



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Données de vie réelle des patients atteints d'un cancer  
bronchopulmonaire non à petites cellules avec saut de l'exon 14 de  
MET**

Présentée et soutenue publiquement le 05/10/2022 à 18H00  
au Pôle Formation  
Par **NGUYEN Thi Lan Anh**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Madame le Docteur Clotilde DESCARPENTRIES**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**

---

# Sommaire

ABREVIATION .....	4
RESUME .....	5
Introduction.....	6
1 Le CBNPC (Cancer bronchique non à petites cellules) avancé avec altérations moléculaires oncogéniques. ....	6
2 Altération de MET dans le CBNPC.....	10
3 Mutations de MET entraînant le saut de l'exon 14 (MET-EX14) dans le CBNPC 14	
4 Objectif .....	15
Matériel et méthodes .....	16
1 Design de l'étude.....	16
2 Population .....	16
3 Cadre règlementaire.....	16
4 Recueil les données .....	16
5 Analyse statistique.....	18
Résultats.....	19
1 Diagramme de flux .....	19
2 Description des caractéristiques démographiques et cliniques des patients MET-EX14.....	20
3 Description des caractéristiques histo -moléculaires des patients MET-EX 14 .	21
4 Description des traitements systémiques .....	23
4.1 Description globale des traitements systémiques.....	23
4.2 Description du traitement de 1 <sup>e</sup> ligne.....	27
4.3 Focus sur les ITKs MET .....	29
5 Bénéfice en survie globale avec ITK MET en 1 <sup>e</sup> ligne métastatique.....	31
Discussion .....	38
1 Principaux résultats .....	38
2 Comparaison avec les séries rétrospectives antérieures. ....	38
3 Recommandation pour la recherche d'altération de MET avec saut de l'exon 14 39	
4 Efficacité de l'immunothérapie chez les patients traités pour un CBNPC avec saut de l'exon 14 de MET.....	40
5 Efficacité et profil de toxicité des ITK MET .....	40
6 Meilleure séquence thérapeutique pour les patients atteints par CBNPC avec saut de l'exon 14 de MET .....	41

7	Perspectives thérapeutiques pour les patients atteints par un CBNPC avec saut de l'exon 14. ....	43
8	Points forts et les limites de l'étude. ....	43
9	Conclusion et perspective .....	44
	Liste des figures et des tableaux .....	45
	Références .....	47
	Annexe .....	52
	Curriculum vitæ .....	56

# ABREVIATION

ACP : Accès Compassionnel Précoce

ADK : adénocarcinome

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CBNPC : Cancer Broncho-Pulmonaire Non à Petites Cellules

CM : Checkmate

CT sel de platine : Chimiothérapie avec sel de platine

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

HGF : Hepatocyte growth factor

IP 150 : Impower

ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

ITK MET : Inhibiteur de Tyrosine Kinase anti MET

KN : Keynote

KRAS : Kirsten RAt Sarcoma viral oncogene homolog

MET-EX14 : mutation de MET entraînant le saut de l'exon 14

MET : Mesenchymal Epithelial Transition

mSSP = médiane de survie sans progression

NA : non atteinte

NCCN : National Comprehensive Cancer NetWork

NE : non estimable

NR : non rapporté

PD-L1 : Programmed-Death Ligand 1

PS Performans status

RECIST 1.1 : Response Criteria In Solid Tumors 1.1

RTU: Recommandation temporaire d'utilisation

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans Progression

TCGA= The Cancer Genome Atlas

TRO= taux de réponse objective

WT : Wide -type (non muté, non altérée)

CLCC : centre de lutte contre le cancer

# RESUME

## Contexte :

Les mutations des sites d'épissage de l'exon 14 de MET (MET-EX14) sont des altérations moléculaires émergentes retrouvées dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) mais également un biomarqueur de réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti MET (ITKs MET). Actuellement, la séquence thérapeutique optimale n'est pas déterminée pour ce sous-groupe des patients MET-EX 14.

## Objectif :

L'objectif principal est de caractériser le profil clinico- moléculaire des patients MET - EX 14 ainsi les traitements reçus. L'objectif secondaire est de déterminer le bénéfice sur la survie globale des ITKs MET utilisés en 1e ligne thérapeutique.

## Méthode :

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective à partir de la cohorte multicentrique **METEX-R** ayant inclus des cas patients atteints d'un CBNPC portant une altération de MET (MET-EX14 ou autres anomalies de MET).

## Résultats :

226 patients ont été inclus entre octobre 2019 et mars 2022 dont **193** patients porteurs de MET-EX14. Les patients étaient majoritairement **des femmes (56,4%), non-fumeurs (54%) et d'un âge médian élevé (77 ans, Q1-Q3 : 71-85 ans)**. La co-mutation la plus retrouvée étaient la mutation de **TP 53 dans 15,6%** des cas. L'expression élevée de **PDL1 (TPS ≥50%)** étaient observée dans **53%** de cas testés.

Parmi les patients MET-EX14 métastatiques ayant reçu au moins un traitement systémique (**135 cas**), **45%** ont été exposés à la chimiothérapie (**CT**), **37%** à l'immunothérapie (**IT**) et **60%** aux IKTs anti-MET. La **SSP médiane en 1e ligne** est de **5, 6 mois (IC95 :3,8-8,3 mois)** pour CT à base de sel de platine ; **6,4 mois (IC95 :2,4 -7,9 mois)** avec IT ; **8 mois (IC95 : 5,8 -8,6 mois)** pour ITKs MET ( $p= 0,23$ ). La **SSP médiane en 1e ligne** est de **5,5 mois (IC95% :2,3-8,6 mois)** pour la Crizotinib et **8,3 mois (IC95% :7,13 mois -NA)** pour les ITKs MET de nouvelle génération ( $p= 0,02$ )

La médiane de survie globale (SG) au stade métastatique est de **14,4 mois (IC95% :9,6 19,2 mois)**. Celle-ci est de **13,9 mois (IC95 :8 -20,5 mois)** chez les patients traités par **ITKs MET en 1e ligne**, de **23 mois (IC95 :8,9-29,8)** dans le sous-groupe de patients traités **dans le cadre de l'essai clinique**. La SG est de **26,4 mois (IC95 :15,8- 31,2 mois)** si les ITKs MET sont utilisés **à partir de 2e ligne** versus **6,7 mois (IC95 :2,4- 35,5)** chez les patients **n'ayant pas de ITK MET**.

## Conclusion :

Le profil clinico- moléculaire des patients MET-EX14 est comparable aux données disponibles sur ce sujet. Les ITKs MET ont une place dans la séquence thérapeutique mais l'intérêt en 1e ligne reste à déterminer

# Introduction

## 1 Le CBNPC (Cancer bronchique non à petites cellules) avancé avec altérations moléculaires oncogéniques.

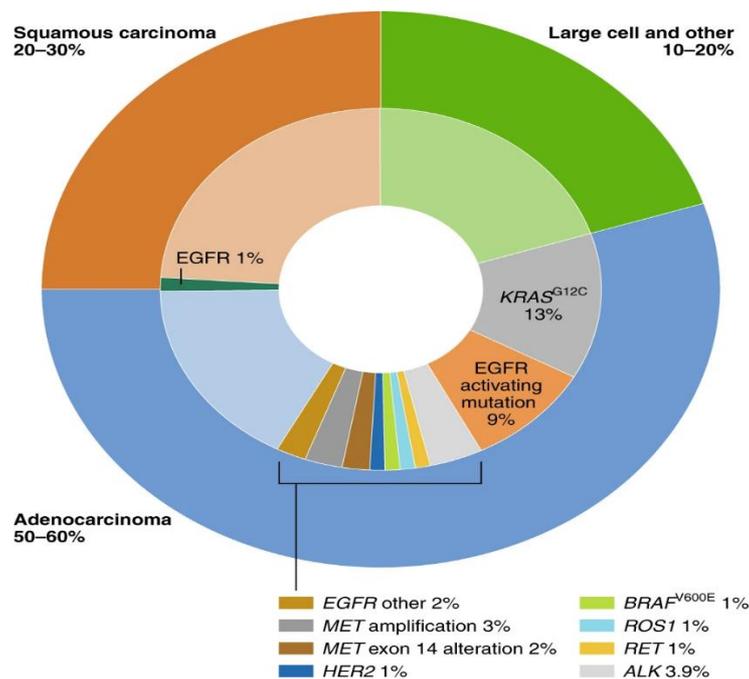
### **a. Bouleversement thérapeutique avec la découverte des mutations EGFR**

L'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase anti EGFR (ITK EGFR) a marqué le début de la médecine personnalisée dans le cancer broncho pulmonaire non à petites cellules (CBNPC) avancé. Le traitement anti-tumoral est choisi en fonction de l'altération moléculaire. Les thérapies ciblées orales anti EGFR telles que le gefitinib et l'erlotinib n'ont apporté qu'un faible taux de réponse chez les patients non sélectionnés. Les études de phase 3 en association avec la chimiothérapie en 1e ligne métastatique étaient négatifs. Par la suite, un groupe de patients répondeurs sont identifiés par un profil propre, type sexe féminin, d'origine asiatique, non-fumeur avec histologie d'adénocarcinome. Dans ce groupe, on a découvert de la mutation activatrice du domaine tyrosine kinase (délétion de l'exon 19 ou L858 R). Les essais ultérieurs réalisés chez les patients sélectionnés selon la présence d'une mutation EGFR ont montré la supériorité d'ITK anti-EGFR sur la chimiothérapie en 1e intention [1],[2]. Depuis 2013, la recherche de mutations EGFR a été réalisée en routine au diagnostic d'un CBNPC non-épidermoïde métastatique pour la prescription en 1e ligne de ITK anti-EGFR. Avec la découverte des autres oncogènes drivers actionnables, le paradigme de sélection du traitement sur les caractéristiques moléculaires des tumeurs est adopté dans la prise en charge du CBNPC. Les mutations d'EGFR sont une illustration pour l'addiction oncogénique sur laquelle se base le développement de la thérapie ciblée.

