

# ONCO-Addict

*La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction*

Newsletter N°8 – 28/05/2024

## Focus sur le réarrangement ROS-1

 Pr Florian Guisier, CHU de Rouen

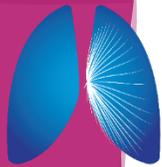
### Physiopathologie et données épidémiologiques

Le gène ROS-1 (c-Ros oncogene-1 ; proto-oncogène tyrosine-protéine kinase-1) code pour une protéine ayant une structure proche de celle d'ALK. Son rôle physiologique concerne la différenciation des épithéliums au cours de l'embryogenèse. Un réarrangement de ROS-1 est présent dans 1 à 2% des CBNPC. Comme pour ALK, il est plus fréquent chez les sujets jeunes, les femmes et les non-fumeurs, les adénocarcinomes. On retrouve aussi une fréquence élevée de métastases ganglionnaires et cérébrales. Les patients avec CBNPC ROS1+ ont un risque accru de thrombose, microangiopathie thrombotique et coagulation intravasculaire disséminée, possiblement du fait de la production importante de mucines par ces tumeurs.

Il existe un grand nombre de partenaires de fusion, les plus fréquents dans le CBNPC étant CD74 (38-54 %), EZR (13-24 %), SDC4 (9-13 %) et SLC34A2 (5-10 %). Leur rôle pronostique est encore débattu. CD74 semble être associé à de meilleures PFS et OS. De rares cas de co-mutations avec d'autres drivers oncogéniques ont été rapportés, notamment avec EGFR, ALK et KRAS.

Il est recommandé de rechercher ce réarrangement dans tous les CBNPC non-épidermoïdes métastatiques, quelles que soient les caractéristiques cliniques, y compris dans les tumeurs d'histologie mixte, et en cas de CBNPC épidermoïde chez un non fumeur.

L'immunohistochimie est souvent utilisée comme technique de dépistage, mais les résultats positifs ou douteux doivent obligatoirement être confirmés par une technique plus spécifique car il existe de nombreux faux-positifs. La technique FISH n'est plus forcément la technique de référence de nos jours car certains réarrangements présents sur l'ADN peuvent ne pas être transcrits en ARN (donc pas de protéine, donc pas de cible thérapeutique), et la RT-qPCR, si elle est sensible, n'est pas très spécifique puisque qu'elle ne détecte que les partenaires qui sont recherchés, donc on peut avoir des faux-négatifs. C'est donc de plus en plus souvent par NGS que la recherche de fusion ROS-1 est réalisée. Les panels modernes peuvent détecter la fusion de ROS-1 quel que soit le partenaire concerné, même s'il n'a encore jamais été identifié.



# ONCO-Addict

*La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction*

## Options thérapeutiques

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) sont actifs sur les fusions ROS-1 (tableau 1). Parmi ceux-ci, on retrouve certains inhibiteurs d'ALK, mais il faut retenir que ce n'est pas le cas pour l'Alectinib.

TKI	Taux de réponse (L1)	PFS	OS	AE grade $\geq 3$
Crizotinib	50-90%	15-23 mois	33-51	23-36%
Ceritinib	62%	19	24	37%
Lorlatinib	62%	21	NR	43%
Brigatinib		22	NR	
Entrectinib	67-80%	16	NR	31%
Ensartinib	27%			25%
Repotrectinib	80%	36	NR	
Taletrectinib	58-67%	29	NR	

**Tableau 1 : principaux TKI avec activité anti-ROS-1.**

L1 : 1ère ligne, PFS : survie sans progression, OS : survie globale, NR : non atteint, AE : effet indésirable

Comme pour d'autres drivers oncogéniques, les principaux mécanismes de résistance aux TKI sont : (1) apparition d'une mutation ponctuelle dans le domaine ROS-1-kinase, induisant une modification du site de liaison, dont la plus fréquente est la mutation G2032R ; (2) activation d'autres voies de signalisation (MAPK, KIT, PI3K et EGFR notamment, mutations dans ALK, BRAF, KRAS, NRAS, ou MET, amplifications de MET ; et (3) changements phénotypiques (transition mésoenchymateuse-épithéliale, transformation en petites cellules).

La mutation G2032R induit une résistance à plusieurs TKI (crizotinib, ceritinib, entrectinib et lorlatinib), par encombrement stérique. Le repotrectinib et le taletrectinib ont une certaine efficacité sur cette mutation.

