinib	PH	➤ Une prise par 24h, à heure fixe, pendant un repas.
	ZYKADIA® [103]	PR SP	➤ Ne pas ouvrir ou mâcher les gélules. ➤ En cas d'oubli d'une dose, prendre la dose si le retard date de moins de 12h.
	Gélules à 150 mg		➤ En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, attendre la prise suivante. ➤ Risque d'hépatotoxicité, de toxicité rénale, de pneumopathie interstitielle, d'anémie, de troubles de la vision et de troubles digestifs. ➤ Surveillance de la glycémie (risque d'hyperglycémie) surtout chez les patients diabétiques. ➤ Éviter la consommation de pamplemousse, de millepertuis, de boldo, de passiflore et de fucus.

Tableau 18 : Les ITK indiqués dans le CBNPC, disponibles ville. PH : Prescription Hospitalière ; PR : Prescription Restreinte à certains spécialistes ; SP : médicament nécessitant une Surveillance Particulière pendant le traitement. [90]

Le *tableau 18* présente les différents ITK indiqués dans le CBNPC avec leurs conditions de prescription, leurs modalités d'administration et de conservation, leurs événements indésirables et les populations nécessitant une surveillance particulière, et leurs interactions alimentaires à prendre en compte [90].

Le Brigatinib, en comparaison aux autres ITK indiqués dans le CBNPC, est le seul ITK ne nécessitant, en aucun cas, de prise supplémentaire en cas d'oubli ou de vomissements après la prise. La consommation de pamplemousse et de millepertuis est à éviter avec la plupart des ITK.

## V. DISCUSSION

Le Brigatinib a été approuvé par la FDA en avril 2017 dans le traitement du CBNPC. Il a été reconnu comme un puissant ITK de l'ALK pouvant surmonter la résistance de divers autres ITK de l'ALK (Crizotinib, Céritinib et Alectinib). Le Brigatinib est actif là où les autres ITK sont inefficaces (en particulier dans le réarrangement du gène ALK). Le Brigatinib est un ITK possédant plusieurs cibles : l'ALK, le ROS1, le IGF-1R et l'EGFR. Le Brigatinib possède moins d'effets indésirables mineurs, qui seront facilement pris en charge (modification de la dose, soins de soutien, ...). [72, 86]

Le Brigatinib présente une puissante activité contre les variations mutagènes de l'ALK et pourrait être utilisé dans tous les cas de résistance, là où tous les autres ITK de l'ALK sont inefficaces. Le Brigatinib inhibe l'ALK avec une puissance 12 fois plus importante que le Crizotinib. [72, 86]

La puissance du Brigatinib est définie par la présence de différents groupements dans sa structure chimique, lui conférant certaines propriétés : une solubilité accrue dans les fluides, une diminution de la lipophilie et une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques.

Le groupement d'oxyde de diméthylphosphine (DMPO) du Brigatinib est un accepteur de liaison hydrogène, lui conférant la propriété hydrophile. Il interagit avec différents éléments, dont la fraction aniline lié au carbone 4 du centre pyrimidine pour former une liaison intramoléculaire.

Le groupement DMPO et les différentes chaînes d'amines confèrent au Brigatinib une puissance cellulaire supérieure à ses analogues. La fraction pipéridine – pipérazine de méthyl confère au Brigatinib une solubilité prolongée. Le centre pyrimidine permet la liaison au site de l'adénosine. Différentes interactions complémentaires sont possibles par la présence de la fraction pipéridine – pipérazine de méthyl, de la fraction méthoxylaniline et de l'atome de chlore.

Ces différents éléments sont responsables de la supériorité d'action du Brigatinib contre l'ALK et son profil de sélectivité sur l'ALK est uniquement dû à la fraction DMPO. Les différents groupements présents dans la structure chimique du Brigatinib engendrent différentes interactions. La fraction DMPO facilite les interactions intramoléculaires engendrant l'adaptation de la structure en « U » du Brigatinib par liaison hydrogène, permettant la fixation du Brigatinib au site de fixation ATP de l'ALK.

Le Crizotinib a été le premier ITK approuvé par la FDA et considéré comme un traitement de référence de première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, avec réarrangement du gène ALK et naïfs d'ITK. Le Crizotinib montre une efficacité supérieure par rapport à une chimiothérapie avec un sel de platine. [59]

Le Crizotinib fut suivi des ITK de deuxième génération, l'Alectinib et le Céritinib. L'essai ALEX de phase 3, comparant l'Alectinib au Crizotinib, démontrait de bons résultats en termes de survie sans progression et de taux de réponse objective, mais aussi une activité marquée dans le SNC [57]. L'essai ASCEND-4 de phase 3 quant à lui, comparant le Céritinib à la chimiothérapie à base de sels de platine, démontrait une amélioration de la survie [60].

Malgré ces nouvelles thérapies, la maladie progressait chez les patients sous ITK de l'ALK, avec une rechute le plus souvent au niveau cérébral. Les réarrangements du gène ALK sont le principal mécanisme de résistance aux ITK de l'ALK. L'Alectinib et le Céritinib étaient considérés comme des alternatives thérapeutiques en cas de résistance au Crizotinib. [86]

Les mutations de résistance secondaire à l'ALK sont le mécanisme principal identifié comme résistance aux ITK de l'ALK. Le risque de développer des mutations de résistance à l'ALK augmente avec les générations d'ITK de l'ALK. Certaines mutations sont plus fréquentes avec les ITK de deuxième génération.

Chaque ITK de l'ALK possède son propre spectre d'activité face aux mutations de l'ALK. Des ITK de l'ALK de nouvelle génération ont vu le jour, le Brigatinib [104] et le Lorlatinib [105]. Ils possèdent un spectre d'activité plus large face aux mutations de l'ALK et représentent une thérapie supplémentaire en cas de résistances aux ITK de l'ALK. Le Brigatinib possède une couverture de mutation plus large que celle du Céritinib et de l'Alectinib.

L'essai de phase 1/2 montre un taux de réponse objective le plus élevé dans le groupe de patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement du gène ALK et prétraités au Crizotinib. Le but de l'essai de phase 1/2, était d'établir l'innocuité et de déterminer l'efficacité du Brigatinib dans le CBNPC avec réarrangement du gène ALK et résistant au Crizotinib. La partie 1 de cet essai était une phase d'escalade de dose (Brigatinib par voie orale à des doses quotidiennes totales de 30 mg à 300 mg), ayant pour but de déterminer la dose de Brigatinib à administrer pour la phase 2. La dose de 180 mg une fois par jour fut retenue.

La partie 2 de cet essai évaluait le Brigatinib suivant trois schémas posologiques : 90 mg une fois par jour, 180 mg une fois par jour et 180 mg une fois par jour avec une phase d'introduction à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours.

Cette partie 2 comprenait des patients atteints :

- Soit d'un CBNPC avec un réarrangement du gène ALK, résistant au Crizotinib ou naïf de tout ITK de l'ALK, avec un groupe présentant des métastases cérébrales mesurables et actives ayant été traité ou non par Crizotinib.
- Soit d'un CBNPC avec mutation EGFR T790m, résistant à un ITK de l'EGFR.
- Soit d'un cancer, sauf les leucémies, avec un réarrangement du gène ALK ou une autre mutation cible du Brigatinib.

La partie 2 de l'essai a permis de déterminer la proportion de patients ayant eu une réponse objective au traitement. L'innocuité et l'activité du Brigatinib ont été analysées dans les 2 phases. [86, 106]

Suite à l'essai de phase 1/2, la dose de 180 mg une fois par jour avec une phase d'introduction de 7 jours à 90 mg une fois par jour, fut retenue. Le Brigatinib a montré une activité clinique prometteuse et un profil d'innocuité acceptable chez les patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement de l'ALK et traités ou non par le Crizotinib.

L'essai ALTA de phase 2 a comparé l'utilisation du Brigatinib à deux doses différentes (90 mg une fois par jour et 180 mg une fois par jour avec une phase d'introduction de 7 jours à 90 mg une fois par jour), dans le CBNPC avec réarrangement du gène ALK et résistant au Crizotinib, afin de déterminer l'innocuité et l'efficacité de ces deux posologies évaluées dans la partie 2 de l'essai de phase 1/2 [86]. Le taux de réponse et la survie sans progression étaient plus élevés dans le Bras de Brigatinib à 180 mg une fois par jour avec une phase d'introduction de 7 jours à 90 mg une fois par jour. Les résultats obtenus confirment ceux obtenus dans l'essai de phase 1/2. [64]

L'apparition précoce d'événements indésirables pulmonaires conduit à une diminution de la posologie de Brigatinib. On a constaté que l'apparition de cet événement indésirable pulmonaire précoce, se produit à une dose de 90 mg une fois par jour. Cet événement n'a pas été rencontré après l'escalade de dose à 180 mg une fois par jour dans le Bras B. De ce fait, l'efficacité du Brigatinib à 180 mg une fois par jour avec une phase d'introduction à 90 mg par jour, ne fut pas associée à un risque accru supplémentaire d'événements indésirables pulmonaires précoces, comparé au groupe sous 90 mg de Brigatinib par jour.

L'essai ALTA de phase 2 a permis de confirmer l'efficacité et l'innocuité du Brigatinib à la dose de 180 mg une fois par jour avec une phase d'introduction à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours.

Les résultats de l'essai de phase 1/2 et de l'essai ALTA de phase 2 ont permis de considérer le Brigatinib comme une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec un réarrangement du gène ALK. Suite à l'essai de phase 1/2 et l'essai ALTA de phase 2, la FDA a accordé une autorisation accélérée pour l'utilisation du Brigatinib dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, ALK – Positif et résistant au Crizotinib [104].

Le Brigatinib est indiqué dans le traitement du CBNPC avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK et prétraité par Crizotinib, et la dose de Brigatinib retenue est de 180 mg une fois par jour avec une phase d'introduction de 7 jours à 90 mg une fois par jour pour limiter le risque d'événements indésirables pulmonaires précoces [83].

L'essai ALTA-1L compare l'efficacité et l'innocuité du Brigatinib à celle du Crizotinib, chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, avec réarrangement du gène ALK et naïfs d'ITK de l'ALK [61].

L'essai montre une survie sans progression et une réponse objective plus élevées chez les patients traités par Brigatinib comparativement à ceux qui reçoivent le Crizotinib. Et on constate, que le taux de réponse objective intracrânienne du Brigatinib est largement plus élevé que celui du Crizotinib. [61]

L'essai ALTA-1L démontre une efficacité supérieure contre les maladies systémiques et intracrâniennes. On constate que le Brigatinib possède un risque de progression de la maladie ou de décès inférieur au Crizotinib, et plus particulièrement chez les patients ayant des métastases cérébrales avant l'initiation du traitement. On constate une apparition plus précoce de la progression des métastases cérébrales chez les patients recevant le Crizotinib, en conséquence de sa mauvaise diffusion dans le SNC contrairement au Brigatinib et aux autres ITK de l'ALK de deuxième génération. Les profils d'innocuité du Brigatinib et du Crizotinib étaient similaires à ceux des essais précédents. [61]

Les alternatives thérapeutiques dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK, et n'ayant jamais reçu d'ITK de l'ALK antérieurement, sont représentées par le Crizotinib, l'Alectinib et le Céritinib. L'essai ALTA-1L apporte des résultats similaires aux résultats de l'essai ALEX de phase 3, comparant l'Alectinib au Crizotinib [57].

L'essai ALTA-1L de phase 3 a permis de démontrer une survie sans progression plus longue chez les patients traités par Brigatinib que ceux traités par Crizotinib. A la suite de cet essai, le Brigatinib obtient l'indication en monothérapie, dans le traitement des patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement du gène ALK et naïfs d'ITK de l'ALK. Un suivi plus poussé permettrait de cerner, plus en détail, le rôle du Brigatinib par rapport aux autres ITK de l'ALK.