L'addiction oncogénique est une conception sur la dépendance de survie des cellules cancéreuses à un oncogène driver responsable de l'activation continue d'une voie de signalisation cellulaire. L'inactivation de ce signal induit un stress cellulaire majeur aboutissant à la mort cellulaire. Le rôle de driver oncogénique peut être démontré par la transformation cancéreuse dans les modèles cellulaires ou par la régression de la tumeur via à l'inactivation de ce gène. L'inhibition de la prolifération cancéreuse par une thérapie ciblée est aussi une preuve de cette activité 'driver' [3]. Les oncogènes drivers connus dans le CBNPC sont les mutations activatrices de l'EGFR, la mutation

de BRAF V600 E, le réarrangement d'ALK ou ROS1 donnant l'accès aux ITKs disposant d'une AMM. Les altérations émergentes telles que les mutations de KRAS, HER2 ou altération de MET sont aussi ciblables par les molécules en cours de développement ou validées.

Les oncogènes drivers se trouvent notamment dans l'adénocarcinome pulmonaire, qui représente 60% des sous types histologiques de CBNPC [4]. Elles sont plus fréquentes chez les non-fumeurs et sont souvent mutuellement exclusives. En France, l'étude rétrospective BIOMARQUEUR-FRANCE portant sur 17664 patients diagnostiqués entre 2012-2014 dont la majorité sont fumeurs avec un adénocarcinome métastatique ont retrouvé la prévalence par l'ordre décroissant de KRAS (29%), EGFR (11%), ALK (5%), HER2 (2%), BRAF (1%). Les mutations de MET ne sont pas décrites dans cette étude car leur recherche n'était pas recommandée à l'époque [5] Par ailleurs, les screening moléculaires massifs ont montré une fréquence non négligeable des altérations de MET [6].



**Figure 1 : La prévalence des oncogènes driver. D'après Wang and al Nature 2021 [6]**

Pour les patients EGFR muté ou ALK positif, les ITK de 1e génération (gefitinib erlotinib ou crizotinib) ont démontré un avantage en termes de survie sans progression par rapport à la chimiothérapie avec sel de platine en 1e ligne thérapeutique[7]. La supériorité en survie globale n'est pas mise en évidence dans les essais cliniques, à

cause d'un taux élevé de cross over dans les bras ITK. Les ITK de nouvelles générations sont plus efficaces et améliorent encore plus la survie globale (**Tableau 1**). La chimiothérapie n'a sa place qu'à l'échec de la thérapie ciblée.

**Tableau 1 : Etudes princeps récentes en 1<sup>e</sup> ligne métastatique dans CBNPC non épidermoïde**

Etudes	ITK				Immunothérapie			
	EURTAC	FLAURA	PROFILE-04	CROWN	KN 024	KN189	IP 150	CM PLA
Population	EGFR (délétion exon19, L558R)		ALK		ALK wt + EGFR wt			ALK wt + EGFR wt
					PDL1≥ 50%	Tous niveau de PDL1		
Traitement	Erlotinib	Osimertinib	Crizotinib	Lorlatinib	Pembrolizumab	Pembrolizumab + CT sel de platine	A = Atézolizumab + CT sel de platine B =Atézolizumab +bévacizumab + CT sel de platine	Nivolumab +ipilimumab + CT sel de platine
Comparateur	CT sel de platine	Gefitinib ou Erlotinib	CT sel de platine	Crizotinib	CT sel de platine		CT sel de platine+ bévacizumab	CT sel de platine
mSSP (mois)	10,4 vs 5,1	18,9 vs 10,2	10,9 vs 7	NA vs 9,3 mois	10,3 vs 6	9 vs 4,9	6,7 (A) ; 11,3 (B) vs 6,8	6,8 vs 4,9
mSG (mois)	22,9 vs 20,8	38,6 vs 31,8	NA	NA	26,3 vs 13,4	22 vs 10,7	19,5 (A) ;19,8 mois (B) vs 14,7 mois	14,1 vs 10,7

*mSSP : Médiane de survie sans progression ; mSG : Médiane de survie globale ;ITK : inhibiteur de tyrosine kinase [8],[9], [10], [11],[12],[13],[14],[15]*

## **b. Efficacité de l'immunothérapie dans le CBNPC avec altération moléculaire oncogénique.**

Si la survie chez les patients EGFR muté ou ALK positif est bien améliorée avec la thérapie ciblée orale, il a fallu attendre l'arrivée de l'immunothérapie (IT) pour observer l'amélioration de survie dans le CBNPC sans oncogène driver. Les inhibiteurs de points de contrôle du système immunitaire sont les anticorps monoclonaux agissant sur l'axe PD1-PDL1 ou contre CTLA4 afin de lever l'inhibition des lymphocytes T cytotoxiques. Le nivolumab et le pembrolizumab ont montré une supériorité de survie par rapport au Taxotère en 2<sup>e</sup> ligne. Ces 2 traitements ont obtenu une AMM en 2<sup>e</sup> ligne en France en 2017. Le niveau d'expression de PDL1 est considéré comme un biomarqueur de réponse. Pour une expression élevée de PDL1 (TPS≥ 50%), le pembrolizumab ( anti PD1) était indiqué en 1<sup>e</sup> ligne depuis 2018 [16]. L'atézolizumab (anti-PDL1) a obtenu un remboursement dans la même indication depuis 2021[17] . Dans les autres cas, la combinaison de chimio-immunothérapie (CT-IT) a montré un

bénéfice net sur la survie globale chez les patients non mutés par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine. La CT-IT est autorisée en 1<sup>e</sup> ligne en France depuis octobre 2019. Le choix entre une monothérapie ou la combinaison d'IT dépend en partie du niveau d'expression de PDL1 (**Tableau 1**).

L'efficacité de l'immunothérapie en monothérapie est décevante chez les patients porteurs d'un driver oncogénique. L'étude internationale rétrospective multicentrique IMMUNOTARGET a évalué chez plus de 500 patients la survie de progression (SSP). Les anti PD 1 utilisés à partir de la 2<sup>e</sup> ligne ne donnent qu'une SSP de 2,8 mois[18]. Une méta-analyse portant sur 88 études rétrospectives et prospectives a aussi retrouvé un faible taux de réponse chez les patients EGFR muté et ALK positif. Le taux de réponse est meilleur, de l'ordre de 20% chez les patients mutés KRAS, BRAF V600E ou avec une altération de MET sous réserve d'un faible effectif pour ce dernier[19].

La plupart des études de CT-IT en 1<sup>e</sup> ligne ont exclu les patients EGFR muté ou ALK positif à l'exception de Impower 150. Cependant, la quadrithérapie (atézolizumab-bévacizumab- bi chimiothérapie avec sel de platine) n' a pas amélioré la survie globale dans la population EGFR muté prétraités par ITK [14]. Les ITKs qui ciblent EGFR et ALK restent le choix de 1<sup>e</sup> intention au stade métastatique. Pour les tumeurs avec oncogènes drivers émergents, l'efficacité de la CT-IT reste incertaine.

### **C. Prise en charge les CBNPC avec altération moléculaire oncogénique en France en 2022.**

La caractéristique moléculaire d'un CBNPC métastatique est essentielle pour le choix thérapeutique. La recherche en routine de mutation activatrice EGFR et des fusions ALK, ROS1 est réalisée pour tous les CBNPC non épidermoïdes, et dans les carcinomes épidermoïdes chez les non-fumeurs avant de débiter la 1<sup>e</sup> ligne. Les réarrangements de ALK et ROS1 sont mis en évidence par immunohistochimie alors que l'anomalie d'EGFR peut être recherchée par PCR sur la biopsie avec des sondes spécifiques ou sur l'ADN tumoral circulant. Afin d'obtenir le profil moléculaire dans le meilleur délai, seul la recherche de mutations d'EGFR est demandé recherché par PCR dans certains centres. D'ailleurs le référentiel AURA 2022 ne recommande la recherche des anomalies de HER2, MET, RET que pour la 3<sup>e</sup> ligne thérapeutique[20].

Cependant, l'ensemble des altérations moléculaires peuvent être détectées par le séquençage de nouvelle génération (NGS) avec un panel ciblé de gènes. Les 28 plateformes de génétique moléculaire ont été développées pour réaliser ce test en routine dans toutes les régions. Le NGS est remboursé depuis 2015 et avec un panel minimum recommandé depuis 2016. Ce panel contient également les altérations moléculaires émergentes tel que MET[21]. Cette technique a pour avantage d'analyser simultanément plusieurs gènes avec une consommation de matériel tumoral limité. Le NGS sont souvent réalisé dès le diagnostic dans les centres hospitaliers universitaires grâce à l'accès facilité aux plateformes moléculaires régionales.

