



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°1 – 29/03/2022

Focus sur C-MET

Dr Julian PINSOLLE – CH Métropole Savoie

Physiopathologie

Le gène *MET* code pour un récepteur tyrosine kinase dont le ligand est l'HGF (hepatocyte growth factor) (1). Le récepteur MET a un rôle essentiel dans l'embryogénèse et notamment la motilité cellulaire (2). La fixation de son ligand active les voies de signalisation intra cellulaire RAS/ERK/MAPK, PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin et STAT (3) et son activation permanente peut orienter la cellule vers la cancérogénèse.

Dans les cancers pulmonaires, plusieurs altérations de MET sont décrites dont deux ont un intérêt thérapeutique :

-  **Les mutations de MET conduisant à un saut de son exon 14 (MET exon 14 skipping)** : l'absence de cet exon empêche la dégradation du récepteur et conduit ainsi à une activation permanente de MET ainsi qu'à sa surexpression (4). Le séquençage permet d'identifier ces mutations (NGS à partir d'ADN voire d'ARN)
-  **Les amplifications de MET** : un mécanisme de "cassure-fusion-pont" à l'échelle du chromosome, survenant de manière répétée au cours des cycles cellulaires successifs, entraîne des duplications du gène MET, une surexpression protéique et l'activation constitutive du récepteur (5). Ce type d'altération est détecté en hybridation in situ en fluorescence (FISH) mais également par séquençage NGS. Les amplifications de MET constituent notamment un mécanisme de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant EGFR, ALK et KRAS (6,7,8).

Données épidémiologiques

-  **Les mutations induisant un saut d'exon 14 de MET** sont décrites dans 3 à 4% des adénocarcinomes pulmonaires et jusqu'à 20-30% des carcinomes sarcomatoïdes (9). Comparativement aux autres oncogènes (*ALK*, *EGFR*, etc), cette altération survient chez des patients plus âgés parmi lesquels le taux de fumeur est plus important (10).
-  **Les amplifications de MET** sont mises en évidence dans 1 à 5% des carcinomes broncho-pulmonaires non à petite cellule (4).
 - Dans le cas particulier des résistances aux inhibiteurs de l'EGFR, elles surviennent dans 7 à 15% des cas après une première ligne par osimertinib et dans 5 à 50% des cas après une seconde ligne par osimertinib (11).
 - Pour les patients avec un réarrangement d'*ALK*, une amplification de *MET* est présente dans 12% des prélèvements après un inhibiteur de seconde génération et dans 22% des prélèvements après traitement par lorlatinib (7).

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

🦋 Référentiels et essais cliniques en cours :

- 🦋 Dans le cas d'un saut de l'exon 14 de MET, le référentiel AURA recommande une inclusion dans un essai thérapeutique en premier lieu. Les alternatives correspondent aux molécules en accès précoce ou compassionnel (voir ci-dessous). L'utilisation de ces molécules figure également dans les recommandations de l'ESMO. Aucune recommandation n'est mentionnée pour les amplifications, mais l'inclusion dans un essai clinique avec une molécule anti-MET, notamment en cas de mécanisme de résistance aux inhibiteurs de l'EGFR ou d'ALK, doit être recherchée.

Accès précoce / compassionnel / Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

🦋 Capmatinib :

- 🦋 Disponible en accès précoce pour les patients avec cancer broncho-pulmonaire non à petite cellule et mutation de MET avec saut d'exon 14, en 2e ligne post chimiothérapie.
- 🦋 Possiblement disponible en accès compassionnel dans d'autres situations

- 🦋 **Tepotinib** : n'est plus disponible en accès précoce à l'initiation, seulement en renouvellement pour les patients déjà sous tepotinib.

- 🦋 **Crizotinib** : disponible en RTU : «Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de c-Met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie»



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM	Essai						
			Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT		
EGFR	Exon 20	Oui	https://www.atujanssen.com/amivantamab/	1	3	PAPILLON	amivantamab carboplatine pemetrexed vs CT	NCT04538664	
			https://ansm.sante.fr/tableau-atun/mobocertinib-40-mg-gelule	1	3	TAK-788-3001	mobocertinib seul ou platine-pemetrexed	NCT04129502	
			https://ansm.sante.fr/tableau-atun/poziotinib-2-mg-comprime	1/+	2	Zenith20	Poziotinib	NCT03318939	
KRAS	G12C	Oui	https://atucohortesotorasib.bepatientsolutions.com	2	3	CodeBreak 200	Sotorasib vs Docetaxel	NCT04303780	
				1	2	CodeBreak 201	Sotorasib		
				2	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135	
	3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725				
	G12V			2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330	
HER 2		Non		2/+	2	DESTINY-Lung 02	Trastuzumab deruxtecan (2 posologies)	NCT04644237	
				1	3	DESTINY-Lung 04	Trastuzumab Deruxtecan vs Standard of Care Treatment	NCT05048797	
				1/+	1b/2	DS8201-A-U106	Trastuzumab deruxtecan et Pembrolizumab	NCT04042701	
				2/+	1	TAS2940-101	TAS2940	NCT04982926	
				2/+	1/2	MasterKey-01	BDTX-189	NCT04209465	
				2 ou 3	3	PYRAMID-1	Pyrotinib vs docetaxel	NCT04447118	
MET	Saut Exon 14	Oui	https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/capmatinib-150-mg-et-200-mg-comprimés-pellicules	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992	
				2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099	
				2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776	
				2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873	
				2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224	
				2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072	
	Amplification / Hyperexpression de MET				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
					post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703
ALTERATION MET chez EGFR +				post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771	
NTRK	Fusion	Oui	https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/larotrectinib-25-mg-gelule	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267	
				2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116	
RET	fusion RET	oui	https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/gavreto-100-mg-gelule	1	3	LIBRETTO-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou -pembrolizumab	NCT04194944	
				1	3	AcceleRET-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972	
				1 ou 2	1	LIBRETTO-001	multiples doses de selpercatinib	NCT03157128	
				1	3	LIBRETTO-432	selpercatinib vs placebo en adjuvant après tt local	NCT04819100	