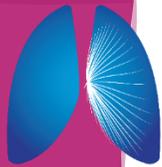
Actuellement, en France, la prise en charge des patients avec CBNPC-ROS1+ métastatique peut être la suivante :

🦋 En 1ère ligne :

- Essai clinique : Repotrectinib (essais TRIDENT-3 ou GFPC REPOROS), Entrectinib (NCT04603807), Taletrectinib (TRUST), NVL-520 (ARROS)
- AMM : chimiothérapie (+/- Bevacizumab)
- Option : Crizotinib (remboursement annulé par la HAS)

🦋 En 2ème ligne :

- Essai clinique : Repotrectinib (essai GFPC REPOROS), Lorlatinib (essai IFCT ALBATROS), Taletrectinib (essais TRUST), NVL-520 (ARROS)
- Accès précoce : Repotrectinib
- AMM : Crizotinib ou chimiothérapie



**GFPC**

Groupe Français de Pneumo-Cancérologie  
French Lung Cancer Group

Avec le soutien institutionnel de

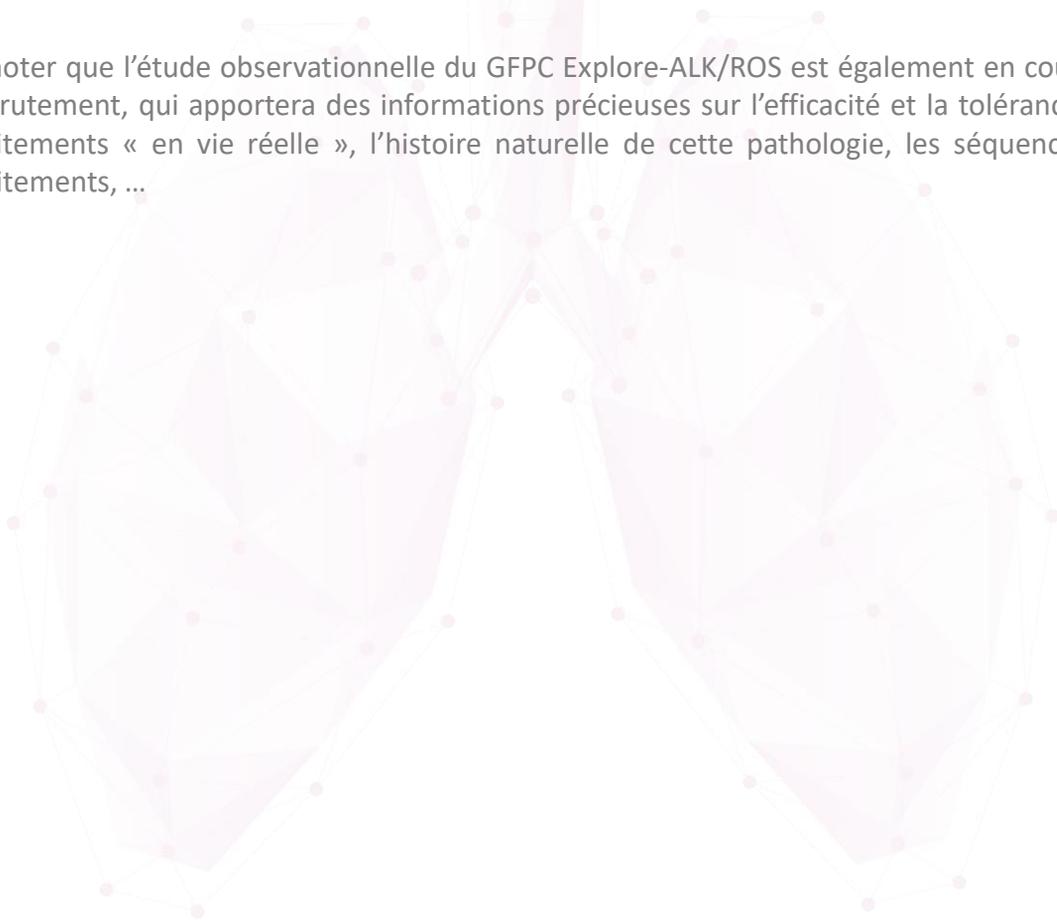


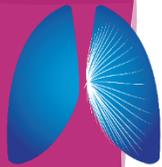
# ONCO-Addict

*La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction*

Le bénéfice de l'immunothérapie pour les CBNPC ROS-1-positifs semble faible, bien que les études sur le sujet portent sur de petits effectifs. L'utilisation de l'immunothérapie en situation péri-opératoire ou post-radio-chimiothérapie paraît peu pertinente dans le CBNPC ROS1+, bien qu'aucune étude n'évalue précisément ce sujet dans ce sous-groupe rare de patients. Si elle est utilisée, une attention particulière doit être portée au risque de toxicité des traitements séquentiels immunothérapie-TKI [115].