Le Brigatinib montre une activité prometteuse pour l'ensemble du corps, mais aussi au niveau intracrânien. L'essai de phase 1/2 et ALTA de phase 2 montrent une amélioration du taux de réponse objective intracrânienne, mais aussi de la survie sans progression intracrânienne, chez les patients résistant au Crizotinib, mais aussi de l'efficacité du Brigatinib à la dose de 180 mg une fois par jour. L'essai ALTA de phase 2 montre aussi un taux de réponse objective dans le SNC supérieur à d'autres ITK de l'ALK de deuxième génération. Ces résultats confirment le rôle du Brigatinib dans la stratégie thérapeutique après échec du Crizotinib, et plus particulièrement en cas de métastases cérébrales. [85]

Les objectifs thérapeutiques dans le CBNPC ALK – Positif doivent inclure l'atteinte et le maintien du contrôle de la maladie, sans compromettre la qualité de vie à long terme. De ce fait, les ITK de l'ALK doivent être efficaces à long terme, tant au niveau systémique qu'au niveau cérébral, et avoir un profil d'innocuité et de tolérance à long terme. [85]

L'essai de phase 1/2 et ALTA de phase 2 autorisaient les patients atteints d'une maladie asymptomatique du SNC et d'un Score de Performance ECOG de 2 ou moins. Il serait nécessaire d'envisager des études concernant l'efficacité du Brigatinib dans l'ensemble des manifestations de la maladie du SNC chez les patients atteints d'un CBNPC.

Les essais concernant l'utilisation du Brigatinib dans le CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK et après un traitement anticancéreux sont en cours. Un essai concerne l'utilisation du Brigatinib chez des patients dont la maladie a progressé après un traitement par anticancéreux, y compris les ITK de l'ALK de nouvelle génération, qui évalue l'efficacité et le profil d'innocuité du Brigatinib chez ces patients. L'autre essai concerne l'utilisation du Brigatinib chez des patients dont la maladie a progressé sous Alectinib ou Cérutinib, il évalue l'efficacité du Brigatinib chez ces patients. Les résultats de ces essais permettront de déterminer le rôle potentiel du Brigatinib chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK, et dont la maladie a progressé sous inhibiteurs de l'ALK autre que le Crizotinib.

Un essai va comparer la survie sans progression et le retentissement sur la vie quotidienne et donc la qualité de vie, de différents ITK de l'ALK autre que le Crizotinib, chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique avec réarrangement de l'ALK. Cet essai va comparer l'efficacité du Brigatinib à d'autres ITK de l'ALK approuvés par la FDA.

L'essai ALTA-3 de phase 3 va comparer l'efficacité du Brigatinib à celle de l'Alectinib, chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK et ayant progressé sous Crizotinib. Cet essai permettra de déterminer lequel des deux est le traitement le plus optimal pour la prise en charge après progression sous Crizotinib.

D'autres essais associant le Brigatinib sont en cours et permettront de déterminer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'association dans le traitement du CBNPC.

Un essai préliminaire de phase 1 va évaluer l'association du Brigatinib à une thérapie consolidatrice locale (comme la radiothérapie et/ou la chirurgie). L'investigateur émet l'hypothèse que l'association peut améliorer la prise en charge par un blocage de certaines enzymes nécessaires à la croissance cellulaire tumorale par le Brigatinib et la destruction des cellules tumorales restantes par la thérapie consolidatrice locale.

Un essai de phase 1 va évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'association du Brigatinib au Binimetinib dans le CBNPC localement avancé ou métastatique avec réarrangement de l'ALK ou de ROS1.

Un dernier essai a vu le jour, associant le Brigatinib à un anticorps anti-VEGF, le Bévacicumab, dans le CBNPC localement avancé, métastatique ou récidivant, avec réarrangement de l'ALK. Cet essai va déterminer la dose optimale de Brigatinib à administrer et la dose maximale tolérée, et évaluer la toxicité et la tolérance de l'association.

Ces différents essais permettront de déterminer le rôle optimal du Brigatinib dans la prise en charge du CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement de l'ALK. Les différents essais concernant l'association du Brigatinib à d'autres thérapies, pourront peut-être améliorer la prise en charge du CBNPC.

Le Brigatinib est actif contre la mutation de résistance EGFR T790m. L'association du Brigatinib à un anticorps monoclonal anti-EFGR, le Cétuximab, pour le CBNPC avec mutation EGFR, résistant à l'Osimertinib, semble être efficace pour traiter les cas de résistance. L'association du Brigatinib au Cétuximab a été utilisée chez les souris atteintes de CBNPC avec mutation de l'EGFR, et montre des résultats satisfaisants. [107]

## CONCLUSION

---

Au cours de ces dernières années, des avancées thérapeutiques majeures dans la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC ALK – Positif ont été observées. Cependant, la maladie progresse inévitablement chez ces patients, tout particulièrement au niveau du SNC, et acquiert des résistances en particulier lors de l'administration des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase, notamment au Crizotinib.

Parmi les ITK, plusieurs inhibiteurs de l'ALK de nouvelles générations ont été développés pour surmonter les différents mécanismes de résistance qui apparaissent au cours de leur administration. Ces différents inhibiteurs ont montré des avantages cliniques dans le CBNPC résistant au Crizotinib, mais aussi une activité dans les métastases cérébrales.

Le Brigatinib est un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase de l'ALK ayant une forte activité contre l'ALK et plusieurs autres cibles. Il s'avère efficace dans le traitement du CBNPC ALK – Positif, mais aussi en cas de résistance à d'autres ITK de l'ALK. Il présente non seulement une activité dans le CBNPC ALK - Positif, mais aussi permet une nette amélioration des résultats intracrâniens chez ces mêmes patients présentant des métastases cérébrales.

La puissance du Brigatinib est générée par la présence de diverses fonctions dans sa structure chimique, lui conférant certaines propriétés. Le groupement oxyde de diméthylphosphine est responsable de propriétés hydrophiles du Brigatinib. Il engendre aussi diverses interactions dont une interaction intramoléculaire permettant l'adaptation de la structure du Brigatinib en « U » pour faciliter son interaction au site ATP de l'ALK. Le groupement oxyde de diméthylphosphine est responsable du profil de sélectivité du Brigatinib sur l'ALK. La structure chimique du Brigatinib lui confère une activité supérieure à ses analogues. Le Brigatinib est un puissant anticancéreux dû à sa structure chimique.

Des événements indésirables pulmonaires sont survenus chez certains patients, mettant en jeu leur pronostic vital. D'autres essais devraient être initiés pour identifier les patients capables de surmonter cet événement indésirable, et ainsi améliorer son spectre de sécurité.

Les études cliniques de Phase 1/2 et d'ALTA, ont démontré des réponses substantielles et durables, après une progression de la maladie sous Crizotinib. Ces différentes études nous montrent aussi une efficacité optimale à la posologie de 180 mg par jour (avec une phase d'introduction à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours). Son profil d'innocuité est acceptable, mais il existe une toxicité pulmonaire assez précoce, incitant à poursuivre une posologie de 180 mg par jour.

Ces différentes études permettent de dire que le Brigatinib est une excellente molécule dans la stratégie thérapeutique après l'échec du Crizotinib dans le CBNPC ALK – Positif et en particulier en cas de métastases cérébrales. Ce qui a conduit à son approbation par la FDA dans cette indication. La FDA considère le Brigatinib comme une thérapie révolutionnaire, et reçoit la désignation de médicament orphelin dans le traitement des CBNPC ALK – Positif, ROS1– Positif et EGFR – Positif.

L'essai ALTA-1L de phase 3 a permis d'apporter davantage de données sur la place du Brigatinib dans la thérapie séquentielle comme traitement de première ligne. L'essai de phase 2, en cours, pourra apporter davantage de données dans la thérapie séquentielle, comme traitement de deuxième intention après un inhibiteur de deuxième génération de l'ALK.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement de l'ALK pourra être modifiée en cas d'amélioration du bénéfice avec le Brigatinib par rapport au Crizotinib. Des essais comparant le Brigatinib à un autre ITK de l'ALK (Alectinib ou Cécitinib) pourraient confirmer ou infirmer la place du Brigatinib dans la stratégie thérapeutique, surtout en première ligne.

L'objectif aujourd'hui est de déterminer l'ITK de l'ALK permettant une prise en charge optimale, tout en gardant l'alternative du Crizotinib en traitement de première ligne chez certains patients. L'identification des différents mécanismes moléculaires de résistance aura aussi un impact dans la prise en charge de ces patients, avec une utilisation optimale des différentes générations d'ITK de l'ALK selon la mutation de résistance de l'ALK. Le choix d'un ITK de l'ALK en fonction des mutations de résistance de l'ALK serait en faveur du Brigatinib, qui possède un large spectre d'action sur les mutations de résistance.

Le traitement anticancéreux orale à domicile est devenu une priorité après la mise en place du premier plan cancer en 2003. L'apparition des plans cancers ultérieurs mettent un point sur la prévention des effets indésirables liés aux anticancéreux. Ceci nécessite un accompagnement pluridisciplinaire du patient, et de ce fait, un lien hôpital/ville renforcé.

L'émergence de nouvelles formes galéniques et l'essor des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase ont engendré une importante progression des traitements à domicile par voie orale. La disponibilité des anticancéreux en officine donne la possibilité de suivre un traitement à domicile, et de ce fait de poursuivre l'activité professionnelle pour certains patients, de maintenir à domicile des personnes âgées ou en fin de vie.

Les anticancéreux oraux disponibles en ville améliorent la qualité de vie des patients, en facilitant l'accès à la dispensation et l'administration, ce qui génère moins d'anxiété pour le patient et ses proches.

Les anticancéreux oraux sont exempts des risques liés à l'abord veineux, mais partagent les mêmes toxicités que la voie parentérale. De ce fait, il est important de prévenir et de surveiller les effets indésirables, d'identifier d'éventuelles interactions médicamenteuses (automédication) et de suivre la qualité de l'observance du patient au traitement.

Les nouveaux ITK de l'ALK auront un rôle prédominant dans la prise en charge des CBNPC avec réarrangement de l'ALK et surtout en cas de mutation de résistance d'ALK. De nouveaux essais sur les ITK de l'ALK de nouvelle génération pourraient engendrer la modification de la stratégie thérapeutique, et de ce fait remplacer les ITK de l'ALK de génération antérieure.

Les essais de ces dernières années permettront de déterminer le rôle du Brigatinib, que ce soit après une autre thérapie ou en association à une autre thérapie, dans le CBNPC avec réarrangement du gène ALK. Seul l'avenir pourra nous le dire.

# ANNEXES

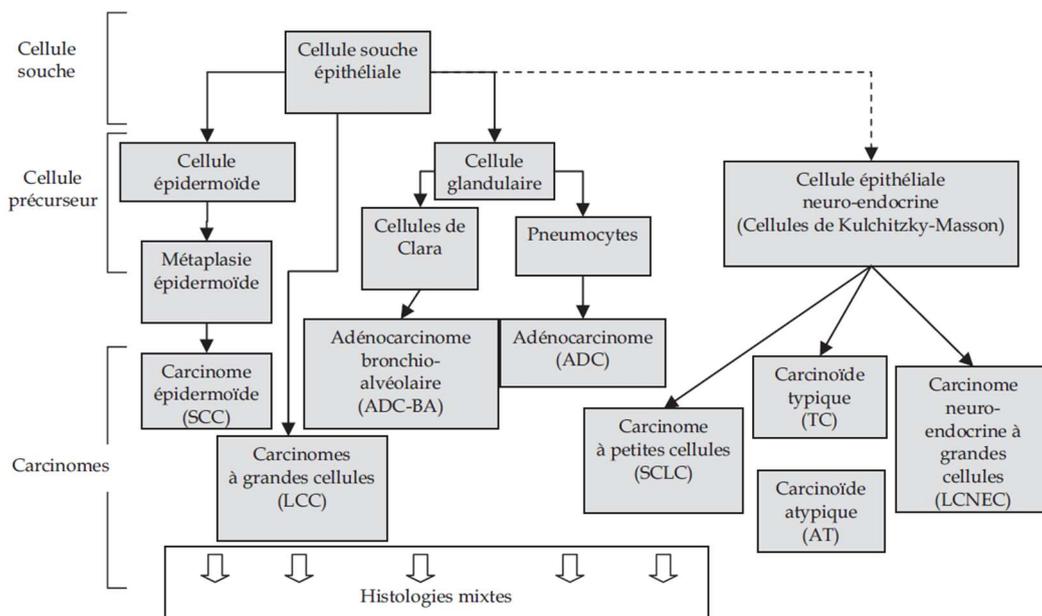
## Annexe 1 : Classification TNM 2016 des tumeurs pulmonaires [5].

