



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°14 – 07/10/2025

Focus sur MET

Dr Clémence PIERRE – CHU, Rennes

Physiopathologie et altérations de MET

Le gène *MET* code pour un récepteur transmembranaire à tyrosine kinase dont le ligand est l'hépatocyte growth factor (*HGF*). Il est impliqué dans la réparation tissulaire et la migration cellulaire par l'intermédiaire des voies RAS/ERK/MAPK (prolifération), PI3K/AKT (survie cellulaire), STAT3 (différenciation) et Wnt/ β -caténine (invasion/migration).

En cancérologie pulmonaire, plusieurs grandes altérations d'intérêt sont associées au gène *MET* :

Mutation avec saut de l'exon 14 du gène *MET* ;

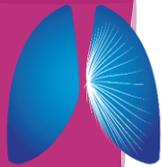
- Mécanisme : mutation affectant les sites d'épissage, entraînant une absence du domaine de liaison à l'ubiquitine (par perte de l'exon 14), donc un défaut de dégradation du récepteur ;
- Conséquence : surexpression du récepteur et activation constitutive des voies de signalisation.
- Détection : séquençage de l'ADN, ou de l'ARN si possible, car plus sensible pour détecter les anomalies d'épissage.

Amplifications du gène *MET* :

- Mécanisme : « breakage-fusion-bridge » chromosomique répété au cours des divisions cellulaires, conduisant à des duplications successives d'un locus chromosomique (locus 7q31).
- Conséquence : surexpression protéique et activation constitutive.
- Détection : la technique de référence est la FISH (permet d'observer un gain en nombre de copie du gène et d'établir le ratio entre le gène *MET* et le nombre de centrosome du chromosome 7 *MET/CEP7*) ou par NGS. Les seuils varient selon les traitements envisagés.

Surexpression de la protéine c-MET :

- Mécanisme : surexpression protéique de c-MET, consécutive ou non à une altération de type mutation ou amplification (il n'y a pas de corrélation stricte, d'autres mécanismes peuvent être impliqués).
- Conséquence : cette surexpression semble induire une activation du récepteur indépendamment de la liaison à son ligand, avec activation des voies de signalisation d'aval (1)
- Détection : IHC de la protéine c-MET.



- **Fusion de MET** : évènement génomique très rare (0,1-0,2%) ; partenaire de fusion possible (CAPZA2, ST7, TRIM4, KIF5B)

Épidémiologie : trois contextes (non strictement mutuellement exclusifs...)

🦋 Mutation avec saut de l'exon 14 du gène *MET* (2)

- 3 à 4 % des adénocarcinomes ;
- Enrichissement de cette altération dans les carcinomes sarcomatoïdes (à rechercher systématiquement) ;
- Profils souvent plus âgés, même proportion de fumeurs et non-fumeurs, mais pas de phénotype clinique précis.

🦋 Amplifications du gène *MET* (3):

- Soit dans des tumeurs naïves de traitements (5 à 10 % des CBNPC).
- À rechercher dans les contextes de résistances secondaires aux TKI (anti-EGFR et anti-ALK), où elle peut représenter plus de 10 % des mécanismes de résistance.

🦋 Surexpression de la protéine c-MET (4) :

- 25 % des CBNPC non mutés pour l'EGFR (environ 10% des épidermoïdes, 30% des adénocarcinomes) ;

Implications thérapeutiques :

🦋 Mutation avec saut de l'exon 14 du gène *MET*

- Première ligne : essai clinique, aucune thérapie ciblée n'est autorisée en France pour l'instant. En alternative, traitement standard par chimiothérapie et immunothérapie.
- Deuxième ligne : RTU crizotinib (5) : CBNPC localement avancé ou métastatique, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de sels de platine +/- immunothérapie. Le Capmatinib (6) et le Tepotinib (7) ne sont pas disponibles en France malgré une AMM européenne).

	Crizotinib	Capmatinib		Tepotinib		Savolitinib	
Etude	PROFILE-001	GEOMETRY-mono-1		VISION		NCT02897479	
Ligne ; N	L1 ; n=69	L1 ; n=60	L2 ; n= 100	L1 ; n=137	L2 ; n=138	L1 n=28	L2 ; n=42
Age (médian)	72	71	71	75	71	69	
Taux de réponse (%)	32% (L1 25% ; ≥L2 37%)	67%	44%	54%	45%	46%	41%
Durée de réponse (mois)	9,1	12,6	9,7	32,7	11,1	5,6	9,7
SSP (mois)	7,3	12,3	5,5	12,6	10,9	5,6	6,9



Amplifications du gène *MET* :

1) De novo :

- pas de recommandations (sensibilité inconstante aux ITK anti-MET).
- Première ligne : essai clinique. En alternative, traitement standard par chimiothérapie-immunothérapie.