Les ITK sont indiqués en 1<sup>e</sup> intention pour les patients portant la mutation EGFR ou le réarrangement d'ALK ou ROS1. Pour les autres oncogènes drivers, il n'y a pas de résultat issu des essais randomisés comparant l'efficacité de la thérapie ciblée contre le traitement standard, qui est la chimio-immunothérapie ou immunothérapie seule si expression élevée de PDL1 (TPS  $\geq$ 50%). Les ITK sont utilisés à partir de la 2<sup>e</sup> ligne en fonction de la mutation actionnable retrouvée. C'est le cas de l'association de dabrafénib/tramétinib pour les patients porteur de mutation de BRAFV600E [22]. Récemment, le sotorasib a aussi obtenu le remboursement pour la prise en charge des patients atteints d'u CBNPC ayant la mutation KRAS G12C [23].

## **2 Altération de MET dans le CBNPC**

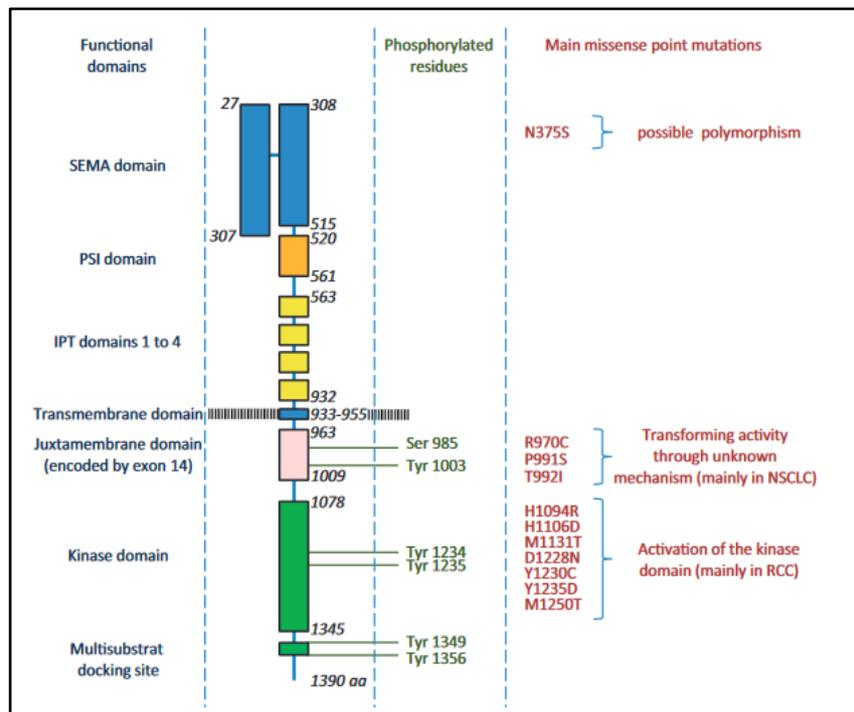
### **a. Généralités sur le récepteur MET et la voie HGF/MET**

MET fait partie également de la famille de récepteurs à tyrosine kinase comme EGFR. Il est activé après la fixation du ligand HGF (hepatocyte growth factor) induisant une cascade de phosphorylations intracellulaires.

Sa structure se compose en 3 parties : extra cellulaire, transmembranaire et intracellulaire. HGF va se fixer sur le domaine SEMA de la partie extracellulaire entraînant sa dimérisation, suivie de sa trans-autophosphorylation sur des résidus tyrosine situés dans la partie intra cellulaire. Les résidus Y1234, Y1235 phosphorylés, situés dans le domaine tyrosine kinase déclenchent l'activité catalytique. Les tyrosines 1349 et 1356 de la partie C -terminal s'autophosphorylent, permettant le recrutement de multiples protéines de voies de signalisation telles que voie PI3K, voie MAPK.

Le domaine juxta membranaire, codé par l'exon 14, possède aussi une tyrosine Y1003, responsable de la dégradation de MET par ubiquitination. Ce domaine comporte un autre site de régulation, la sérine 985, dont la phosphorylation inhibe l'activation du domaine C terminal et du domaine tyrosine kinase. Le clivage de MET par les caspases durant l'apoptose se situe sur l'acide aspartique 1002 du domaine juxta-membranaire formant un fragment pro apoptotique. Certaines altérations de l'exon 14 de MET suppriment une partie du domaine juxta-membranaire induisant la persistance du récepteur et son activation.

La voie MET/HGF est impliquée dans l'embryogenèse, la réparation, la régénération et l'homéostasie tissulaire[24].



**Figure 2 : Représentation schématique de la structure du récepteur MET et des principaux sites de mutation identifiées. D'après Cortot and al, JNCI 2016 [24]**

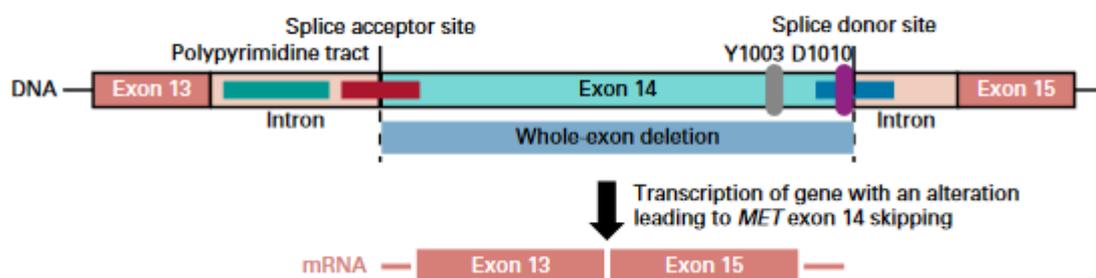
## b. Altération de MET dans le cancer du poumon

La dérégulation de voie HGF/MET contribue à la prolifération, la dissémination métastatique et la résistance à l'apoptose. De multiples altérations ont été mises en évidence comme la surexpression de MET, la sécrétion autocrine ou paracrine de l'HGF, l'amplification du gène MET, la survenue de mutations de MET, ou l'apparition de fusion génique impliquant MET[25].

Le profilage moléculaire de l'adénocarcinome pulmonaire par séquençage d'ADN, ARN combiné avec une analyse protéomique sur 230 échantillons en 2014 a permis d'observer des mutations entraînant une altération d'épissage de l'exon 14 de MET dans 4% de cas contre 2,2% amplification de MET [26]. La surexpression de MET est très fréquente et estimée entre 15 à 70% des cas selon les séries. Celle-ci n'est pas associée à la réponse aux ITKs MET dans les essais cliniques. A l'inverse, les fusions de MET sont rares, souvent rapportées par les cas cliniques.

L'addiction oncogénique secondaire à l'amplification de MET est bien démontrée sur les lignées cellulaires et le modèle préclinique. Elle s'associe à une surexpression de protéines ainsi qu'à un mauvais pronostic.

Les anomalies entraînant le saut de l'exon 14 sont complexes. La perte de l'exon 14 pourrait être induite par une délétion complète de tout l'exon, les mutations ponctuelles au sein de l'exon 14 ou les mutations situées au niveau des sites d'épissage. Ces sites se localisent à la jonction entre intron-exon (intron13-exon14 ou exon14-intron14) sur lesquelles se fixent les ribozymes lors du processus de l'épissage pour former l'ARN messager. Les sites de mutations sont le point de branchement, la séquence polypyrimidique, sites d'épissage donneurs et accepteurs. Le type d'altération est aussi très variée. Il s'agit des substitutions, des délétions, des insertions ou des mutations complexes (délétions avec insertions). Ceci est un défi pour la détection [27].



**Figure 3 : Mutations des sites d'épissage de l'exon 14. D'après Socinski and al, JCO2022 [27].**

L'exon 14 code pour le domaine juxta-membranaire impliqué dans la dégradation du récepteur MET. La conséquence du saut de l'exon 14 est une persistance du récepteur MET et la signalisation médiée par MET. Le rôle driver des mutations de MET

entraînant le saut de l'exon 14 (MET-EX14) a été démontré dans le modèle de fibroblaste des souris.

L'amplification de MET et MET -EX 14 sont sélectionnées pour tester l'efficacité des ITKs MET et se sont avérées être des biomarqueurs de réponses.

### **c. Thérapie anti MET**

De nombreux agents ciblant MET ou l'HGF ont été développés. Il existe 2 familles de molécules : les anticorps monoclonaux ciblant MET ou l'HGF et les ITKs inhibant MET. Ces derniers sont distingués en 2 types : ITKs spécifiques pour MET (capmatinib, tepotinib, salvotinib) ou ITKs multi cibles non-spécifiques (crizotinib, cabozantinib).

Le crizotinib était autorisé en France depuis 2015 en 1<sup>e</sup> ligne métastatique pour les patients avec réarrangement ALK. Son activité anti MET a été testée dans l'essai de phase 1 PROFILE avec une certaine efficacité[28]. Entre 2013 et 2018, le programme ACSE donne l'accès au crizotinib chez les patients ayant une altération de MET en échec thérapeutique. Chez 25 patients MET-EX14 de l'étude, le taux de réponse à 8 semaines était modeste .En absence de traitement validé dans cette population, l'ANSM a accordé une RTU au crizotinib chez des patients adultes atteints d'un CBNPC MET-EX14 localement avancé ou métastatique, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie depuis 2020[29],[30].

Les ITKs MET de nouvelle génération (capmatinib et tepotinib) ont été approuvés respectivement aux USA par la FDA en juin 2020 puis en mars 2021 en se basant sur le résultat des essais de phases 2 GEOMETRY mono01 et VISION[31],[32]. Ces études ont inclus des patients MET-EX14 et ceux ayant une amplification de MET. Les résultats sont résumés dans le tableau 2. Le taux de réponse ainsi que la durée de réponse et la survie sans progression sous capmatinib étaient plus élevés chez les

patients naïfs de tout traitement. Cependant, les taux de réponse sont identiques quel que soit la ligne proposée pour le tepotinib [33] ,[34].