<b>T – Tumeur</b>	<b>TX</b>	Tumeur primitive non connue ou tumeur démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.
	<b>T0</b>	Pas d'évidence de tumeur primitive.
	<b>Tis</b>	Carcinome <i>in situ</i> .
	<b>T1</b>	Tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que les bronches lobaires (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	<b>T1a (mi)</b>	Adénocarcinome minimalement invasif
	<b>T1a</b>	Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
	<b>T1b</b>	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
	<b>T1c</b>	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
	<b>T2</b>	Tumeur entre 3 et 5 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte de la bronche souche sans envahissement de la carène ;</li> <li>- Invasion de la plèvre viscérale ;</li> <li>- Présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare.</li> </ul>
	<b>T2a</b>	Tumeur > 3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension
<b>T2b</b>	Tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension	
<b>T3</b>	Tumeur entre 5 et 7 cm dans sa plus grande dimension ou associée à un nodule tumoral distinct situé dans le même lobe ou ayant des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte de la paroi thoracique, incluant les tumeurs du sommet ;</li> <li>- Atteinte du nerf phrénique ;</li> <li>- Atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde ;</li> <li>- Nodules tumoraux dans le même lobe.</li> </ul>	
<b>T4</b>	Tumeur de plus de 7 cm dans sa plus grande dimension ou associée à un nodule tumoral dans un autre lobe du poumon atteint, ou envahissant l'une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, diaphragme, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébraux, carène ou nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.	
<b>N – Adénopathies</b>	<b>NX</b>	Les ganglions ne peuvent pas être évalués
	<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale
	<b>N1</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péri-bronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct
	<b>N2</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carénaux
	<b>N3</b>	Métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sus claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux
<b>Métastases</b>	<b>MX</b>	Les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées
	<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
	<b>M1</b>	Métastase à distance
	<b>M1a</b>	Nodule tumoral distinct dans le poumon controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin
	<b>M1b</b>	Une seule métastase à distance dans un seul site
<b>M1c</b>	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints	

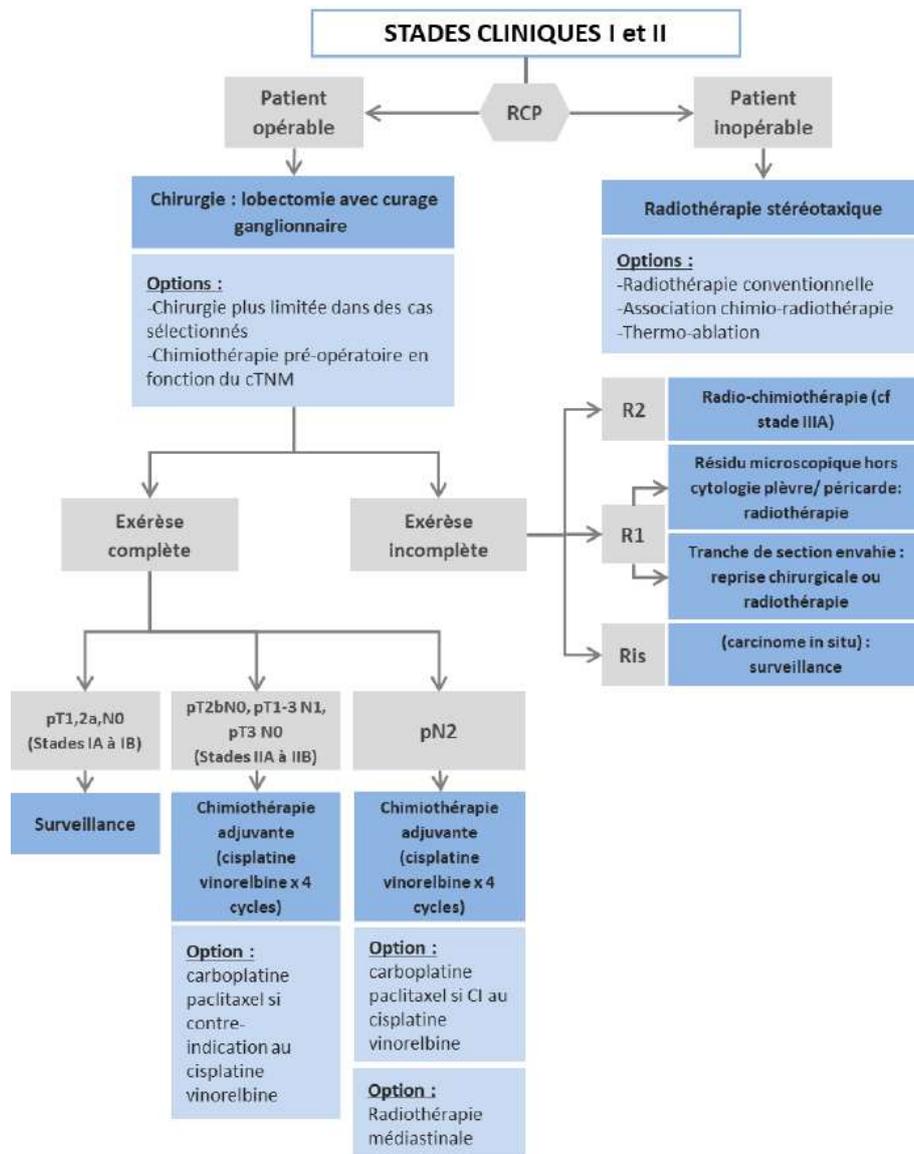
**Annexe 2 : Score de performance *Performance Status (PS)* de l'OMS.**

Grade	Description
0	- Patient normal, pleinement actif avec activité physique intacte. Les efforts sont possibles sans limitation.
1	- Patient restreint dans les activités physiques fatigantes mais a une autonomie complète.
2	- Patient autonome mais se fatigue facilement. - Patient ayant la nécessité de se reposer (lit ou fauteuil) moins de la moitié du temps diurne.
3	- Patient dépendant mais peut se lever et réaliser le minimum pour ses soins personnels. - Patient ayant la nécessité de se reposer (lit ou fauteuil) plus de la moitié du temps diurne.
4	- Patient totalement dépendant, quasiment dans un état grabataire. - Patient totalement confiné au lit ou au fauteuil.

**Annexe 3 : Histo-pathogénèse des carcinomes broncho-pulmonaires [6].**



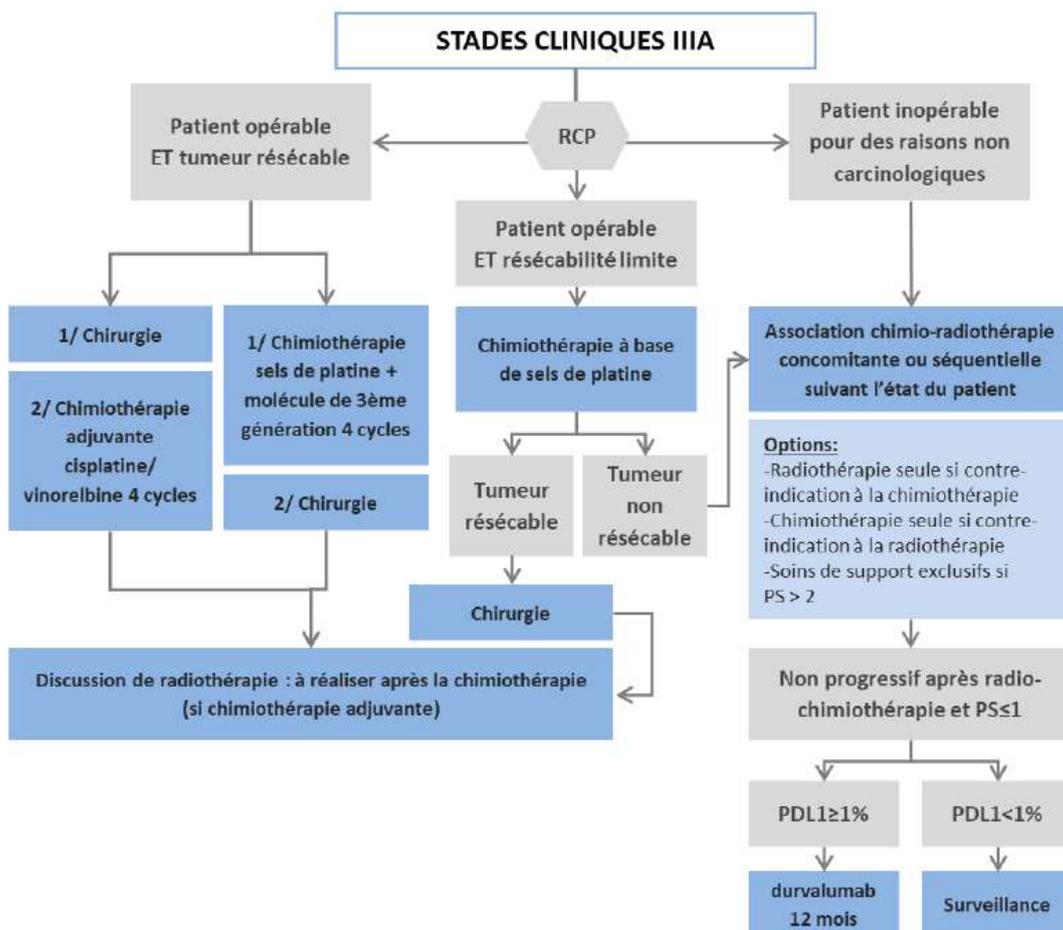
**Annexe 4 : Arbre décisionnel pour le CBNPC localisé (Stades I et II), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].**



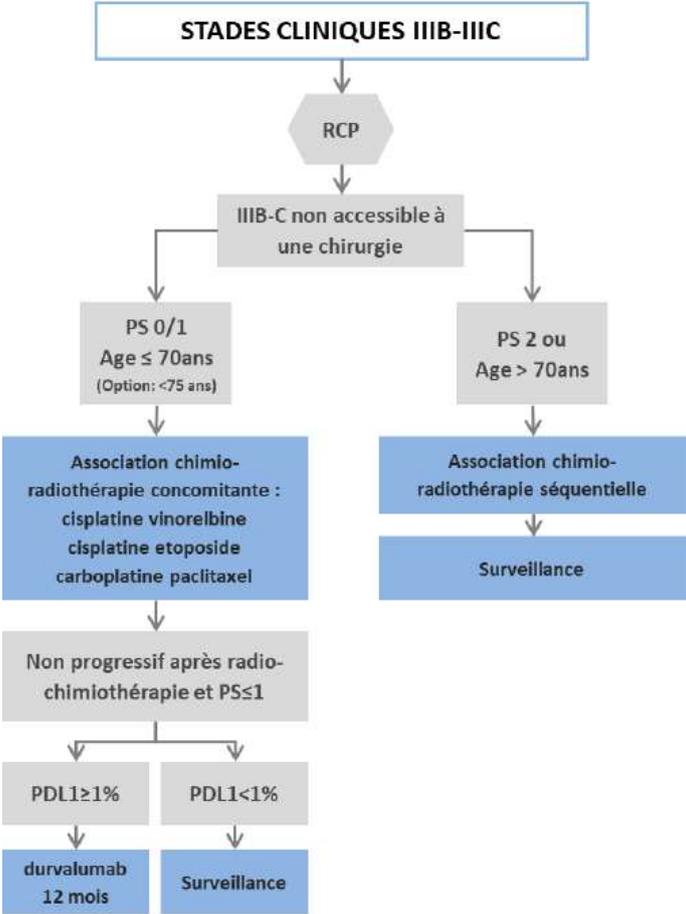
**Annexe 5 : Qualité de la résection définie par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire [38].**