A noter que l'étude observationnelle du GFPC Explore-ALK/ROS est également en cours de recrutement, qui apportera des informations précieuses sur l'efficacité et la tolérance des traitements « en vie réelle », l'histoire naturelle de cette pathologie, les séquences de traitements, ...



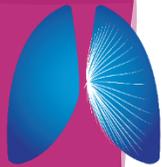


# ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

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

Driver Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM			Essai					
			MOLECULE	Type ACCES	Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT	
EGFR	Exon 20	Oui	Amivantamab		<a href="https://ansm.sante.fr/table-au-acces-derogatoire/rybrevant#">https://ansm.sante.fr/table-au-acces-derogatoire/rybrevant#</a>	2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Non	Mobocertinib		STOP AAC depuis le 23/11/23					
		Non	Pozitotinib		aucun accès possible hors essais					
						-	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific
FGFR		Non	Pemigatinib		-	2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807
		Non	Erdafitinib		-	2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	<a href="https://ansm.sante.fr/table-au-atun/tipifarnib-300-mg-comprime">https://ansm.sante.fr/table-au-atun/tipifarnib-300-mg-comprime</a>					
KRAS	G12C	Non	Sotorasib		-	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695
						2	2	CODEBREA K-IGR	Sotorasib	NCT05631249
						3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725
	2/+	3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135					
	Oui	Adagrasib	AAC	<a href="https://ansm.sante.fr/table-au-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime">https://ansm.sante.fr/table-au-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime</a>			ADEPPT	Adagrasib in Patients With KRASG12C-mutant NSCLC, Including the Elderly (≥70 Years) or Patients With Poor PS	NCT05673187	
G12V					2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330	
HER 2		Oui	Trastuzumab deruxtecan		aucun accès possible hors essais	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
			Zongertinib	AAC	<a href="https://ansm.sante.fr/table-au-acces-derogatoire/zongertinib#">https://ansm.sante.fr/table-au-acces-derogatoire/zongertinib#</a>	2/+				



# ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

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

Driver Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
MET	Saut Exon 14	Non	Capmatinib		Avis défavorable au remboursement	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Oui	Crizotinib	CPC	<a href="https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule">https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule</a>	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	Oui	Telisotuzumab Vedotin	AAC	<a href="https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/telisotuzumab-vedotin#">https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/telisotuzumab-vedotin#</a>	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
						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
altération MET chez EGFR +					post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703	
					post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771	
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab		Contacteur LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	MCLA-128-CL01	Zenocutuzumab	NCT02912949
			Seribantumab	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
			Zongertinib	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Boehringer Ingelheim) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	<a href="https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/bms-986158#">https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/bms-986158#</a>					
NTRK	Fusion	Non	Entrectinib		<a href="https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/repotrectinib">aucun accès possible hors essais</a>	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267
		Oui	Repotrectinib	AAC	<a href="https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/repotrectinib">https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/repotrectinib</a>	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116
RET	fusion RET	Oui (en 1 <sup>ère</sup> ligne)	Selpercatinib	AAC	<a href="https://www.ap-retsevmo.fr/">https://www.ap-retsevmo.fr/</a>	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
		Non	Pralsetinib	-	<a href="https://ansm.sante.fr/ta-bl-eau-acces-derogatoire/repotrectinib">aucun accès possible hors essais</a>	1/+	1/2	LIBRETTO 201	Programme d'accès élargi (PAE) multicentrique pour le traitement de patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques RET+	NCT03157128
						1	3	LIBRETTO-432	selpercatinib vs placebo en adjuvant après tt local	NCT04819100
ROS	Fusion	Oui	Repotrectinib	AAC	CBNPC avancé ou métastatique ROS1+, chez l'adulte après une 1 <sup>ère</sup> ligne de Crizotinib					