	Capmatinib	Tepotinib
Etude	GEOMETRY-mono-1	VISION
Seuil copies	Tissu : > 10	ADNc : >2,5 Tissu : >10
Taux de réponse (%)	29%	41,7%
SSP (mois)	4,1	4,2

2) Acquisées (mécanisme de résistance aux ITK) :

- orientation vers un essai clinique

Surexpression de la protéine c-MET (4) :

- Après une thérapie ciblée (inhibiteurs de l'EGFR) : essai clinique à discuter en alternative aux traitements standards.
- Autorisation d'accès compassionnel hors essai par telisotuzumab vedotin (anticorps-médicament conjugué) (8), après échec de deux lignes de traitement chez les patients porteurs d'un CBNPC non épidermoïde EGFR WT ($\geq 25\%$ des cellules avec intensité 3+) ou amplification

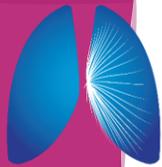
Fusion de MET : Possiblement sensible au ITK anti-MET (sur la base de quelques cas cliniques publiés)

Références

(1) Bylicki, Olivier et al. "Targeting the MET-Signaling Pathway in Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence to Date." *OncoTargets and therapy* 2020 (2) Mazieres, Julien et al. "MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes." *Clinical lung cancer* 6 (2023) (3) Yang, Mo et al. "Non-small cell lung cancer with MET amplification: review of epidemiology, associated disease characteristics, testing procedures, burden, and treatments." *Frontiers in oncology* 2024 (4) Motwani, M. et al. Prevalence of c-Met overexpression (c-Met+) and Impact of Prior Lines of Treatment on c-Met Protein Expression in NSCLC, *Journal of Thoracic Oncology* 2021 (5) Moro-Sibilot, D et al. "Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019 (6) Wolf, Jürgen et al. "Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer." *The New England journal of medicine* 2020 (7) Mazieres, Julien et al. "Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial." *JAMA oncology* 2023 (8) Camidge, D Ross et al. "Telisotuzumab Vedotin Monotherapy in Patients With Previously Treated c-Met Protein-Overexpressing Advanced Nonsquamous EGFR-Wildtype Non-Small Cell Lung Cancer in the Phase II LUMINOSITY Trial." *Journal of clinical oncology* (2024)

Référentiels:

En cas de saut de l'exon 14 de MET, le référentiel AURA recommande de participer à un essai thérapeutique en priorité. Le crizotinib est indiqué en cas de mutation de l'exon 14 de MET, après au moins une première ligne de traitement à base de doublet de platine (associé ou non à une immunothérapie), dans le cadre d'une prescription compassionnelle. Ce même référentiel précise que la recherche par immunohistochimie d'une surexpression de c-MET par immunohistochimie (IHC) est une option au-delà de la deuxième ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde avancé/métastatique en rechute/réfractaire. Elle permet d'accéder au telisotuzumab-vedotin en accès compassionnel dans la situation suivante : en cas d'impasse thérapeutique après deux lignes de traitement ; en présence d'une surexpression c-MET caractérisée par immunohistochimie (IHC) avec un marquage fort ($> 50\%$ des cellules marquées avec une forte intensité (3+)) ou intermédiaire (25 à 50 % des cellules marquées avec une forte intensité (3+)) ; en l'absence de mutation EGFR.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

 Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver	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 uniquement 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) https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant#</u>	1	1	CHRYSALIS	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	REZILIEN T2	Zipalertinib	NCT05967689
				1	3	REZILIEN T3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773		
	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 https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant</u>	2				



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

👉 Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
MET	Mutation saut d'exon 14	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	GEOME TRY-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	Telisotuzumab vedotin	NCT03539536
						post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+osimertinib vs CT	NCT05261399
altération MET chez EGFR +				post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771		
NGR	Fusion	Oui	Zenocutuzumab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949
			Seribantumab	AAC						
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 uniquement à l'essai clinique ARROS-1)	1/	2	REPOROS	Repotrectinib	NCT06552234
NTRK	Fusion	Non			-	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116