Résection « R »	Définitions
R0	Marges vasculaires, bronchiques, périphérie des structures résectionnées en-bloc histologiquement saines
R1	Marges histologiquement non saines Cytologie d'un épanchement pleural ou péricardique positive
R2	Résidus tumoraux ou ganglionnaires macroscopiques laissés en place
Ri	Résection incertaine
Ri-is	Carcinome in situ sur la recoupe bronchique
Ri-cy	Cytologie du lavage pleural positive
Ri-Nx	Nombre insuffisant (>10) de ganglions examinés
Ri-Nec	Envahissement ganglionnaire avec rupture capsulaire
Ri-Nd	Envahissement ganglionnaire distaux (sites 2&9)

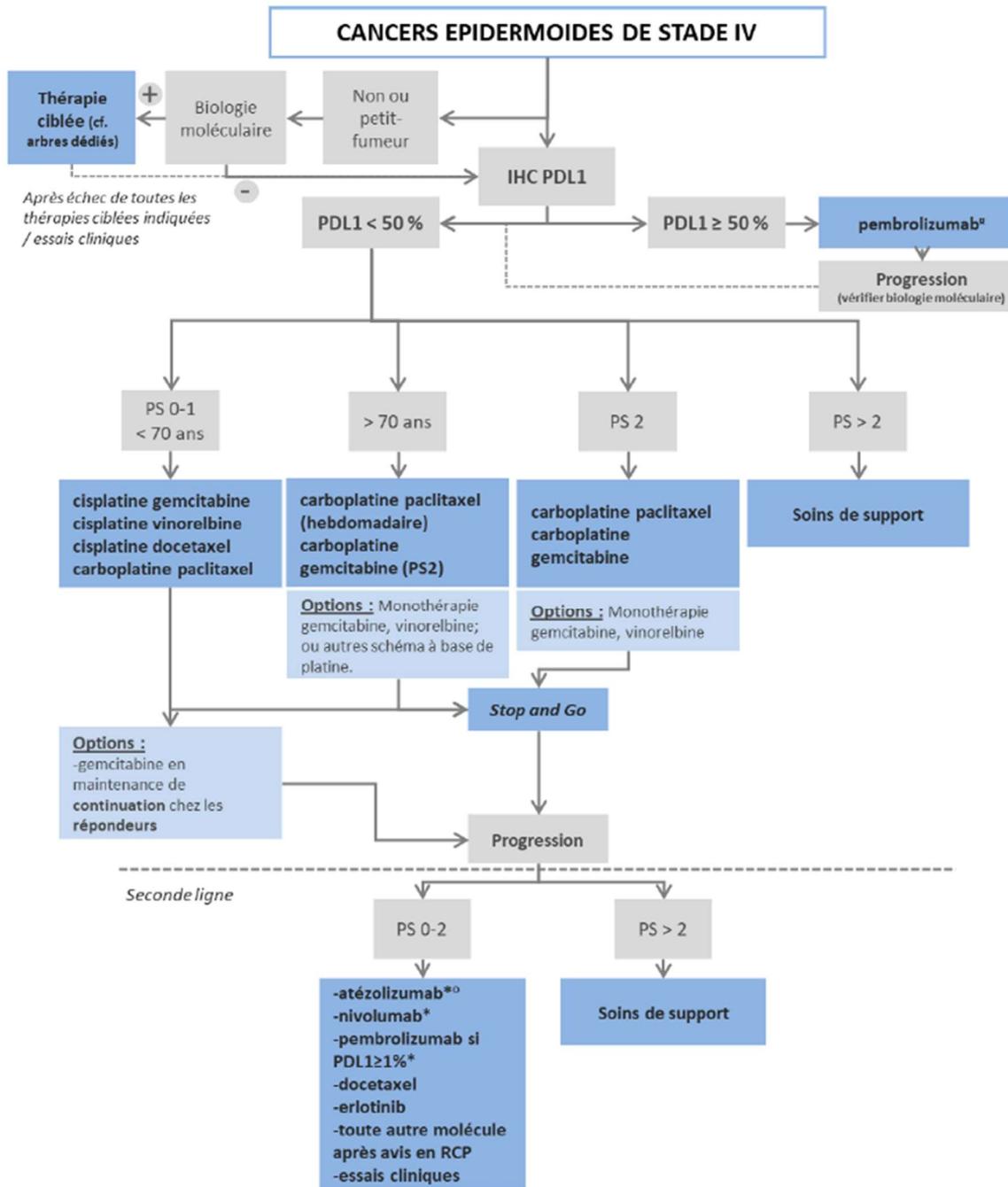
**Annexe 6 : Arbre décisionnel pour le CBNPC localement avancé (Stades III-A), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].**



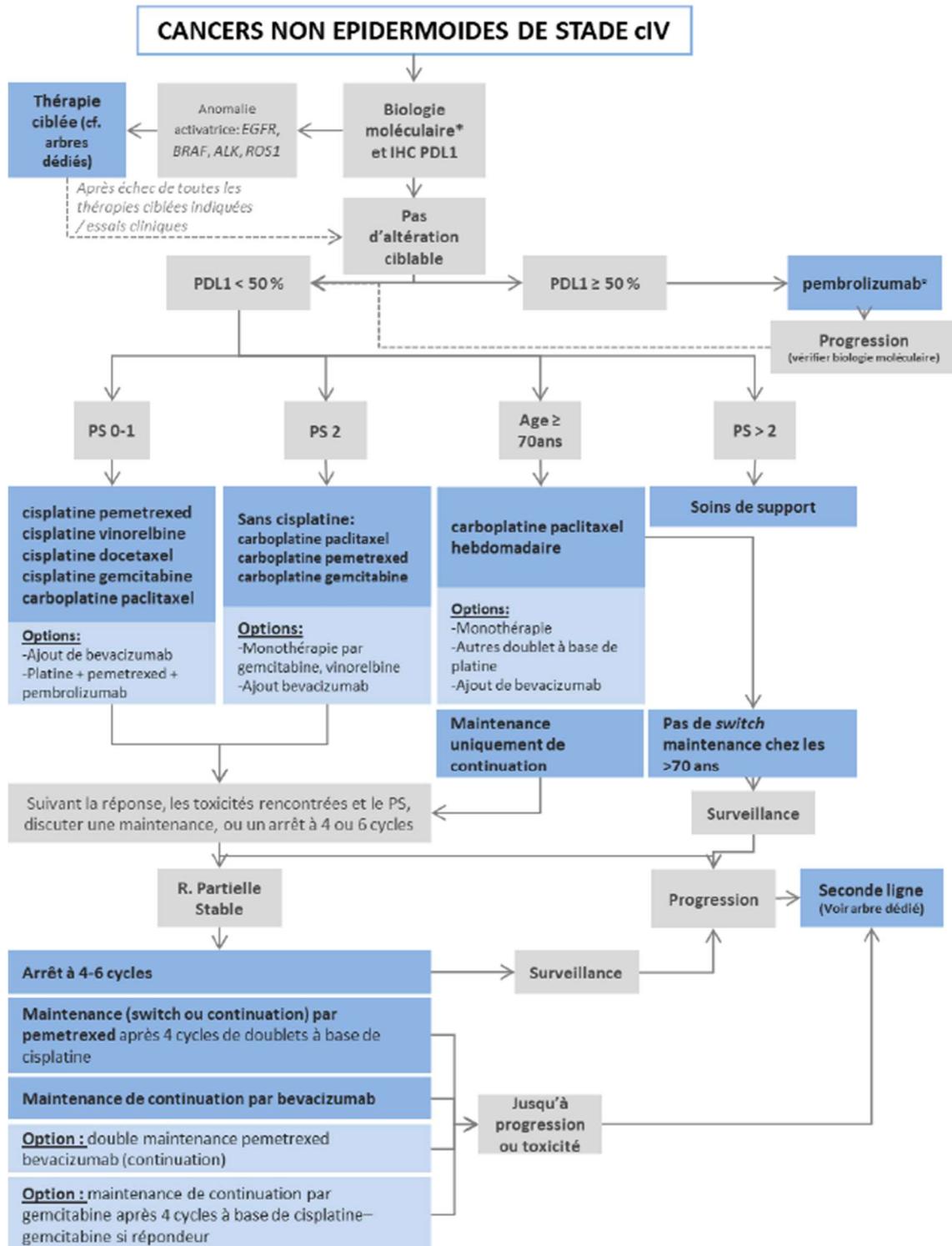
Annexe 7 : Arbre décisionnel pour le CBNPC localement avancé (Stades III-B et III-C), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].



**Annexe 8 : Arbre décisionnel pour le CBNPC épidermoïde, avancé ou métastatique (Stades IV épidermoïdes), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].**

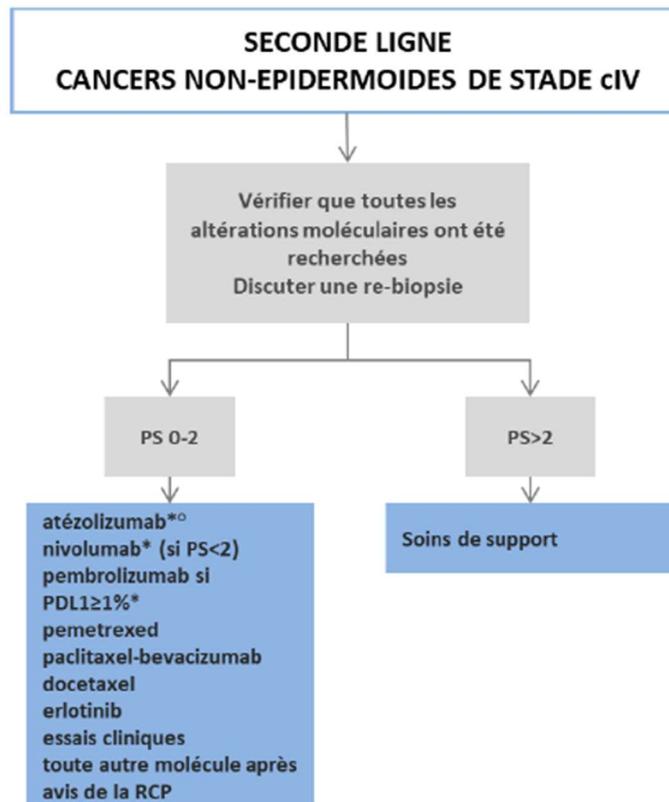


Annexe 9-1 : Arbre décisionnel pour le CBNPC non épidermoïde, avancé ou métastatique (Stades IV non épidermoïdes), traitement de première ligne, présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].



