

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

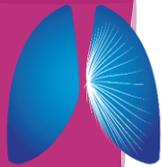
Newsletter N°13 – 10/07/2025

Focus sur RET

Dr Valentine Guiraud-Chaumeil – CHIC, Créteil

Physiopathologie

- ❖ *RET* (REarranged during Transfection) est un proto-oncogène localisé sur le bras long du chromosome 10 [1]. Il code pour un récepteur transmembranaire ayant une activité tyrosine kinase, essentielle au développement embryonnaire, notamment dans le développement du système nerveux et des reins.
- ❖ Les altérations du gène *RET* sont le plus souvent des fusions géniques, dont les partenaires les plus fréquents sont *KIF5B* (60% des cas), *CCDC6* et *NCOA4* [2]. Ces réarrangements résultent d'une cassure chromosomique suivie d'une fusion aberrante entre *RET* et un gène partenaire (48 gènes partenaires connus), donnant naissance à un gène de fusion [3]. Ce dernier code pour une protéine dotée d'une activité tyrosine kinase constitutive, indépendante de tout ligand. Cette activation permanente de la voie de signalisation *RET* favorise la prolifération cellulaire et la survie tumorale. Contrairement au carcinome médullaire de la thyroïde, où l'on observe fréquemment des mutations activatrices somatiques du gène *RET*, aucune mutation ponctuelle ni amplification du gène *RET* (augmentation du nombre de copies) n'a, à ce jour, démontré de rôle clinique significatif dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).
- ❖ Les réarrangements de *RET* sont le plus souvent mutuellement exclusifs d'autres altérations oncogéniques. Par ailleurs les réarrangements de *RET* peuvent également être un mécanisme de résistance au traitement chez les patients mutés *EGFR* traités par Osimertinib en 1ère ligne [4].
- ❖ La recherche de réarrangement *RET* est recommandée dès la première ligne, lors des stades métastatiques.
- ❖ Selon les recommandations récentes de l'ESMO publiées en 2023, le séquençage de nouvelle génération (NGS) sur ARN est désormais la méthode de référence pour détecter les réarrangements de *RET*. La FISH et la RT-PCR doivent être envisagées si le NGS n'est pas disponible. La biopsie liquide peut constituer une alternative précieuse en cas d'échantillon tumoral insuffisant [5].



Données épidémiologiques

- Les réarrangements de *RET* sont présents dans environ 1 à 2 % des CBNPC, principalement dans les adénocarcinomes. Il s'agit de patients le plus souvent non-fumeurs, plus jeunes, avec une prédominance féminine [6–8]. Les tumeurs avec réarrangement de *RET* ont un tropisme cérébral : 25 % de métastases cérébrales initialement et 46% tout au long de la maladie [9].

Traitements

Il existe actuellement deux inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles pour les patients atteints d'un CBNPC avec un réarrangement du gène *RET*. Le selpercatinib (LOXO-292, Retsevmo®) a été initialement évalué dans l'étude **LIBRETTO-001**, un essai de phase I/II. Les résultats finaux, publiés en février 2025, portent sur l'efficacité et la tolérance du traitement après un suivi médian de plus de trois ans. Le taux de réponse objective était de 83 % avec une durée médiane de réponse de 20,3 mois chez les patients naïfs de traitement, et de 62 % avec une durée de réponse de 26,2 mois chez les patients prétraités par chimiothérapie. La survie globale médiane n'est toujours pas atteinte dans le groupe des patients naïfs. Enfin, une activité intracrânienne significative a été observée, avec un taux de réponse de 85 % chez les patients présentant des métastases cérébrales [6,10].

L'étude de phase III LIBRETTO-431 a démontré la supériorité du selpercatinib en première ligne dans le CBNPC avec fusion *RET*, avec une survie sans progression médiane de 24,8 mois et un taux de réponse objective de 84 %, contre respectivement 11,2 mois et 65 % dans le groupe traité par chimiothérapie ± immunothérapie. L'efficacité intracrânienne a également été confirmée, avec un taux de réponse de 82 % chez les patients présentant des métastases cérébrales. [11,12]. Dans les effets secondaires, on note des hypertensions artérielles, cytolyses hépatiques, des chylothorax. [11,12].