**Tableau 2 Résultats des essais de ITKs MET en fonction d'altération de MET**

[28], [29], [33],[34]

	Critotinib		Capmatinib	Tepotinib
	PROFILE-1001 phase 1	ACSE -phase 2	GEOMETRY mono-01-phase2	VISION-phase2
<b>MET EX 14</b>	N= 69 pt (26 enL1) TR : 32% mDR : 9,1 mois mSSP :7,3 mois	N= 25 TR :12% mDR :NR mSSP 2,4 mois	N= 95 pt (28 en L1) TR :68% (L1) ;41% (après L1) mDR : 16,6 mois(L1) ;9,7 mois (après L1) mSSP : 9,7 mois(L1) ;5,4 mois (après L1)	N= 152 pt (69en L1) TR : 46% mDR :11,1 mois mSSP :8,5 mois
<b>Amplification MET</b>	N= 20 amplification forte TR :40% mDR :5,5 mois mSSP :6,7 mois	N= 25 TR :16% mDR :NR mSSP 3,2 mois	N= 74pt (15 L1 en L1) amplification forte TR :40%(L1) ; 29% (après L1) mDR : 8,3 mois (L1), 7,5 mois (après L1) mSSP :4,1 mois (L1), 4,2 mois (aprèsL1)	N= 24 pt (7 enL1) TR : 71%(L1),30%(aprèsL1) mDR :NA mSSP :NR

### 3 Mutations de MET entraînant le saut de l'exon 14 (MET-EX14) dans le CBNPC

Le MET-EX14 possède les caractéristiques d'un oncogène driver. D'une part, les patients ayant un CBNPC MET-EX14 sont plus âgés, en majorité de sexe féminin, non-fumeur selon une méta analyse des séries rétrospectives [35]. Cette étude a aussi montré une prévalence de 3% de MET-EX14 dans le CBNPC. Ces mutations sont plus fréquentes dans le carcinome sarcomatoïde (4 à 31%), et entre 2 à 3% dans les adénocarcinomes. D'autre part, ces mutations ne sont pas associées à d'autres altérations de drivers oncogéniques sauf BRAF, PI3K. La co-mutation la plus décrite concerne la voie p53 (tp53, MDM2) [3]

En France, la recherche de MET-EX14 est recommandée après l'échec de 1 à 2 lignes de traitement. Le traitement de 1<sup>e</sup> ligne métastatique de MET-EX14 est celui du CBNPC sans mutation actionnable. Les patients MET-EX14 dont l'état général est conservé reçoivent une chimio-immunothérapie en 1<sup>e</sup> intention ou l'immunothérapie pembrolizumab ou atézolizumab en monothérapie si expression de PDL1 supérieur à 50%. Le capmatinib a été autorisé en France à partir de la 2<sup>e</sup> ligne par accès compassionnel précoce à partir de septembre 2021 jusqu'en août 2022 [20],[36]. Les recommandations canadiennes et américaines privilégient la recherche de MET-EX14

dès le diagnostic de CBNPC avancé. L'accès aux IKT MET spécifiques (capmatinib, tepotinib) en 1<sup>e</sup> ligne est autorisé aux Etats Unis. Néanmoins, la séquence thérapeutique optimale chez les patients MET-EX14 reste à déterminer.

Les données sur l'immunothérapie sont peu disponibles dans cette population. Les études rétrospectives retrouvent une réponse médiocre de mono immunothérapie comparée à la thérapie ciblée ( TR= 17%, SSP = 1,9 mois)[37]. L'efficacité de la chimio-immunothérapie est aussi inconnue. Les résultats des ITKs des essais de phase II semblent insuffisants pour confirmer leur place de 1<sup>e</sup> ligne mais restent intéressants pour les patients prétraités. Les données de vie réelle pourraient éclairer cette problématique.

## 4 Objectif

Le révolution thérapeutique ces dernières années permet de proposer non seulement l'immunothérapie mais aussi les thérapies ciblées aux patients atteints par un CBNPC avec mutation entraînant le saut de l'exon 14 de MET. Bien que leurs caractéristiques cliniques aient été bien décrites, il n'existe que peu de données disponibles sur l'efficacité du traitement dans cette population. Le mécanisme de résistance aux ITKs MET est également peu étudié. Dans ce contexte, la base de données MET-EX14 a été créée dans le cadre d'un projet translationnel comportant à la fois la description de la population et l'identification des facteurs associés à la résistance aux ITKs MET. Mon travail de thèse concerne la partie observationnelle descriptive de l'étude.

**L'objectif principal de ce travail est d'affiner les connaissances sur le profil clinico-moléculaire et d'apporter les informations thérapeutiques chez les patients MET-EX14.**

**L'objectif secondaire est d'effectuer une analyse de la survie globale chez les patients traités par IKT MET en 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique comparés à celle des patients traités par autres traitements.**

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique. Les centres participants sont 7 hôpitaux universitaires (Lille, Toulouse, Brest, Grenoble, Strasbourg, Bordeaux, GHICL) et le CLCC de Caen François Baclesse ainsi que l'institut Curie (Paris).

## 2 Population

Les patients sont atteints de CBNPC quel que soit le stade de la maladie (localisée, localement avancée ou métastatique). Ils présentent une mutation entraînant le saut de l'exon 14 de MET confirmée par test moléculaire.

Les patients ayant un autre type de mutation MET (tel que la mutation du domaine kinase) ou une fusion de MET sont également éligibles mais seront analysés séparément.

Pour le CHRU de Lille, les cas sont identifiés à partir de la liste d'altération de MET retrouvé par NGS transféré par la plateforme régionale de génétique moléculaire des cancers. Les patients sont pris en charge dans le service d'onco-pneumologie de CHRU LILLE et aussi dans les autres centres hospitaliers de la région

## 3 Cadre réglementaire

La recherche était enregistrée à l'Institut National des Données de Santé (INDS). La non-opposition du patient a été recueillie à l'oral et par écrit par le médecin référent du patient à l'occasion d'une consultation. Une dérogation était sollicitée auprès du Centre de Protection des Personnes (CPP) pour pouvoir inclure les patients décédés.

## 4 Recueil des données

### a. Base de données METEX-R

Cette base est constituée des données des patients anonymisées à partir des dossiers médicaux électroniques ou papiers. Le recrutement de patients a été réalisé entre octobre 2019 et mars 2022. Le remplissage est effectué par centre sur un cahier d'observation électronique commun (ecrf). La qualité des données est contrôlée par l'unité Statistique, d'Evaluation Economique et de Data-management (SEED) du CHRU de LILLE. Les données ne sont plus modifiables après le gel de la base. Les

données issues de l'extraction de la base sont transférées directement aux biostatisticiens du SEED pour l'analyse statistique.

## **b. Informations exploitées**

Les données sélectionnées relatives aux caractéristiques de la maladie au moment du diagnostic initial du CBNPC comportent :

- Age, sexe, statut tabagique, PS
- Stade initial
- Evolution vers un stade métastatique
- Site métastatique
- Date de diagnostic, date de décès ou date de dernière nouvelle

Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires renseignées sont

- Type histologique
- Type d'altération du gène MET
- Co mutation: EGFR, ALK, KRAS, NRAS, PI3K, AKT, PTEN, TP53
- Statut PDL1 et le niveau d'expression en 3 catégories : forte si TPS  $\geq 50\%$ , faible si TPS entre 1-et 49%), faible si TPS  $< 1\%$
- Site de la biopsie et type de biopsie sur lesquels le statut MET a été retrouvé

Les caractéristiques de traitements sont détaillées par

- Type de traitement selon 4 catégories (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, autre) avec une précision sur les molécules utilisées.
- Utilisation dans cadre de l'essai clinique
- Date de début du traitement, date de fin de traitement, date de progression, date de meilleure réponse obtenue,
- Cause d'arrêt du traitement (la progression, la toxicité, le décès ou autre cause)

## **c. Evaluation de l'efficacité de traitement**

- La survie globale (SG) de toute la population a été définie comme le délai entre la date du diagnostic et la date de décès du patient (toutes causes confondues) ou la date de dernière nouvelle. La survie globale sous un traitement systémique est la durée entre la date le 1<sup>e</sup> jour de traitement et le décès ou du dernier suivi.

- La survie sans progression est définie comme la durée entre le premier jour de traitement et la progression ou le décès.

Pour la survie (SG et SSP), si l'évènement (décès ou progression) n'avait pas eu lieu à la date de l'analyse, les patients étaient censurés. Les patients perdus de vue au cours du suivi ont été censurés à la date du dernier suivi.

-La meilleure réponse, évaluée selon le critère RECIST 1.1, est rapportée entre le début du traitement par TKI MET et la progression ou l'introduction d'un nouveau traitement.

-Le taux de réponse objective était défini par la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle sous traitement.

## 5 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane avec de l'intervalle interquartile. La distribution des variables a été étudiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Le diagramme de Sankey a été réalisé à l'aide du package NetworkD3 du logiciel R.

La survie globale et la survie sans progression ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier, et comparée entre les types de traitement par le test du Log-rank. Le modèle à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour évaluer l'impact du traitement sur la survie globale et sur la survie sans progression.

L'analyse de survie sans progression est stratifiée en fonction du traitement reçu.