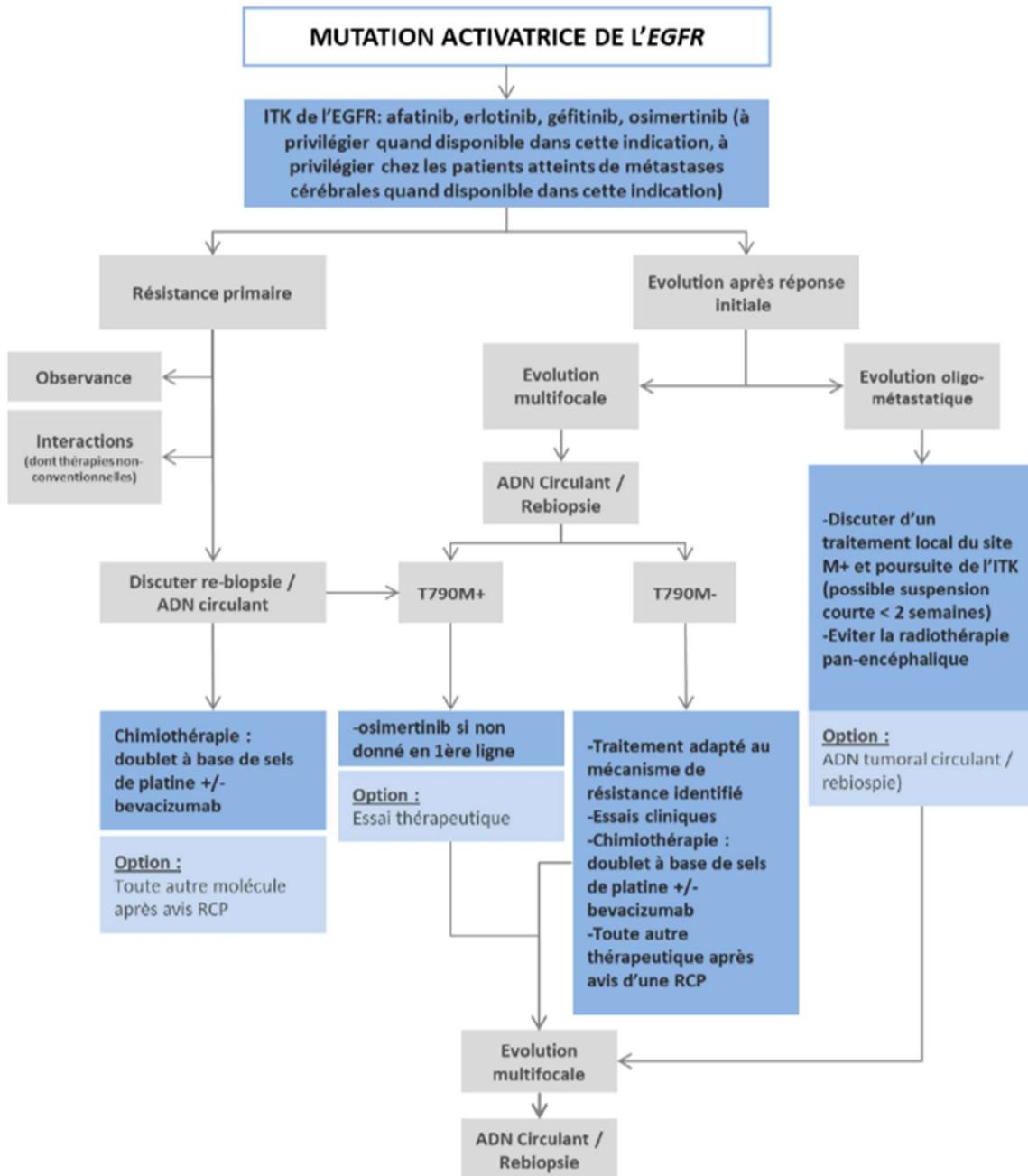
\*Sur échantillon tissulaire ou sur ADN circulant si échec / insuffisance - ✗ Hors PS>2, option pour les >70ans et PS2

Annexe 9-2 : Arbre décisionnel pour le CBNPC non épidermoïde, avancé ou métastatique (Stades IV non épidermoïdes), traitement de seconde ligne, présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].

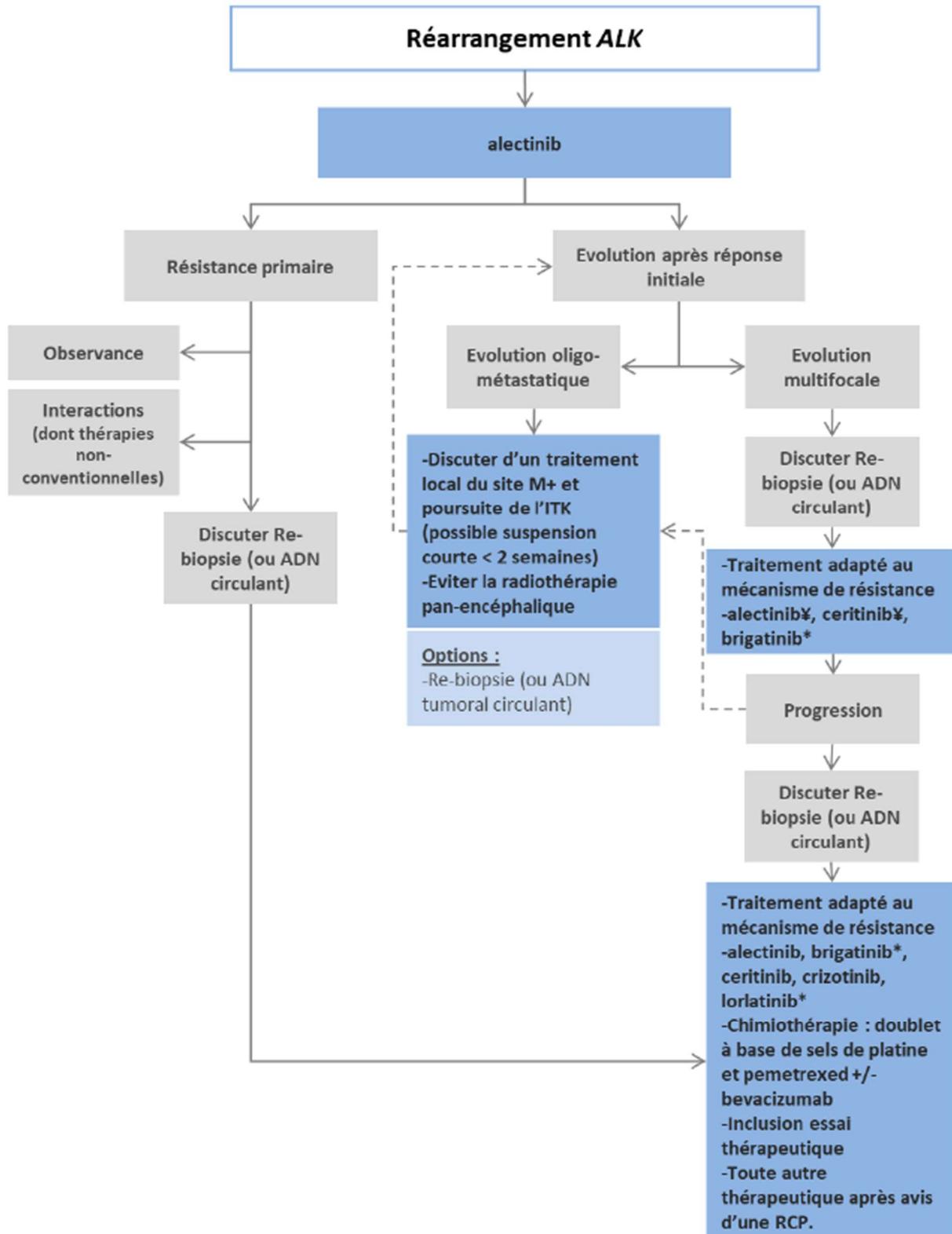


\*Si immunothérapie non utilisée en première ligne - \*Actuellement non disponible

Annexe 10 : Arbre décisionnel pour le CBNPC avancé ou métastatique avec mutation activatrice de l'EGFR (Stades IV – Mutation activatrice de l'EGFR), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].



Annexe 11 : Arbre décisionnel pour le CBNPC avancé ou métastatique avec réarrangement ALK (Stades IV – Réarrangement ALK), présenté par le Référentiel Auvergne Rhône-Alpes en oncologie sur le CBNPC [36].



‡ Si non utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne - \* Disponible en ATU à la date de rédaction de ce document

## Annexe 12 : Efficacité des ITK anti-ALK en fonction du statut de mutation de l'ALK [33].

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

**Annexe 13 : Critères d'évaluation de l'essai ALTA de phase 1/2, selon RECIST :**

<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Description</b>
<b>Dose recommandée de Brigatinib pour la phase 2 (RP2D)</b>	Dose maximale tolérée ou inférieure, correspondant à la dose limitant la toxicité.
<b>Taux de réponse objective (ORR)</b>	Proportion de participants ayant une réponse clinique complète ou partielle, après l'initiation du traitement.
<b>Réponse complète (CR)</b>	Disparition de toutes lésions extra-nodales et tous les ganglions lymphatiques pathologiques doivent avoir diminué de taille (axe court < 10 mm).
<b>Réponse partielle (PR)</b>	Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles (en prenant comme référence les diamètres de la ligne de base).
<b>Événement indésirables lié au traitement (TEAE)</b>	Événement indésirable survenant après l'administration du médicament étudié.
<b>Meilleure réponse globale</b>	Proportion de participants avec une réponse complète ou partielle atteinte, une maladie stable ou une maladie progressive.
<b>Durée de réponse</b>	Intervalle de temps entre le moment où les critères de mesures sont atteints pour la première fois jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'au décès.
<b>Survie sans progression (PFS)</b>	Intervalle de temps entre la date de la première dose du médicament à l'étude et la première date à laquelle la progression de la maladie est objectivement documentée (augmentation de la somme des diamètres les plus longs d'au moins 20%, augmentation absolue d'au moins 5 mm, ou le développement de nouvelle lésion), ou le décès du patient.
<b>Taux de réponse objective intracrânien</b>	Proportion de participants ayant une réponse complète ou une réponse partielle dans le SNC.
<b>Durée de réponse intracrânienne</b>	Intervalle de temps entre le moment où les critères de mesures sont atteints pour la première fois dans les métastases cérébrales jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'au décès.
<b>Survie sans progression intracrânienne</b>	Intervalle de temps entre la date de la première dose de médicament étudié et la première date à laquelle la maladie progresse dans le cerveau ou jusqu'au décès.

## Annexe 14 : Critères d'évaluation de l'essai ALTA-2 de phase 2, selon RECIST :

Critères d'évaluation	Description
<b>Taux de réponse objective confirmé (ORR)</b>	Proportion de participants ayant une réponse clinique complète ou partielle, après l'initiation du traitement.
<b>Réponse complète (CR)</b>	Disparition de toutes lésions extra-nodales et tous les ganglions lymphatiques pathologiques doivent avoir diminué de taille (axe court < 10 mm).
<b>Réponse partielle (PR)</b>	Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres les plus longs des lésions cibles (en prenant comme référence les diamètres de la ligne de base).
<b>Taux de réponse objective confirmé intracrânien (iORR)</b>	Proportion de participants ayant une réponse complète ou une réponse partielle dans le SNC.
<b>Survie sans progression intracrânienne chez les participants ayant des métastases cérébrales actives (iPFS)</b>	Intervalle de temps entre la date de la première dose du médicament à l'étude et la première date à laquelle la progression des métastases du SNC est augmentée d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles intracrâniennes du SNC, de l'apparition de nouvelles lésions dans le SNC, ou au décès du patient.
<b>Temps de réponse</b>	Intervalle de temps entre la date de la première dose du médicament à l'étude et l'observation initiale de la réponse complète ou partielle, chez les participants ayant une réponse confirmée.
<b>Durée de réponse</b>	Intervalle de temps entre le moment où les critères de mesures sont atteints pour la première fois jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'au décès.
<b>Durée de traitement</b>	Temps écoulé entre la première et la dernière dose du médicament à l'étude.
<b>Taux de contrôle de la maladie (DCR)</b>	Proportion de participants dont la réponse complète ou partielle est atteinte et confirmée ou qui ont obtenu une meilleure réponse globale en tant que maladie stable pendant 6 semaines ou plus après le lancement de l'étude.
<b>Survie sans progression (PFS)</b>	Intervalle de temps entre la date de la première dose du médicament à l'étude et la première date à laquelle la progression de la maladie est objectivement documentée (augmentation de la somme des diamètres les plus longs d'au moins 20%, augmentation absolue d'au moins 5 mm, ou le développement de nouvelle lésion), ou le décès du patient.
<b>Survie globale (OS)</b>	Intervalle de temps de date de la première dose du médicament à l'étude jusqu'au décès.
<b>Événement indésirables lié au traitement (TEAE)</b>	Événement indésirable survenant après l'administration du médicament étudié.

