



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°3 – 07/11/2022

Focus sur **RET**

Dr Isabelle Monnet – CHI Créteil

Physiopathologie

RET (REarranged during Transfection) est un proto-oncogène, identifié en 1985 et localisé sur le bras long du chromosome 10 (1). Il code pour un récepteur transmembranaire qui a une activité tyrosine kinase. Il a un rôle physiologique dans le développement embryonnaire du système nerveux et des reins.

Plusieurs types d'anomalies peuvent s'observer au niveau du gène **RET**, principalement des mutations et des réarrangements (2). Les mutations sont le plus souvent observées dans les cancers médullaires de la thyroïde. L'addiction oncogénique dans le CBNPC est en rapport avec les réarrangements (ou fusions) du gène **RET**. Les premiers cas dans le cancer du poumon ont été rapportés par plusieurs équipes en 2012 (3). Ces réarrangements de **RET** sont le résultat d'une fusion entre la région C-terminale de **RET** et la région N-terminale d'un des 48 gènes partenaires connus (4), les plus fréquents étant KIF5B (plus de 60% des cas), CCDC6, et NCOA4 (5). Ils aboutissent à la synthèse d'un récepteur tyrosine kinase de **RET** altéré, capable de s'activer indépendamment de la fixation d'un ligand. Il en résulte une activation spontanée inappropriée des voies de signalisation entraînant une transformation oncogénique et favorisant la prolifération, la survie, et la migration tumorale.

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 (6).

Selon les recommandations de l'ESMO, les méthodes les plus sensibles et spécifiques pour rechercher les réarrangements de **RET** sont le NGS à partir de l'ARN (RNA-seq) et la FISH, avec toutefois des difficultés d'interprétation pour cette dernière dues à la proximité immédiate de plusieurs partenaires de fusion dont **KIF5B** (risque de faux-négatifs), ainsi que la présence de délétions (risque de faux-positifs) (7).

Données épidémiologiques

Les réarrangements de **RET** sont rares, retrouvés dans 1 à 2% des CBNPC, quasiment exclusivement des adénocarcinomes pulmonaires, avec souvent des tumeurs peu différenciées. Il n'y a pas de différence d'incidence selon les ethnies. Il s'agit de patients plus jeunes, le plus souvent non fumeurs, avec une discrète prédominance de femmes (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). Certains auteurs ont souligné le rôle possible d'une exposition aux radiations (10).

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Traitements

Les inhibiteurs multi kinase ont une efficacité modeste dans ce contexte (11). En revanche, deux inhibiteurs puissants, à haute pénétration cérébrale et sélectifs du récepteur tyrosine kinase de **RET** sont en évaluation. Leur efficacité est excellente et comparable entre les deux drogues, au prix d'une toxicité modérée :

- ✦ Dans l'étude multi-cohorte de phase I/II **ARROW** avec le pralsetinib, 281 patients CBNPC RET+ étaient inclus, le taux de réponse et la durée de réponse étaient respectivement de 72% et non atteinte pour les patients naïfs et de 59% et 22, 3 mois chez les patients prétraités par chimiothérapie (12).
- ✦ Dans l'étude de phase I/II **LIBRETTO-001** avec le selpercatinib, 316 patients CBNPC RET+ étaient inclus, le taux de réponse et la durée de réponse étaient respectivement de 84% et 20,2 mois pour les patients naïfs et de 61% et 28,6 mois chez les patients prétraités par chimiothérapie (13).

Les résultats **des études de phase III AccelerRET et LIBRETTO-431** (pralsetinib et selpercatinib versus « standard of care ») en 1ère ligne sont en attente. Concernant les traitements conventionnels, les taux de réponses sous chimiothérapie comportant platine et pemetrexed sont de l'ordre de 45-50%, identiques à celles des patients ALK+ et ROS1+ (14), les réponses à l'immunothérapie sont faibles (15),

Selon les guidelines de l'ASCO (2022) et du NCCN (2022) il est recommandé chez les patients stade IV RET+ PS 0-2 d'utiliser en 1ère ligne un inhibiteur spécifique (pralsetinib ou selpercatinib) ou une chimiothérapie + ou – pembrolizumab. Le référentiel AURA 2022 recommande le Pralsetinib en cas de progression après chimiothérapie à base de sels de platine.

Mais actuellement il n'y a aucun accès en France au pralsetinib et au selpercatinib hors essais cliniques.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Acces précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
EGFR	Exon 20	Oui	Amivantamab	Accès précoce post AMM	https://www.atujanssen.com/amivantamab/	1	3	PAPILLON	amivantamab carboplatine pemetrexed vs CT	NCT04538664
						2/+	1	CHRYSLIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Oui	Mobocertinib	AAC	https://ansm.sante.fr/ta-bleau-acces-derogatoire/mobocertinib	1	3	TAK-788-3001	mobocertinib seul ou platine-pemetrexed	NCT04129502
		Oui	Poziotinib	AAC	https://ansm.sante.fr/ta-bleau-atun/poziotinib-2-mg-comprime	1/+	2	Zenith20	Poziotinib	NCT03318939
					-	3/+	1/2	WU-KONG1	DZD9008	NCT03974022
FGFR		Oui	Pemigatinib	AAC	https://ansm.sante.fr/ta-bleau-atun/erdafitinib-3-mg-comprime	2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/ta-bleau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
KRAS	G12C	Oui	Sotorasib	AAP	https://atucohortesotorasib.bepatientsolutions.com	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695
						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



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Acces précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
MET	Saut Exon 14	Non	Capmatinib		-	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	CHRYSLIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Oui	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-au-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
	Amplification / Hyperexpression de MET					2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072
						1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
NGR-1	Fusion	Oui ?	Zenocutuzumab		Contacteur LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	MCLA-128-CL01	Zenocutuzumab	NCT02912949
			Seribantumab		Contacteur LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-au-acces-derogatoire/bms-986158#					

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

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

Driven Oncogénique	Mutation	Acces précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
NTRK	Fusion	Non			aucun accès possible hors essais	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267
						2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116
RET	fusion RET	Non			pas d'accès possible au selpercatinib ni au pralsetinib hors essais	1	3	LIBRETTO-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou - pembrolizumab	NCT04194944
						1	3	AcceleRET-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972
						1 ou 2	1/2	LIBRETTO-001	multiples doses de selpercatinib	NCT03157128
						1	3	LIBRETTO-432	selpercatinib vs placebo en adjuvant après tt local	NCT04819100