La survie globale est estimée dans 3 groupes :

1/ Les patients ayant MET-EX14 sont stratifiés par le stade localisé ou métastatiques  
2/ Les patients métastatique traités par un ITK MET en 1e ligne sont stratifiés en utilisation hors ou dans le cadre d'un essai clinique

3/ Les patients ayant d'autres traitements de 1e ligne métastatique, avec une stratification en fonction de la présence de ITK MET

Les analyses ont été ajustées sur l'âge du patient et le délai entre le diagnostic métastatique et le début du traitement. L'hypothèse de proportionnalité des risques a été vérifiée par l'analyse des résidus de Schoenfeld. En cas d'hypothèse non vérifiée, c'est le temps de survie moyen restreint (Restricted mean survival time) qui a été estimé comme taille d'effet ; dans le cas contraire, ce sont les Hazard Ratios (HR).

Les tests statistiques ont été effectués selon le risque  $\alpha$  bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC, version 9.4). Toutes les analyses statistiques ont été effectuées par le SEED du CHRU de LILLE.

# Résultats

## 1 Diagramme de flux

Au total, 226 patients atteints d'un CBNPC avec une altération de MET ont été inclus entre octobre 2019 et mars 2022. Ils ont été diagnostiqués entre octobre 2009 et février 2022. Nous avons exclu de l'analyse finale 4 dossiers à cause de perte de vue et manque d'informations sur les traitements reçus.

Il y a 29 patients ayant une autre mutation du gène MET ou de fusion de MET. Ce groupe est concerné par l'analyse descriptive des caractéristiques cliniques et de l'efficacité des ITK MET.

La population de MET-EX14 comporte 193 patients divisés en 2 sous-groupes : CBNPC non métastatique (30 patients) et CBNPC métastatique (163 patients). Ce dernier comprend 135 patients traités et 28 patients non traités. Parmi les patients traités, 122 patients étaient diagnostiqués au stade métastatique et 31 patients avaient une récurrence métastatique.

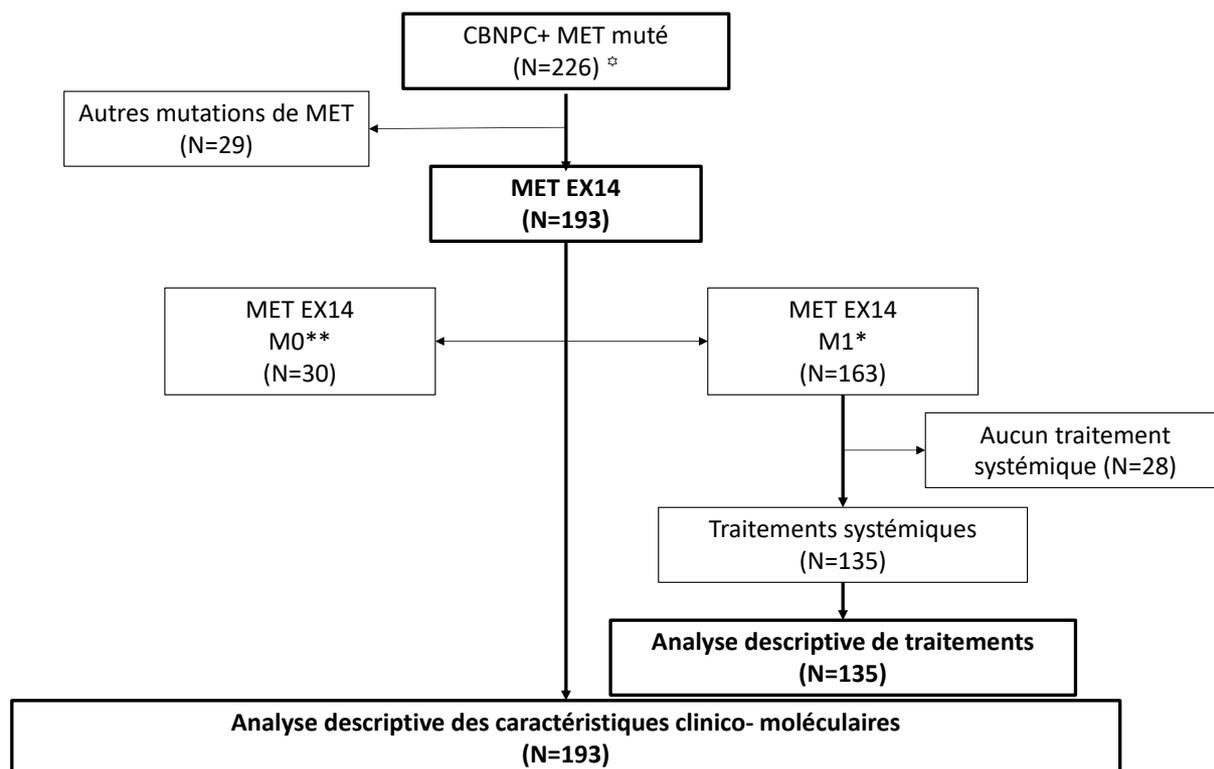


Figure 4 : Diagramme de flux de la population globale

\*M1 : stade métastatique d'emblée ou rechute métastatique

\*\*M0 : stade non métastatique

\* patients exclus pour les données manquantes

## 2 Description des caractéristiques démographiques et cliniques des patients MET-EX14

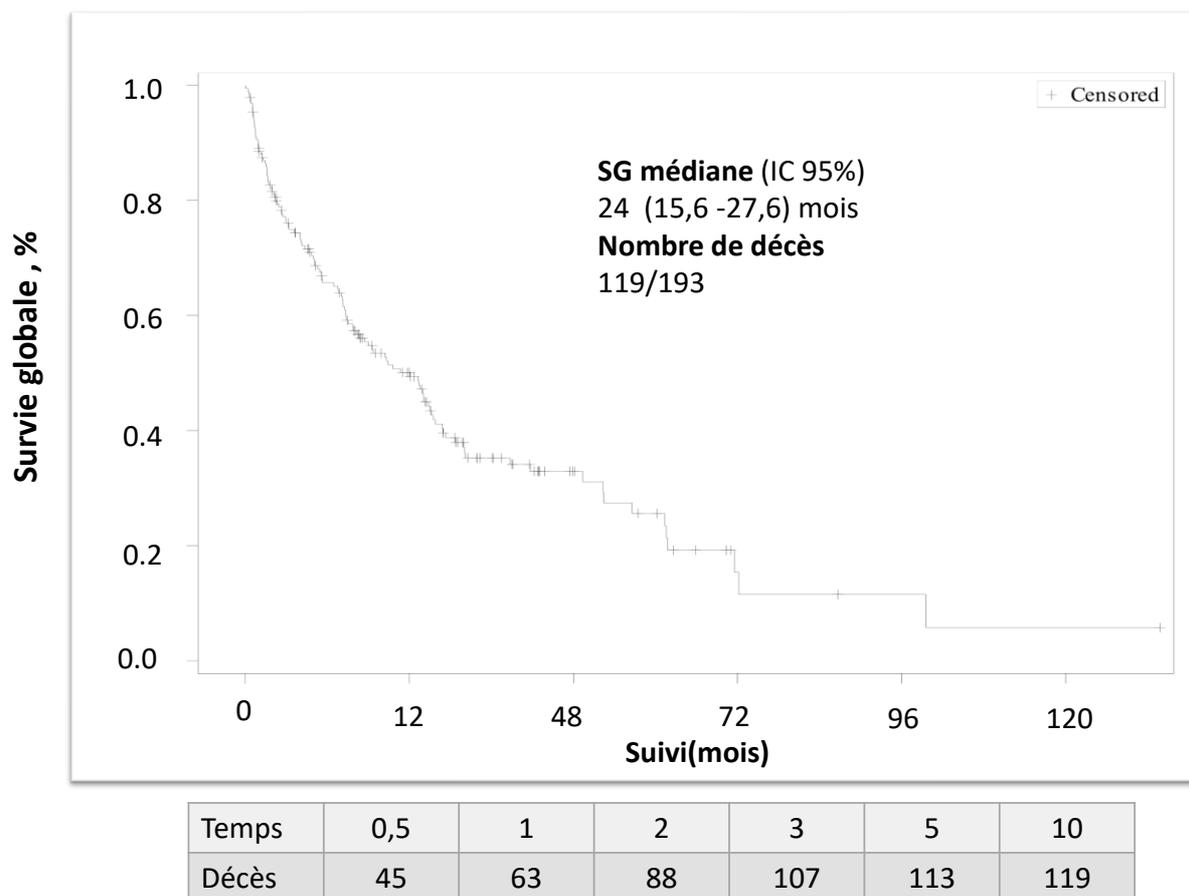
Au moment du diagnostic du CBNPC avec MET-EX14, les patients ont un âge médian de **77 ans (Q1-Q3 : 71-85 ans)**. La plupart des patients étaient des femmes (**56,5%**), non-fumeurs (**54%**). **75,3%** des patients présentent un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (**Tableau3**)

Il y avait **61** patients diagnostiqués au stade localisé. **47%** d'entre eux étaient en rechute métastatique. Les sites métastatiques les plus fréquents sont os (**52,9%**), ganglions (35,6%), poumons (33,1%), plèvre (31,2%). 15, 9% ont des métastases cérébrales. Il y a **22%** de cas non renseignés pour cette variable. Les données manquantes sont détaillées dans l'annexe.