Le selpercatinib (160 mg, deux fois par jour) a obtenu l'AMM avec remboursement en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène *RET*, en première ligne, ainsi qu'en deuxième ligne ou plus chez ceux n'ayant pas été précédemment traités par un inhibiteur de *RET*.

Le pralsetinib (BLU-667, Gavreto®) a été évalué dans l'étude **ARROW**, un essai de phase 1/2. Les résultats définitifs publiés en août 2022 ont confirmé une efficacité durable chez les patients atteints de CBNPC avec fusion *RET*. Chez les patients naïfs de traitement, le taux de réponse était de 72 %, avec une durée médiane de réponse de 13,4 mois, versus 61% et 17,1 mois chez les patients prétraités. La PFS était de 13 mois chez les patients non traités, et de 16,5 mois chez ceux ayant déjà reçu une chimiothérapie. Une activité intracrânienne a été rapportée, bien que les données soient encore limitées et moins documentées que celles du selpercatinib [13,14]. Des données en conditions réelles ont confirmé cette efficacité, avec un taux de réponse variant de 55 % à 68 %, une PFS de 8,9 à 11,8 mois, et un profil de tolérance globalement favorable, malgré la survenue d'effets indésirables hématologiques (notamment neutropénie et lymphopénie) neutropénie et lymphopénie), cytolyse hépatique et 12% de pneumopathies médicamenteuses[15].

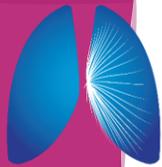
🔥 **L'étude AcceleRET Lung est une étude de phase 3** évaluant le pralsetinib en première ligne versus chimiothérapie. Une analyse intermédiaire a montré une efficacité prometteuse du pralsetinib en première ligne, avec une PFS non atteinte contre 9,2 mois sous traitement standard. Toutefois, un risque accru d'infections graves a été observé, notamment tuberculeuses, justifiant des précautions supplémentaires, comme le dépistage systématique de la tuberculose avant initiation du traitement. [16].

🔥 **Actuellement, le pralsetinib est remboursé en France uniquement en 2ème ligne et au-delà, en monothérapie, chez des patients non précédemment traités par un inhibiteur de RET. Son utilisation en 1ère ligne n'est pas remboursée, en raison d'un service médical rendu jugé insuffisant par l'HAS [17]. Les résultats complets de l'étude AcceleRET Lung, attendus pour 2025, sont cruciaux pour déterminer l'AMM du pralsetinib dans cette indication en première ligne.**

🔥 Enfin, d'autres inhibiteurs de *RET* de nouvelle génération sont en développement pour surmonter les résistances aux traitements existants et offrir de nouvelles options thérapeutiques.