**Annexe 15 : Critères d'évaluation de l'essai ALTA-1L, selon RECIST :**

<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Description</b>
<b>Survie sans progression (PFS)</b>	Intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date à laquelle la progression de la maladie est objectivement documentée (augmentation de la somme des diamètres les plus longs d'au moins 20%, augmentation absolue d'au moins 5 mm, ou le développement de nouvelle lésion), ou le décès du patient.
<b>Taux de réponse objective (ORR)</b>	Proportion de participants ayant une réponse clinique complète ou partielle, après l'initiation du traitement.
<b>Taux de réponse objective intracrânien (iORR)</b>	Proportion de participants ayant une réponse complète ou une réponse partielle dans le SNC chez les participants ayant des métastases intracrâniennes du SNC initialement.
<b>Survie sans progression intracrânienne (iPFS)</b>	Intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date à laquelle la progression des métastases du SNC est augmentée d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles intracrâniennes du SNC, de l'apparition de nouvelles lésions dans le SNC, ou au décès du patient.
<b>Survie globale (OS)</b>	Intervalle de temps entre la randomisation et le décès.
<b>Durée de réponse</b>	Intervalle de temps entre le moment où les critères de mesures sont atteints pour la première fois jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'au décès.
<b>Temps de réponse</b>	Intervalle de temps entre la date de randomisation et l'observation initiale de la réponse complète ou partielle.
<b>Taux de contrôle de la maladie (DCR)</b>	Proportion de participants dont la réponse complète ou partielle est atteinte et confirmée ou qui ont obtenu une meilleure réponse globale en tant que maladie stable pendant 6 semaines ou plus après le lancement de l'étude.

## Annexe 16 : Événements indésirables identifiés dans l'essai ALTA-1L [61].

**Table 3. Adverse Events of Any Grade That Differed by More Than 5 Percentage Points in Frequency between Groups.**

Event	Brigatinib (N=136)		Crizotinib (N=137)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	132 (97)	83 (61)	137 (100)	76 (55)
Diarrhea	67 (49)	2 (1)	75 (55)	3 (2)
Increased blood creatine kinase level*	53 (39)	22 (16)	21 (15)	2 (1)
Nausea	36 (26)	2 (1)	77 (56)	4 (3)
Cough	34 (25)	0	22 (16)	0
Hypertension	31 (23)	13 (10)	10 (7)	4 (3)
Increased alanine aminotransferase level	26 (19)	2 (1)	44 (32)	13 (9)
Increased lipase level†	26 (19)	18 (13)	16 (12)	7 (5)
Vomiting	25 (18)	1 (1)	54 (39)	3 (2)
Constipation	20 (15)	0	57 (42)	1 (1)
Increased amylase level†	19 (14)	7 (5)	9 (7)	1 (1)
Pruritus	18 (13)	1 (1)	6 (4)	1 (1)
Rash	14 (10)	0	3 (2)	0
Decreased appetite	10 (7)	1 (1)	27 (20)	4 (3)
Dermatitis acneiform	9 (7)	0	2 (1)	0
Dyspepsia	8 (6)	0	18 (13)	0
Epistaxis	8 (6)	0	0	0
Bradycardia	7 (5)	1 (1)	17 (12)	0
Peripheral edema	6 (4)	1 (1)	53 (39)	1 (1)
Dysgeusia	6 (4)	0	26 (19)	0
Upper abdominal pain	6 (4)	1 (1)	18 (13)	2 (1)
Pain in extremity	6 (4)	0	17 (12)	1 (1)
Increased blood creatinine level	3 (2)	0	19 (14)	1 (1)
Neutropenia	2 (1)	0	12 (9)	6 (4)
Pleural effusion	2 (1)	1 (1)	9 (7)	2 (1)
Photopsia	1 (1)	0	28 (20)	1 (1)
Gastroesophageal reflux disease	1 (1)	0	12 (9)	0
Visual impairment	0	0	22 (16)	0
Deep-vein thrombosis	0	0	8 (6)	0

\* Myalgia was reported in 6% of patients in the brigatinib group and 4% of patients in the crizotinib group; musculoskeletal pain was reported in 4% and 6% of the patients, respectively. No myalgia or musculoskeletal pain of grade 3 or greater was reported in either group.

† No clinical cases of pancreatitis were reported in either group.

Annexe 17 : Recommandations d'adaptations de la posologie d'ALUNBRIG® en cas d'événements indésirables [83].

Effet indésirable	Sévérité*	Adaptation posologique
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si l'événement survient pendant les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par Alunbrig jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre au même palier de dose et ne pas augmenter à la dose de 180 mg une fois par jour.</li> <li>• Si la PID/pneumopathie inflammatoire survient après les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par Alunbrig jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre au même palier de dose.</li> <li>• Arrêt définitif du traitement par Alunbrig en cas de récurrence de PID/pneumopathie inflammatoire.</li> </ul>
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si la PID/pneumopathie inflammatoire survient pendant les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) et ne pas augmenter à la dose de 180 mg une fois par jour.</li> <li>• Si la PID/pneumopathie inflammatoire survient après les 7 premiers jours de traitement, suspendre le traitement par Alunbrig jusqu'à la récupération de l'état initial puis reprendre le traitement par Alunbrig au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> <li>• Arrêt définitif du traitement par Alunbrig en cas de récurrence de PID/pneumopathie inflammatoire.</li> </ul>
	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt définitif du traitement par Alunbrig.</li> </ul>
Hypertension	Hypertension de grade 3 (PAS $\geq$ 160 mmHg ou PAD $\geq$ 100 mmHg, intervention médicale indiquée, nécessitant plus d'un médicament antihypertenseur ou un traitement plus intensif que celui précédemment utilisé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade <math>\leq</math> 1 (PAS &lt; 140 mmHg et PAD &lt; 90 mmHg), puis repris à la même posologie.</li> <li>• En cas de récurrence de l'hypertension de grade 3, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade <math>\leq</math> 1, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>
	Hypertension de grade 4 (conséquences menaçant le pronostic vital, indication d'une intervention en urgence)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à récupération d'une hypertension de grade <math>\leq</math> 1 (PAS &lt; 140 mmHg et PAD &lt; 90 mmHg), puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> <li>• Arrêt définitif du traitement par Alunbrig en cas de récurrence de l'hypertension de grade 4,</li> </ul>

Effet indésirable	Sévérité*	Adaptation posologique
Bradycardie (FC inférieure à 60 bpm)	Bradycardie symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à récupération d'une bradycardie asymptomatique ou une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.</li> <li>Si un traitement concomitant pouvant entraîner une bradycardie est identifié et interrompu, ou si la posologie de ce traitement est ajustée, reprendre le traitement par Alunbrig à la même posologie dès la récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.</li> <li>Si aucun traitement concomitant pouvant entraîner une bradycardie n'est identifié, ou si ce traitement concomitant ne peut être interrompu ou ajusté, le traitement par Alunbrig doit être repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) dès la récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.</li> </ul>
	Bradycardie avec conséquences menaçant le pronostic vital, indication d'une intervention en urgence	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si un traitement concomitant pouvant entraîner cet événement est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, le traitement par Alunbrig doit être repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) dès la récupération d'une bradycardie asymptomatique ou d'une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus, avec une surveillance fréquente comme cliniquement indiqué.</li> <li>Arrêt définitif du traitement par Alunbrig, si aucun médicament concomitant pouvant entraîner cet événement n'est identifié.</li> <li>Arrêt définitif du traitement par par Alunbrig en cas de récurrence.</li> </ul>
Augmentation du taux de CPK	Augmentation de grade 3 du taux de CPK ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris à la même posologie.</li> <li>En cas de récurrence, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
	Augmentation de grade 4 du taux de CPK ( $> 10,0 \times \text{LSN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
Augmentation du taux de lipase ou d'amylase	Augmentation de grade 3 du taux de lipase ou d'amylase ( $> 2,0 \times \text{LSN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris à la même posologie</li> <li>En cas de récurrence le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>) ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>

Effet indésirable	Sévérité*	Adaptation posologique
	Augmentation de grade 4 du taux de lipase ou d'amylase ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1,5 \times \text{LSN}</math>), puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
Hépatotoxicité	Augmentation de grade $\geq 3$ ( $> 5,0 \times \text{LSN}$ ) de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) avec bilirubine $\leq 2 \times \text{LSN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales ou inférieures ou égales à <math>3 \times \text{LSN}</math>, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
	Augmentation de grade $\geq 2$ ( $> 3 \times \text{LSN}$ ) de l'ALAT ou de l'ASAT et de la bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$ en l'absence de cholestase ou d'hémolyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt définitif du traitement par Alunbrig</li> </ul>
Hyperglycémie	Grade 3 (supérieure à 250 mg/dL ou 13,9 mmol/L) ou supérieur	<ul style="list-style-type: none"> <li>En l'absence d'un contrôle glycémique adéquat avec une prise en charge médicale adaptée, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à obtention d'un contrôle glycémique satisfaisant. Dès obtention d'un équilibre glycémique satisfaisant, le traitement par Alunbrig peut être repris au palier de dose (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>
Troubles visuels	Grade 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération d'un grade 1 ou aux valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêt définitif du traitement par Alunbrig</li> </ul>
Autres effets indésirables	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris à la même posologie.</li> <li>En cas de récurrence, le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1).</li> <li>En cas de récurrence le traitement par Alunbrig doit être suspendu jusqu'à la récupération des valeurs initiales, puis repris au palier de dose inférieur (cf. tableau 1) ou arrêté définitivement.</li> </ul>

bpm = battements par minute ; CPK = créatine phosphokinase ; PAD = pression artérielle diastolique ; FC = fréquence cardiaque ; PAS = pression artérielle systolique ; LSN = limite supérieure de la normale

\*Grades établis selon les critères communs de terminologie des événements indésirables, établis par CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria) Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

**Annexe 18 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par ALUNBRIG® [83].**

Classe de système d'organe	Catégorie de fréquence	Effets indésirables† tous grades	Effets indésirables de grade 3 – 4
Infections et infestations	Très fréquent	Pneumonie <sup>a</sup> Infection des voies respiratoires supérieures	
	Fréquent		Pneumonie <sup>a</sup>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie Diminution des lymphocytes Augmentation du TCA Diminution des globules blancs Diminution des neutrophiles Diminution du taux de plaquettes	Diminution des lymphocytes
	Fréquent		Augmentation du TCA Anémie Diminution des neutrophiles
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hyperglycémie Hyperinsulinémie <sup>b</sup> Hypophosphatémie Diminution de l'appétit Hypokaliémie Hypomagnésémie Hyponatrémie Hypercalcémie	
	Fréquent		Hypophosphatémie Hyperglycémie Hyponatrémie Hypokaliémie Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie	
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée <sup>c</sup> Neuropathie périphérique <sup>d</sup> Sensations vertigineuses	
	Fréquent	Atteinte de la mémoire Dysgueusie	Neuropathie périphérique <sup>d</sup> Céphalée <sup>c</sup>
Affections oculaires	Très fréquent	Troubles visuels <sup>e</sup>	
	Fréquent		Troubles visuels <sup>e</sup>
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie <sup>f</sup> Allongement de l'intervalle QT à l'ECG Bradycardie <sup>g</sup> Palpitations	
	Peu fréquent		Allongement de l'intervalle QT à l'ECG
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux Dyspnée <sup>h</sup>	
	Fréquent	Pneumopathie inflammatoire <sup>i</sup>	Pneumopathie inflammatoire <sup>i</sup> Dyspnée <sup>h</sup>