**Tableau 3** Caractéristiques démographiques et de la maladie au diagnostic de la population MET-EX14 (N= 193)

	CBNPC MET EX14 (n =193)
Âge , ans	
Médiane	77
Q1-Q3	71 – 85
Femme, n (%)	109 (56,5)
Statut tabagique	
Fumeur	15 (7,9)
Ancien fumeur	71 (37,4)
Non Fumeur	104 (54,7)
Performance Status, n(%)	
0-1	134 (75,3)
2	31 (17,4)
3-4	13 (7,3)
Stade initiale	
M0	61(31,6)
M1	132(68,4)
Evolution métastatique, n (%)	32 (47)
Sites de métastases, n(%)	
Os	83 (52,9)
Ganglion	56 (35,7)
Poumon	52 (33,1)
Plèvre	49(31,2)
Cerveau	25 (15,9)
Surrénales	24 (15,3)
Foie	18(11,5)
Survie globale , mois	
Médiane (IC95%)	24( 15,6-27,6)

La médiane de survie globale est de **24 mois (IC95 : 15,6 – 27,6 mois)** pour toute la population de MET-EX14 (**Figure 5**) ; de **56,4 (31,2 -72) mois** pour les patients non métastatiques au diagnostic contre **14,4 (9,6-19,2) mois** pour les patients d'emblée métastatiques. La survie globale stratifiée par stades est retrouvée dans l'annexe



**Figure 5** Courbe de survie globale des patients CBNPC MET-EX14. Les croix indiquent les temps de survie censurés

### 3 Description des caractéristiques histo-moléculaires des patients MET-EX 14

La majorité des patients mutés avaient un adénocarcinome (**88%**) (**Tableau 4**)

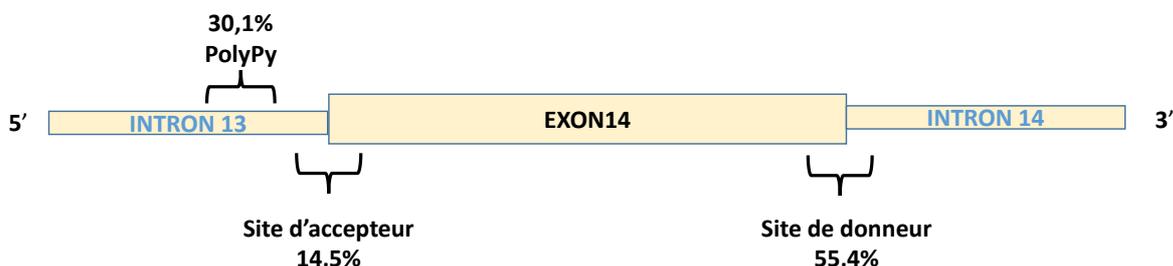
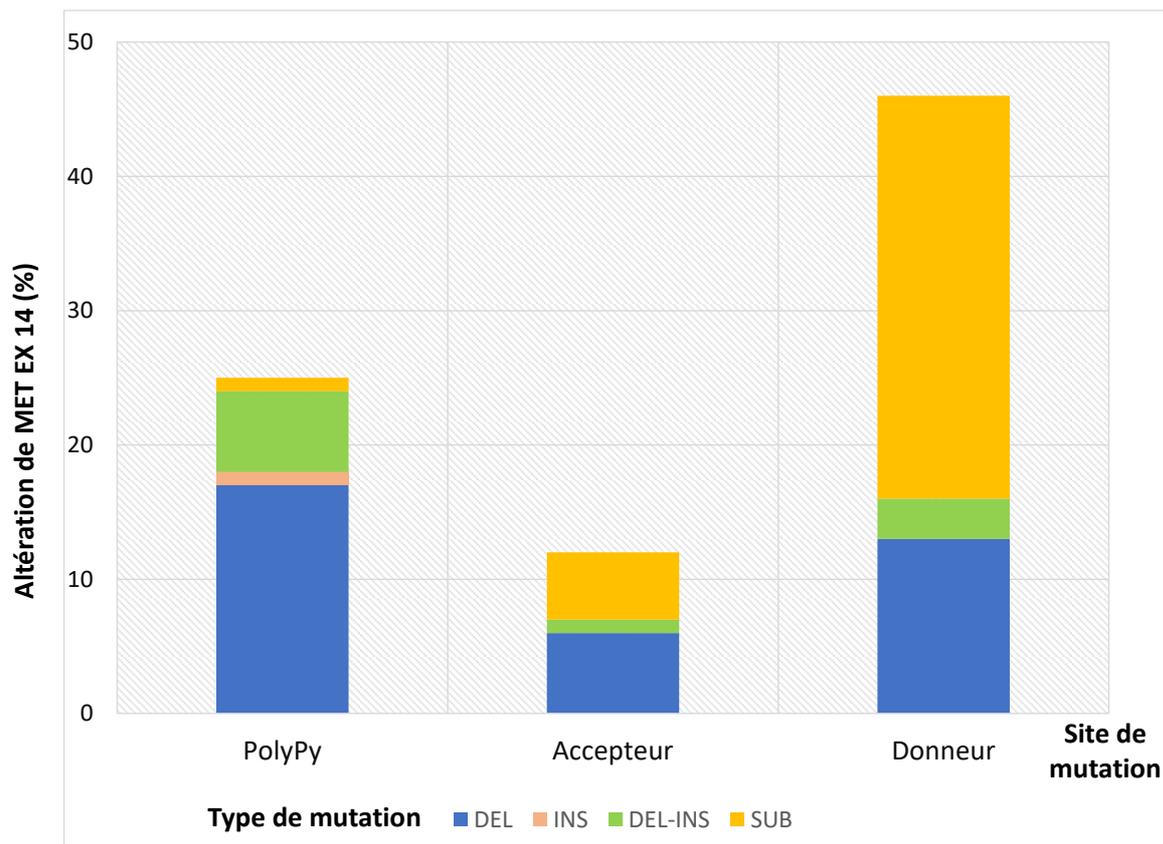
4 patients présentent à la fois une mutation avec saut de l'exon 14 et une amplification de gène MET. Il y a seulement 4 cas de mutation EGFR et 2 cas de réarrangement ALK parmi les patients MET-EX14. Les co-altérations avec KRAS ou PI3K restent faibles (<5%) La co-mutation de MET-EX14 et TP 53 a été retrouvée dans 15,6% de cas.

Le statut PDL1 est testé chez 74,2% les patients dont plus de la moitié ont une expression élevée de PDL1 (TPS ≥50%).

**Tableau 4:** Caractéristiques histologiques et moléculaires de la population MET-EX14

	CBNPC MET EX14 (n =193)
Type histologique, n(%)	
Adénocarcinome	168 (88)
Carcinome sarcomatoïde	8 (4,2)
Carcinome épidermoïde	5 (2,6)
Carcinomes à grande cellules	1 (0,5)
Autres	9(4,7)
Type de biopsie, n%	
Biopsie solide	171 (88,6)
Biopsie liquide	13 (6,7)
Site de biopsie ,n(%)	
Tumeur primitive	136 (70,5)
Métastase	34 (17,6)
Ganglion	11 (5,7)
Co mutation , n(%)	
EGFR	4 (2,1)
ALK	2 (1)
KRAS	7 (3,6)
PI3K	3 (1,6)
TP53	28 (15,6)
Statut PDL1 , n(%)	
Cas testé	132 (74,2)
Données manquantes	15 (7,8)
Niveau d'expression PDL1	
<1%	28 (21,2)
1-40%	34 (25,8)
≥50%	70 (53)

Sur les **83 patients** du CHRU de LILLE, les types de mutations de MET sont repartis en **43,4%** de **délétion**, **43,4%** de **mutations ponctuelles**, **12%** de **mutation complexe (délétion – insertion)**. Il y a un **seul cas de l'insertion** touchant la séquence pyrimidine de l'intron 13. La mutation ponctuelle touche essentiellement le **site donneur de l'épissage (83%)** alors que la délétion et la mutation complexe se trouvent plus fréquemment sur le site d'accepteur et la séquence pyrimidique. La délétion de l'exon entier ne peut pas être déterminée par la technique actuelle (**Figure 6**).



**Figure 6** Distribution d'altération MET-EX14 en fonction du site et du type de mutation pour les patients de CHRU LILLE (N=83) selon analyse par NGS

Fréquence de mutation en fonction du site de mutation de l'extrémité 5' vers 3': Poly py = séquence pyrimidique, Accepteur = site d'accepteur de l'épissage de l'exon 14, Donneur = site de donneur de l'épissage de l'exon 14.

Fréquence de type de mutation en fonction de la localisation : Del= délétion, INS = insertion, DEL-INS = Délétion-insertion, SUB= substitution ou mutation ponctuelle