Références

- [1]Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. Cell 1985;42:581–8. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90115-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90115-1).
- [2]Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET -Dependent Cancers. J Clin Oncol 2020;38:1209–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02551>.
- [3]Ou S-HI, Zhu VW. Catalog of 5' fusion partners in RET+ NSCLC Circa 2020. JTO Clin Res Rep 2020;1:100037. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100037>.
- [4]Akli A, Girard N, Fallet V, Rousseau-Bussac G, Gounant V, Friard S, et al. Histomolecular Resistance Mechanisms to First-Line Osimertinib in EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Multicentric Retrospective French Study. Target Oncol 2022;17:675–82. <https://doi.org/10.1007/s11523-022-00915-9>.
- [5]Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023;34:339–57. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>.
- [6]Gautschi O, Park K, Solomon BJ, Tomasini P, Loong HH, De Braud F, et al. Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Final Safety and Efficacy, Including Overall Survival, From the LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol 2025;JCO-24-02076. <https://doi.org/10.1200/JCO-24-02076>.
- [7]Zhao L, Mei Q, Yu Y, Wang N, Zhang D, Liao D, et al. Research Progress on RET Fusion in Non-Small-Cell Lung Cancer. Front Oncol 2022;12:894214. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.894214>.
- [8]Hess LM, Han Y, Zhu YE, Bhandari NR, Sireci A. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. BMC Cancer 2021;21:28. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07714-3>.
- [9]Drilon A, Lin JJ, Filleron T, Ni A, Milia J, Bergagnini I, et al. Frequency of Brain Metastases and Multikinase Inhibitor Outcomes in Patients With RET–Rearranged Lung Cancers. J Thorac Oncol 2018;13:1595–601. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.004>.
- [10]Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, De Braud F, Solomon BJ, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol 2023;41:385–94. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00393>.
- [11]Zhou C, Solomon B, Loong HH, Park K, Pérol M, Arriola E, et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion–Positive NSCLC. N Engl J Med 2023;389:1839–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309457>.
- [12]Lee A, Ou S-H. LIBRETTO-431: Confirming the Superiority of Selpercatinib to Chemotherapy and the Lack of Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Advanced RET Fusion-Positive (RET+) NSCLC, Another Unique Never-Smoker Predominant Molecular Subtype of NSCLC. Lung Cancer Targets Ther 2024;Volume 15:75–80. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S460147>.
- [13]Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol 2021;22:959–69. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00247-3).
- [14]Griesinger F, Curigliano G, Thomas M, Subbiah V, Baik CS, Tan DSW, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion–positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial. Ann Oncol 2022;33:1168–78. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.002>.
- [15]Liao D, Long M, Zhang J, Wei X, Li F, Yan T, et al. Efficacy and safety of pralsetinib in patients with RET fusion positive non–small cell lung cancer: An observational real world study. Lung Cancer 2024;196:107936. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107936>.
- [16]Popat S, Felip E, Kim ES, De Marinis F, Cho BC, Wermke M, et al. AcceleRET Lung: A phase 3 study of first-line pralsetinib in patients with RET fusion–positive advanced/metastatic NSCLC. J Clin Oncol 2022;40:TPS9159–TPS9159. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS9159.
- [17]Haute Autorité de Santé. GAVRETO (pralsétinib) - Cancer bronchique non à petites cellules avec altération du gène RET. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. n.d.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Onco génique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
ALK	Réarrangement	En cours	Neladalkib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ALKOVE_1)					
EGFR	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	En cours	Osimertinib	Accès précoce post-AMM	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine	Post RT-CT				
	Exon 20	Oui	Amivantamab	AAC	<u>1L en association avec la CT (schéma papillon)</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant#	1	1	CHRYSLIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		-	-	-	-	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
		-	-	-	-	2/+	3	WU-KONG28	SUNVOZERTINIB vs CT	NCT05668988
		-	-	-	-	3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022
		-	-	-	-	2	2	REZILIENT2	Zipalertinib	NCT05967689
		-	-	-	-	1	3	REZILIENT3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773
		-	-	-	-	1	3	FURVENT	Furmonertinib vs CT	NCT05607550
	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	Oui	Amivantamab	AAP	<u>En association avec la CT (carboplatine-pemetrexed: schéma mariposa 2) après échec ITK EGFR</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant	2				
	HRAS	Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Onco génique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
MET	OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873	
					2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224	
					2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072	
					2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877	
	Amplification / Hyperexpression de MET	oui	Telisotuzumab Vedotin	AAC	CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire : *En situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement *Amplification c-met ou surexpression c-met caractérisée par IHC *Absence de mutation EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/telisotuzumab-vedotin#	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	2	LUMINOSITY	Telizotuzumab vedotin	NCT03539536
						altération MET chez EGFR +				
	post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+osimertinib vs CT	NCT05261399					
	post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771					
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949
			Seribantuzumab							
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#					
		Oui	Lurbinectedin	AAC	E-SATURNE					
ROS	Fusion	Oui	Zidesamtinib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ARROS-1)	1/	2	REPOROS	Repotrectinib	NCT06552234
NTRK		Oui	Repotrectinib	AAC	Patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement par Crizotinib https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/repotrectinib	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116