Affections gastrointestinales	Très fréquent	Augmentation du taux de lipase Nausée Diarrhée <sup>j</sup> Augmentation du taux d'amylase Vomissements Constipation Douleurs abdominales <sup>k</sup> Sécheresse buccale Stomatite <sup>l</sup>	Augmentation du taux de lipase
	Fréquent	Dyspepsie Flatulences	Augmentation du taux d'amylase Douleurs abdominales <sup>k</sup>
	Peu fréquent	Pancréatite	Nausée Dyspepsie Pancréatite
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation de l'ASAT Augmentation de l'ALAT Augmentation du taux de phosphatase alcaline	
	Fréquent	Augmentation du taux de la lactate déshydrogénase sanguine Hyperbilirubinémie	Augmentation de l'ALAT Augmentation de l'ASAT Augmentation du taux de phosphatase alcaline Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée <sup>m</sup> Prurit	
	Fréquent	Sécheresse cutanée Réaction de photosensibilité	Eruption cutanée <sup>m</sup> Réaction de photosensibilité
	Peu fréquent		Sécheresse cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très fréquent	Augmentation du taux de la CPK sanguine Myalgie <sup>n</sup> Arthralgie Douleurs thoraciques musculosquelettiques	Augmentation du taux de la CPK sanguine
	Fréquent	Douleurs aux extrémités Rigidité musculosquelettique	Douleurs aux extrémités
	Peu fréquent		Myalgie <sup>n</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Augmentation de la créatinine sanguine	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue <sup>o</sup> Œdème <sup>p</sup> Fièvre	
	Fréquent	Douleurs Douleurs thoraciques non cardiaques Gêne thoracique	Fatigue <sup>o</sup>
	Peu fréquent		Douleurs thoraciques non cardiaques Fièvre
Investigations	Fréquent	Perte de poids	
	Peu fréquent		Perte de poids

<sup>a</sup> Inclut : pneumonie atypique, pneumonie, pneumonie d'inhalation, pneumonie à Pseudomonas, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire

<sup>b</sup> Grade non applicable

<sup>c</sup> Inclut : céphalée, céphalée d'origine sinusale, gêne au niveau de la tête, migraine, céphalée de tension

<sup>d</sup> Inclut : paresthésies, neuropathie sensorielle périphérique, dysesthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, névralgie, neuropathie périphérique, neurotoxicité, neuropathie motrice périphérique, polyneuropathie

<sup>e</sup> Inclut : perception visuelle de la profondeur altérée, asthénopie, cataracte, daltonisme acquis, diplopie, glaucome, augmentation de la pression intra-oculaire, œdème maculaire, photophobie, photopsie, œdème rétinien, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle, défaut du champ visuel, décollement du vitré, corps flottants vitréens, amaurose fugace

<sup>f</sup> Inclut : tachycardie sinusale, tachycardie

<sup>g</sup> Inclut : bradycardie, bradycardie sinusale

<sup>h</sup> Inclut : dyspnée, dyspnée d'effort

<sup>i</sup> Inclut : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire

<sup>j</sup> Inclut : diarrhée, diarrhée infectieuse

<sup>k</sup> Inclut : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, inconfort épigastrique

<sup>l</sup> Inclut : stomatite aphteuse, stomatite, ulcère aphteux, ulcération buccale, vésicules buccales

<sup>m</sup> Inclut : dermatite acnéiforme, érythème, éruption cutanée exfoliative, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papulaire, éruption cutanée papulaire, éruption cutanée pruritique, éruption cutanée pustulaire, dermatite, dermatite allergique, érythème généralisé, éruption cutanée folliculaire, urticaire

<sup>n</sup> Inclut : douleurs musculosquelettiques, myalgie, spasmes musculaires, rigidité musculaire, contractions musculaires, gêne musculosquelettique

<sup>o</sup> Inclut : asthénie, fatigue

<sup>p</sup> Inclut : œdème de la paupière, œdème de la face, œdème localisé, œdème périphérique, œdème périorbitaire, gonflement du visage, œdème généralisé, gonflement périphérique

<sup>†</sup> Les fréquences des effets indésirables associés à des modifications des paramètres biologiques et hématologiques ont été déterminées d'après la fréquence des anomalies biologiques par rapport à l'inclusion.

## Annexe 19 : Éléments informatifs concernant la délivrance d'un anticancéreux oral [88–90].

<b>Modalités de prises et d'administration</b>	Moment de prise du traitement.
	Nombre de prise quotidienne.
	Pendant ou en dehors des repas.
	Rythme de prise par cycle.
	Prise du comprimé : doit être avalé entier sans être écrasé, ni mâcher, ni coupé ; ou possibilité de le dissoudre dans un verre d'eau.
<b>Modalités de manipulations et conditions de conservation</b>	Prise de la gélule : doit être avalée entière, sans être mâchée, ni ouverte.
	Éviter la manipulation des comprimés ou des gélules, en raison de leurs toxicités potentielles.
	Éviter de les déconditionner.
	Condition de conservation en milieu ambiant ou au réfrigérateur.
<b>Précautions et surveillance particulières</b>	Stockage des traitements dans une armoire fermée hors de portée des enfants. Il faut être particulièrement vigilant en raison de la toxicité des traitements.
	Surveillance biologique particulière et régulière.
<b>Contraception</b>	Surveillance clinique.
	Patients nécessitant une surveillance accrue.
<b>Prévenir et gérer les effets indésirables</b>	La plupart des ITK sont nocifs pour un enfant à naître.
	Utilisation de méthodes de contraceptions efficaces (le ou la patient(e) et son partenaire) pendant la durée du traitement et quelques mois après son arrêt.
	Prévention des nausées et vomissements ; bonne hydratation, fractionner les repas, manger lentement, éviter les aliments très odorant, ...
	Prévention des toxicités cutanées : appliquer une crème émolliente (hydratante ou cicatrisante), éviter l'exposition à la chaleur, éviter les activités générant des frottements ou des plaies, porter des vêtements amples, utilisation de protection solaire, tremper les mains dans l'eau froide en cas de fourmillement.
	Prévention et prise en charge des diarrhées : hydratation suffisante, éviter les fibres, prise de Lopéramide si nécessaire.
	Hygiène dentaire : utilisation d'une brosse à dent souple, bains de bouche au bicarbonate de sodium (prévention des mucites), éviter les bains de bouche contenant de l'alcool, éviter toutes lésions traumatiques.
	Surveillance du poids : en cas de pertes d'appétit privilégier une alimentation plus calorique.
	L'apparition d'une gêne oculaire ou d'une éruption cutanée nécessite une prise en charge médicale.
<b>Interactions médicamenteuses ou alimentaires</b>	Devant tout signe infectieux (faisant suspecter une neutropénie) nécessite une orientation vers une consultation médicale.
	Bien inciter le patient à ne prendre aucun médicament sans l'avis d'un professionnel de santé.
	Rappeler le risque d'interaction avec le traitement anticancéreux de la phytothérapie.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Baumelou A, Caulin P, Leca-Colonna E, Tredaniel J (2019) VIDAL RECOS : Cancer du poumon - La maladie. In: Vidal Recos. [https://www.vidal.fr/recommandations/4025/cancer\\_du\\_poumon/la\\_maladie/](https://www.vidal.fr/recommandations/4025/cancer_du_poumon/la_maladie/). Accessed 4 Apr 2018
2. Les cancers en France - INCa. In: Institut National du Cancer. [https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers\\_en\\_france/](https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/). Accessed 18 Sep 2019
3. Team TNLSTR (2013) Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. In: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209120?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209120?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov). Accessed 1 Oct 2019
4. (2018) Tumeurs du poumon, primitives et secondaires. In: Collège des Enseignants de Pneumologie. [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/item\\_306\\_CANCER\\_2018.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2018/09/item_306_CANCER_2018.pdf)
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al (2016) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 11:39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>
6. Robert (2008) Cancer du poumon - Classification histologique et pathologie moléculaire. In: Inserm iPubli. [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre\\_3.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/Chapitre_3.html). Accessed 18 Oct 2019
7. Gatineau M, Charlotte F, Jauffret E, et al (2002) Cancérologie - Chapitre 13 : Cancers bronchiques non à petites cellules, Page 189-210. In: Université de Médecine Sobonne. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/cancero.pdf>
8. Gatineau M, Jauffret E (2002) Cancérologie - Chapitre 14 : Cancers bronchiques à petites cellules, Page 211-224. In: Université de Médecine Sobonne. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/cancero.pdf>
9. Tumeurs cancéreuses du poumon - Société canadienne du cancer. In: Société Canadienne du cancer. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/lung-cancer/cancerous-tumours/?region=on>. Accessed 8 Oct 2019
10. Hantraye B, Clere N (2015) Les anticorps monoclonaux. *Actualités Pharmaceutiques* 54:18–21. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.10.005>
11. (2018) Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation. In: Institut National du Cancer. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies->

ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes. Accessed 13 Jan 2020

12. (2016) ONCOnews la lettre CAHPP sur la cancérologie - Les thérapies ciblées orales. CAHPP, Paris
13. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 144:646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
14. Treps L, Gavard J (2015) L'angiogenèse tumorale - Quand l'arbre de vie tourne mal. *Med Sci (Paris)* 31:989–995. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153111013>
15. Sarivalasis A, Amram M-L, Dietrich P-Y (2013) Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ? *Rev Med Suisse* 9:1102–1107
16. Netgen (2009) Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules. In: *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-204/Role-de-l-EGFR-dans-le-cancer-pulmonaire-non-a-petites-cellules>. Accessed 9 Oct 2019
17. (2013) La mutation EGFR | Roche. In: Roche. <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-poumon/mutation-egfr.html>. Accessed 9 Oct 2019
18. Ruppert A-M, Beau-Faller M, Belmont L, et al (2011) Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : MET. *Revue des Maladies Respiratoires* 28:1241–1249. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.05.014>
19. Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre (2009) La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancérodig* 1:187–189. <https://doi.org/10.4267/2042/28434>
20. Hamberger C, al. (2018) Cancer Broncho-Pulmonaire : Intérêts des marqueurs sériques et moléculaires dans la démarche diagnostique et thérapeutique. In: Eurofins Biomnis. [https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2018/05/DS44-Cancer\\_broncho-pulmonaire.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2018/05/DS44-Cancer_broncho-pulmonaire.pdf). Accessed 8 Oct 2019
21. (2016) Diagnostic cancer du poumon : les mutations CBNPC | Roche. In: Roche. <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-poumon/mutation-cbnp.html>. Accessed 9 Oct 2019
22. Source : Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers (2017) Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2017. In: Institut National du Cancer. <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Prise-en-charge/Plateformes/Activite-detaillee-de-genetique-somatique-dans-le-cancer-du-poumon-en-2017>. Accessed 10 Oct 2019
23. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al (2018) Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29:iv192–iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>

24. Tsao M, Hirsch F, Yatabe Y (2019) IASLC ALIAS of ALK and ROS1 testing in lung cancer, second edition. Editorial Rx Press
25. Deeb KK, Hohman CM, Risch NF, et al (2015) Routine Clinical Mutation Profiling of Non-Small Cell Lung Cancer Using Next-Generation Sequencing. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 139:913–921. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0095-OA>
26. Eurofins Biomnis (2018) Prise en charge génétique des tumeurs solides. In: Eurofins Biomnis. [https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/09/DS5-INTFR-Tumeurs\\_solides.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/09/DS5-INTFR-Tumeurs_solides.pdf)
27. (2018) Translocation ALK et cancer du poumon | Roche. In: Roche. <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-poumon/translocation-alk-cancer-poumon.html>. Accessed 9 Oct 2019
28. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al (2007) Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448:561–566. <https://doi.org/10.1038/nature05945>
29. Lantuejoul S, Mescam-Mancini L, McLeer-Florin A (2012) Réarrangements du gène ALK dans les cancers du poumon non à petites cellules. *Correspondances en Onco-Therapeutic* 1:4
30. Horn L, Pao W (2009) EML4-ALK: Honing In on a New Target in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 27:4232–4235. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6661>
31. Sanders HR, Li H-R, Bruey J-M, et al (2011) Exon scanning by reverse transcriptase–polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4–ALK fusion variants in non-small cell lung cancer. *Cancer Genetics* 204:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2010.08.024>
32. Sabir SR, Yeoh S, Jackson G, Bayliss R (2017) EML4-ALK Variants: Biological and Molecular Properties, and the Implications for Patients. *Cancers (Basel)* 9:. <https://doi.org/10.3390/cancers9090118>
33. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al (2016) Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 6:1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>
34. (2017) Les traitements des cancers du poumon, Institut National du Cancer
35. Baumelou A, Caulin P, Leca-Colonna E, Tredaniel J (2019) VIDAL RECOS : Cancer du poumon - Prise en charge. In: Vidal Recos. [https://www.vidal.fr/recommandations/4025/cancer\\_du\\_poumon/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/4025/cancer_du_poumon/prise_en_charge/). Accessed 13 Nov 2019
36. Couraud S, Westeel V, Toffart A-C, et al (2019) Référentiel sur le cancer bronchique non à petites cellules : actualisation 2019, ARISTOT