## 4 Description des traitements systémiques

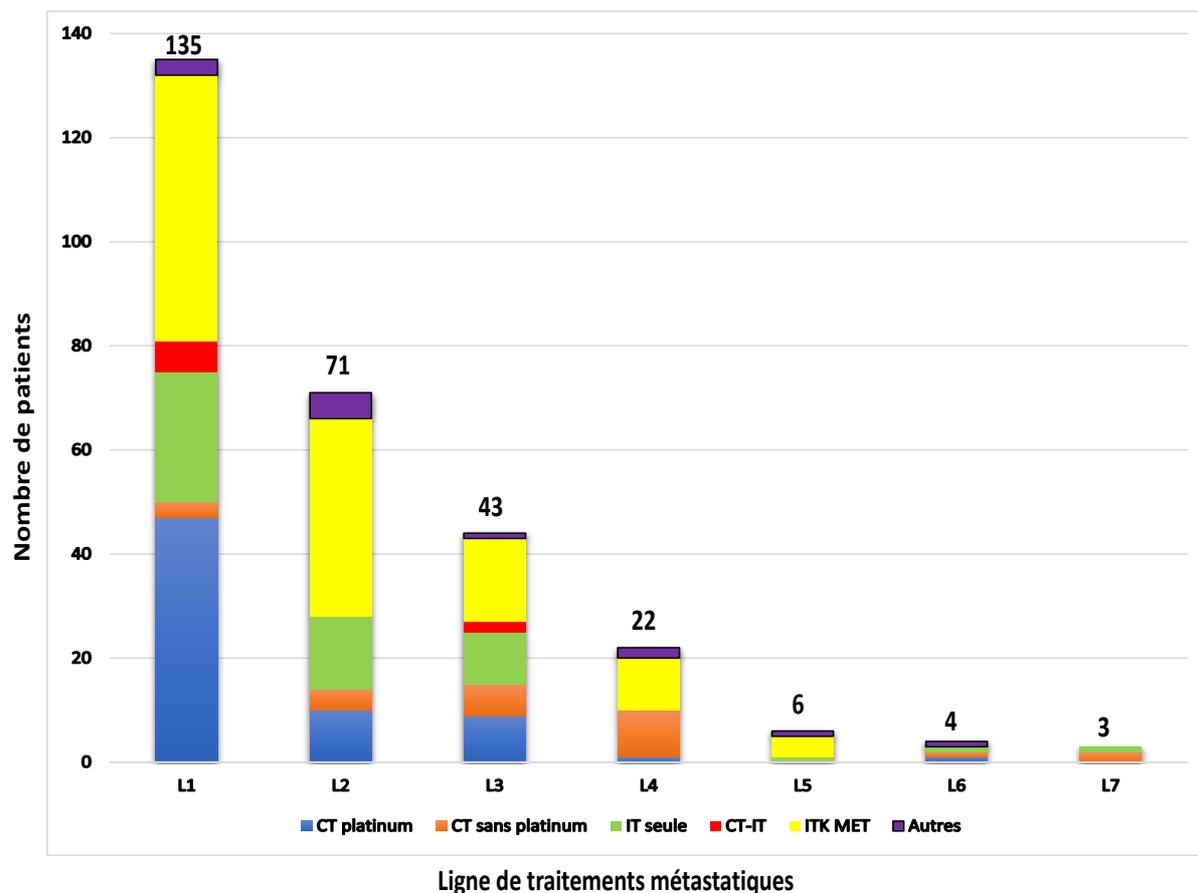
### 4.1 Description globale des traitements systémiques

Parmi les 163 patients métastatiques, **19,2 %** n'ont pas reçu de traitement systémique. Il s'agit des patients les plus âgés (médiane d'âge : **85 ans**), non-fumeurs (**77%**) plus altérés (**67% de PS ≥2**). Il y a une fréquence de co-mutation avec TP 53 dans **29,6%** des cas (**Tableau5**).

**Tableau 5** Caractéristiques démographiques et de la maladie au diagnostic de la population des patients avec CBNPC MET-EX14 métastatique non traités et traités par ITK MET

	MET EX 14 métastatique non traité (N=28)	MET EX14 traité par ITK MET (n =98)
Âge , ans		
Médiane	85	76
Q1-Q3	79-88,5	71-84
Femme, n (%)	18(64)	56(57,1)
Statut tabagique		
Fumeur	2(7,4)	37(38,5)
Ancien fumeur	4 (14,8)	5(5,2)
Non Fumeur	21 (77,8)	54(56,3)
Performances Status, n(%)		
0-1	9 (33,3)	87(81,9)
2	10 (37)	13(13,8)
3-4	8(29,6)	4(4,2)
Stade initiale		
M0	4 (14,3)	17(17,3)
M1	24 (85,7)	81(82,7)
Evolution métastatique, n (%)	4 (100%)	17(100)
Sites des métastases, n(%)		
Os	14 (50)	47(50)
Ganglion	6(21)	34(36,2)
Poumon	13(46,4)	29(30,9)
Plèvre	8(28,6)	32(34)
Cerveau	7(25)	14(14,9)
Surrénales	3(10,7)	14(14,9)
Foie	6(21,4)	10(10,6)
Survie globale , mois	NR	NR
TP53, n(%)	8(29,6)	11(12,5)

La description des traitements a été portée sur 135 sujets ayant reçu au moins un traitement métastatique. **45%** de patients sont exposés à la chimiothérapie (CT) contre **37%** à l'immunothérapie (IT) et **60%** aux ITK MET. Les patients ont eu jusqu'à 7 lignes de traitement avec un nombre décroissant en avançant dans les lignes (**Figure 7**)

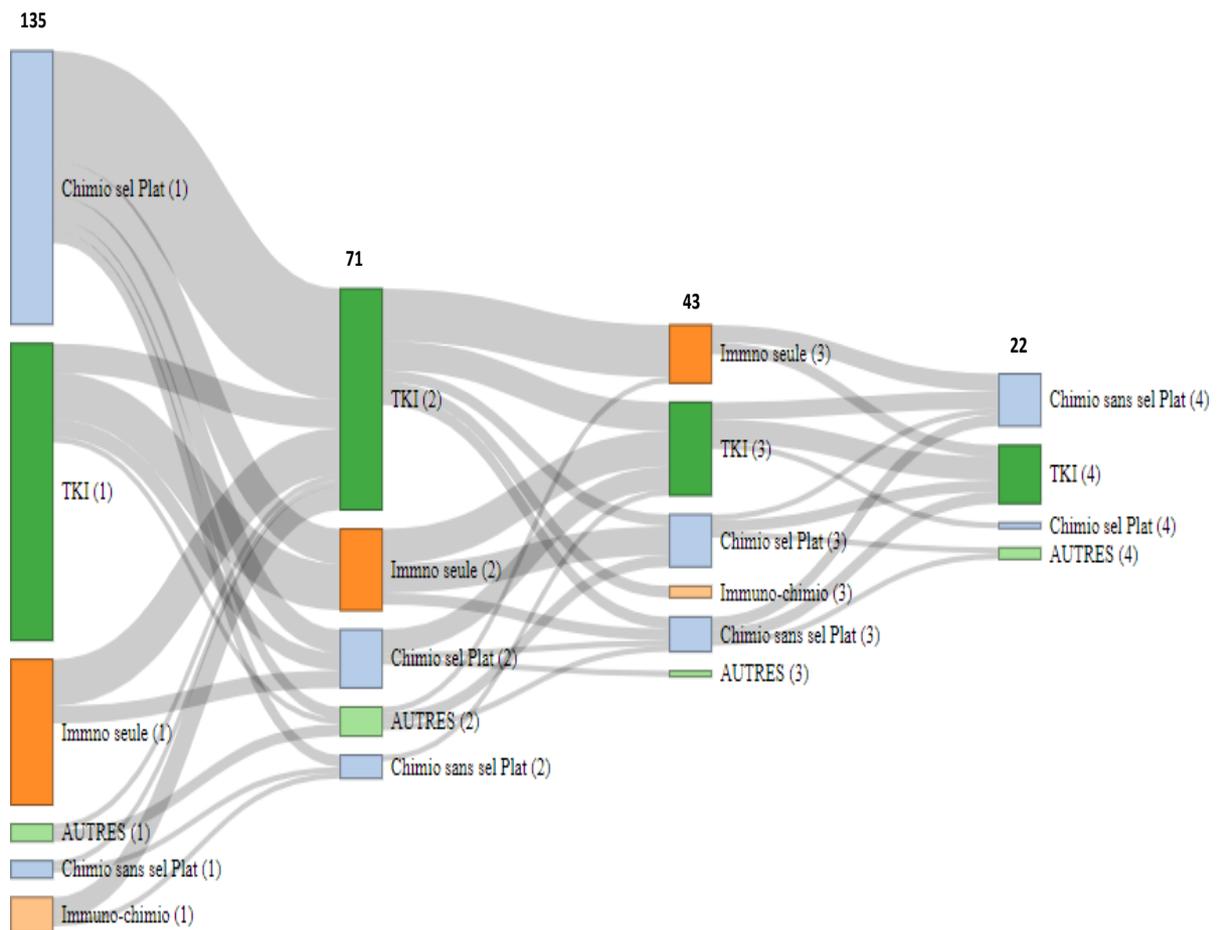


**Figure 7** Fréquence des types de traitement systémique en fonction de ligne de 1 à 7 (L1 à L7)

CT platinum = chimiothérapie à base de sel de platine ; CT sans platinum = chimiothérapie sans sel de platine ; IT seule = mono-immunothérapie ; CT-IT = chimio-immunothérapie ; ITK MET = inhibiteur de tyrosine kinas anti MET, Autres = autres traitements

La chimiothérapie est divisée en 2 sous-groupes : chimiothérapie avec sel de platine ou chimiothérapie sans sel de platine. L'immunothérapie est séparée en 2 sous-groupes : immunothérapie seule (IT seule) ou chimio-immunothérapie (CT-IT). En outre, il y a 1 sous-groupe de ITK MET et un dernier sous-groupe pour les autres traitements. La fréquence et le taux de réponse par type de ligne de traitement et par ligne sont rapportés.