37. Le registre des essais cliniques - CBNPC. In: Institut National du Cancer. [https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Resultats-de-recherche-d-essais-cliniques?recherche%5Bfamilles-organes%5D=group\\_11&recherche%5Borganes%5D=50&recherche%5Betat-essai%5D%5B%5D=2](https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Resultats-de-recherche-d-essais-cliniques?recherche%5Bfamilles-organes%5D=group_11&recherche%5Borganes%5D=50&recherche%5Betat-essai%5D%5B%5D=2). Accessed 7 Nov 2019
38. Dahan M, Thomas P, Riquet M, et comités et groupes Recommandations SFCTCV (2008) Cancer primitif non à petites cellules du poumon : pratiques chirurgicales
39. De Baere T (2011) Traitement par radiofréquence des métastases hépatiques et pulmonaires. *J Radiol* 92:825–834. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2011.07.005>
40. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al (2013) Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 143:e314S-e340S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2360>
41. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al (2017) Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. In: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov). Accessed 24 Oct 2019
42. (2018) IMFINZI® Durvalumab. In: European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imfinzi>. Accessed 24 Oct 2019
43. DURVALUMAB 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - ANSM. In: Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/DURVALUMAB-50-mg-mL-solution-a-diluer-pour-perfusion>. Accessed 1 Jul 2020
44. Couraud S, Souquet P-J, Paris C, et al (2015) BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *European Respiratory Journal* 45:1403–1414. <https://doi.org/10.1183/09031936.00097214>
45. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al (2016) RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer* 62:132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.081>
46. Commission de la Transparence - Avis - 3 Mai 2017 - Pembrolizumab KEYTRUDA
47. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al (2018) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>

48. (2018) TARCEVA® Erlotinib. In: European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tarceva>. Accessed 29 Oct 2019
49. Vanderbilt-Ingram Cancer Center My Cancer Genome. <https://www.mycancergenome.org/>. Accessed 27 Nov 2019
50. Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, et al (2015) Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 33:1958–1965. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.1736>
51. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al (2017) A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer* 116:568–574. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.456>
52. Paz-Ares L, Tan E-H, O’Byrne K, et al (2017) Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 28:270–277. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611>
53. Urata Y, Katakami N, Morita S, et al (2016) Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol* 34:3248–3257. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4154>
54. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al (2018) Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 378:113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>
55. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al (2018) CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 36:3290–3297. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.3118>
56. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al (2017) Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 376:629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>
57. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al (2017) Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 377:829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>
58. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al (2018) Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 29:2214–2222. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy405>

59. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, et al (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371:2167–2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>
60. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, et al (2017) First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 389:917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
61. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, et al (2018) Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 379:2027–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>
62. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al (2016) Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:234–242. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X)
63. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al (2014) Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 370:1189–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107>
64. Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, et al (2017) Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 35:2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>
65. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al (2017) Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18:1590–1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0)
66. Mazières J, Drilon A, Lusque A, et al (2019) Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>
67. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al (2015) Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort. *JCO* 33:992–999. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3302>
68. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al (2016) An open-label phase 2 trial of dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 17:984–993. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30146-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30146-2)
69. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al (2017) Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 18:1307–1316. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30679-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30679-4)

70. Novartis Pharmaceuticals (2011) Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination With Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336634>. Accessed 2 Dec 2019
71. Baumelou A, Leca-Colonna E, Tredaniel J, Caulin P (2019) VIDAL RECOS : Cancer du poumon - Traitements. In: Vidal Recos. [https://www.vidal.fr/recommandations/4025/cancer\\_du\\_poumon/traitements/](https://www.vidal.fr/recommandations/4025/cancer_du_poumon/traitements/). Accessed 13 Nov 2019
72. Bedi S, Khan SA, AbuKhader MM, et al (2018) A comprehensive review on Brigatinib - A wonder drug for targeted cancer therapy in non-small cell lung cancer. Saudi Pharm J 26:755–763. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.04.010>
73. (2011) A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Brigatinib (AP26113). In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449461>. Accessed 10 Feb 2020
74. (2014) A Study to Evaluate the Efficacy of Brigatinib (AP26113) in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated With Crizotinib. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02094573>. Accessed 15 Feb 2020
75. (2016) ALTA-1L Study: A Phase 3 Study of Brigatinib Versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02737501>. Accessed 6 Mar 2020
76. (2016) Trial of Brigatinib After Treatment With Next-Generation ALK Inhibitors. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02706626>. Accessed 6 Mar 2020
77. (2018) A Study of Brigatinib in Participants With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+), Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progressed on Alectinib or Ceritinib. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03535740>. Accessed 6 Mar 2020
78. (2018) A Study to Determine Progression-free Survival (PFS) and Evaluate Participant Experience for Participants With Metastatic Anaplastic Lymphoma Kinase-positive (ALK+) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated With Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03546894>. Accessed 6 Mar 2020
79. (2018) An Efficacy Study Comparing Brigatinib Versus Alectinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive (ALK+) Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants Who Have Progressed on Crizotinib. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596866>. Accessed 6 Mar 2020

80. (2018) Local Consolidative Therapy and Brigatinib in Treating Patients With Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03707938>. Accessed 6 Mar 2020
81. (2019) Brigatinib and Binimetinib in Treating Patients With Stage IIIB-IV ALK or ROS1-Rearranged Non-small Cell Lung Cancer. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04005144>. Accessed 6 Mar 2020
82. (2020) Brigatinib and Bevacizumab for the Treatment of ALK-Rearranged Locally Advanced, Metastatic, or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer. In: Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04227028>. Accessed 6 Mar 2020
83. European Public Assessment Report - Product Information - ALUNBRIG. In: European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_fr.pdf)
84. Huang W-S, Liu S, Zou D, et al (2016) Discovery of Brigatinib (AP26113), a Phosphine Oxide-Containing, Potent, Orally Active Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase. *J Med Chem* 59:4948–4964. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00306>
85. Camidge DR, Kim D-W, Tiseo M, et al (2018) Exploratory Analysis of Brigatinib Activity in Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases in Two Clinical Trials. *JCO* 36:2693–2701. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5841>
86. Mezquita L, Planchard D (2018) The role of brigatinib in crizotinib-resistant non-small cell lung cancer. *Cancer Manag Res* 10:123–130. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S129963>
87. Jain RK, Chen H (2017) Spotlight on brigatinib and its potential in the treatment of patients with metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer who are resistant or intolerant to crizotinib. *Lung Cancer (Auckl)* 8:169–177. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S126507>
88. OMEDIT Pays de la Loire - Anticancéreux par voie orale. In: Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique Pays de la Loire. <http://www.omedit-paysdelaloire.fr/fr/observatoire-cancer/cancer-fiches-medicaments>. Accessed 1 Jul 2020
89. OMEDIT Bretagne - Fiches médicaments par Voie Orale contre le Cancer (VOC). In: Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique BRETAGNE. <https://www.omeditbretagne.fr/anti-cancereux/protocoles-amm-et-rtu/>. Accessed 1 Jul 2020
90. SFPO ONCOLIEN - Fiches et vidéos d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/>. Accessed 1 Jul 2020

91. OMEDIT Bretagne - Effets chimio-induits. In: Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique BRETAGNE. <https://www.omeditbretagne.fr/anti-cancereux/protocoles-amm-et-rtu/effets-chimio-induits/>. Accessed 1 Jul 2020
92. (2019) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Erlotinib – TARCEVA®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/erlotinib-tarceva/>. Accessed 1 Jul 2020
93. (2019) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Géfitinib – IRESSA®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/gefitinib-iressa/>. Accessed 1 Jul 2020
94. (2019) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Osimertinib – TAGRISSO®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/osimertinib-tagrisso/>. Accessed 1 Jul 2020
95. (2019) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Afatinib – GIOTRIF®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/giotrif-afatinib/>. Accessed 1 Jul 2020
96. (2019) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Dabrafenib – TAFINLAR®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/dabrafenib-tafinlar/>. Accessed 1 Jul 2020
97. (2019) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Trametinib – MEKINIST®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/trametinib-mekinist/>. Accessed 1 Jul 2020
98. (2019) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Crizotinib – XALKORI®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/crizotinib-xalkori/>. Accessed 1 Jul 2020
99. (2020) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Lorlatinib - LORVIQUA®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/lorlatinib-lorviqua/>. Accessed 26 Sep 2020
100. (2020) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Alectinib – ALECENSA®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/alectinib-alecensa/>. Accessed 1 Jul 2020
101. (2020) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Brigatinib ALUNBRIG®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/brigatinib-alunbrig/>. Accessed 1 Jul 2020
102. (2020) Fiche professionnels de santé, Brigatinib ALUNBRIG. In: Omedit Bretagne

103. (2019) Fiche SFPO-ONCOLIEN : Céritinib – ZYKADIA®. In: Société Française de Pharmacie Oncologique - ONCOLIEN. <https://oncolien.sfpo.com/oncolien/zykadia/>. Accessed 1 Jul 2020
104. (2019) FDA approves brigatinib for the treatment of patients with metastatic ALK-positive NSCLC who have progressed on or are intolerant to crizotinib. FDA
105. (2019) FDA approves lorlatinib for second- or third-line treatment of ALK-positive metastatic NSCLC. FDA
106. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al (2016) Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 17:1683–1696. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30392-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30392-8)
107. Uchibori K, Inase N, Araki M, et al (2017) Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Nature Communications* 8:1–16. <https://doi.org/10.1038/ncomms14768>

MALEZIEUX Antoine

PARMI LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE, LE BRIGATINIB DANS LE TRAITEMENT DU CANCER  
BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2020

Mots clés : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules, Tyrosine Kinase, Brigatinib

Keywords : Non-Small Cell Lung Cancer, Tyrosine Kinase, Brigatinib

---

RESUMÉ

Le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) est l'un des cancers le plus meurtrier en France. La prise en charge thérapeutique dépend de son stade et est relativement complexe. Depuis les années 40, l'arsenal thérapeutique était limité aux médicaments cytotoxiques, mais il a évolué à la fin du XXe siècle avec l'émergence des thérapies ciblées comprenant notamment les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase et les anticorps monoclonaux. L'identification des altérations des voies de signalisation impliquées dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse, a permis de mettre au jour les thérapies ciblées. Celles-ci constituent un réel progrès dans la prise en charge du CBNPC métastatique. Parmi les Inhibiteurs de tyrosine kinase, le Brigatinib est indiqué dans le CBNPC avec réarrangement de l'ALK et est considéré comme un puissant ITK de l'ALK palliant la survenue de résistance aux autres ITK de l'ALK. L'avènement de nouveaux ITK est un événement majeur dans la prise en charge des CBNPC. Ils occuperont une place déterminante dans le traitement du CBNPC.

---

AMONG TYROSINE KINASE INHIBITORS, BRIGATINIB FOR THE TREATMENT OF  
NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ABSTRACT

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is one of the deadliest cancers in France. The therapeutic management depends on its stage and is relatively complex. Since the 40s, the therapeutic arsenal was limited to cytotoxic drugs, but it evolved at the end of the 20th century with the emergence of targeted therapies including Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) and monoclonal antibodies. Identification of alterations in the signaling pathways involved in the neoplastic transformation of the cancer cell brought to light targeted therapies. These constitute real progress in the therapeutic care of metastatic NSCLC. Among the tyrosine kinase inhibitors, Brigatinib is indicated in NSCLC with rearrangement of the ALK and is considered to be a powerful ALK TKI overcoming the occurrence of resistance to other ALK TKIs. The advent of new TKIs is a major event in the therapeutic management of NSCLC. They will play a key role in the treatment of NSCLC.

---

JURY :

Président : Monsieur KAMEL Saïd

Membres : Monsieur BRAZIER Michel

Monsieur DUPLAN Thierry