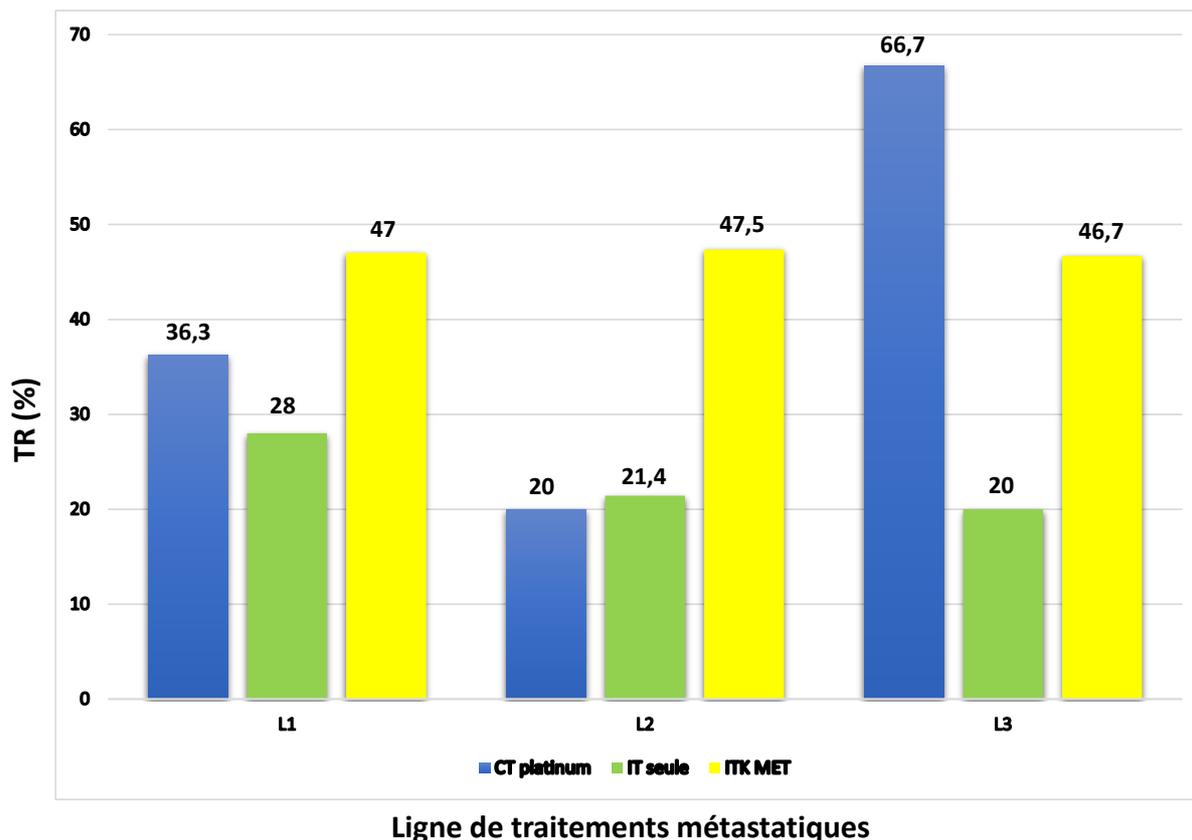
Concernant la fréquence pour chaque catégorie de traitement (**Figure 8**), les ITK MET et la CT à base de sels de platine sont les plus utilisés en 1<sup>e</sup> ligne (**37,8% et 35%**). L'IT seule en 1<sup>e</sup> intention représente **18,6%**. En plus, **6** patients ont eu une CT-IT en 1<sup>e</sup> ligne et **2** patients en ont eu en 3<sup>e</sup> ligne. Pour les lignes ultérieures, les ITK MET restent les traitements les plus proposés (**53,2%** de la 2<sup>e</sup> ligne, **36,4%** de la 3<sup>e</sup> ligne). La CT avec sels de platine est utilisée essentiellement en 1<sup>e</sup> ligne alors que la CT sans sel de platine à partir de la 3<sup>e</sup> ligne. L'utilisation de l'IT seule est répartie de manière équilibrée entre la 1<sup>e</sup> ligne (25 patients) et les 2<sup>e</sup> /3<sup>e</sup> ligne (24 patients). Les données détaillées se trouvent dans l'annexe.



**Figure 8** Diagramme de Sankey de traitement systémique jusqu'en 4<sup>e</sup> ligne thérapeutique

CT sel plat = chimiothérapie à base de sel de platine ; CT sans sel plat= chimiothérapie sans sel de platine ; Immuo seule = mono-immunothérapie ; Immuo-chimio= chimio-immunothérapie ; ITK MET= inhibiteur de tyrosine kinas anti MET, Autres = autres traitements

Le taux de réponse objectif (TRO) est décrit pour les 3 premières lignes thérapeutiques. Le résultat pour les 3 sous-groupes CT-IT, CT sans sels de platine et autres traitements ne sont pas présentés sur l'histogramme (**Figure 9**) à cause de faibles effectifs. Néanmoins, il y a une réponse partielle chez 4 patients sur 6 traités par CI-IT en 1<sup>e</sup> ligne. Les ITK MET donnent le TRO le plus important et identique de l'ordre de **46-47%**. Le TRO en 3<sup>e</sup> ligne pour CT est de 66,7% mais sous réserve d'un faible nombre de patients (9 patients). L'IT seule a montré un taux comparable de **20%**.



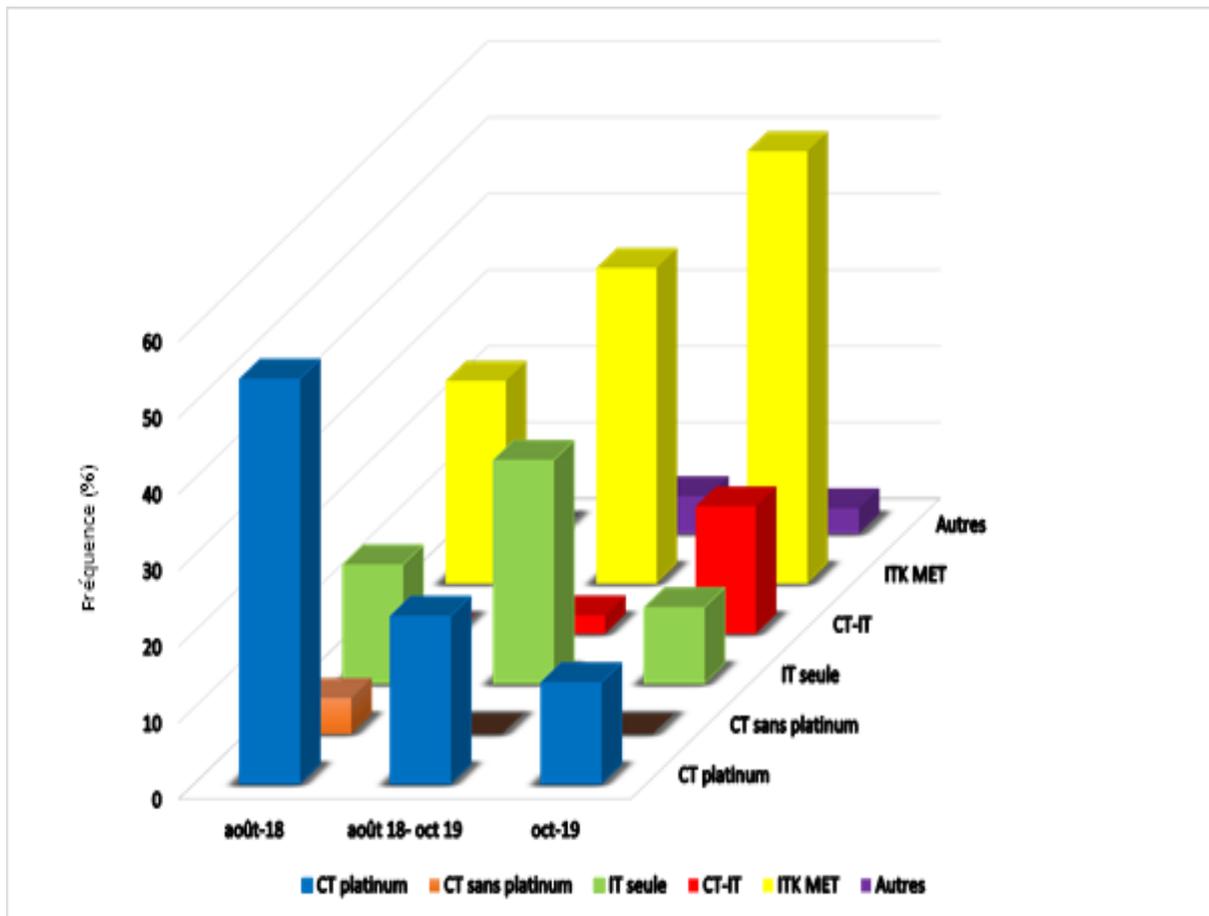
**Figure 9: Taux de réponse par type de traitement pour 3 premières lignes métastatiques**

*TRO = taux de réponse calculé en %. CT platinum = chimiothérapie à base de sel de platine ; IT seule = mono-immunothérapie ; ITK MET= inhibiteur de tyrosine kinase anti MET.*

## 4.2 Description du traitement de 1<sup>e</sup> ligne

L'évolution du traitement en 1<sup>e</sup> ligne dans les CBNPC EGFR /ALK négatifs est marquée par l'AMM du pembrolizumab dans cette indication pour les patients avec un PDL1>50% en août 2018 puis la combinaison de pembrolizumab avec la CT à base de sels de platine en octobre 2019. Avant août 2018, la bi-chimiothérapie avec sels de platine était un standard de 1<sup>e</sup> ligne. Après octobre 2019, la CT-IT est indiquée en 1<sup>e</sup> intention pour tous les patients avec une option à l'IT seule si PDL1> 50%.

Les données de la 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique ont été divisées en 3 périodes (avant 08/2018, entre 08/2018 et 10/2019, après 10/2019) (**Figure 10**). En 1<sup>e</sup> ligne, la CT à base de sels de platine et les ITK MET sont le plus utilisés. En effet, la CT est prescrite surtout avant l'ère de l'immunothérapie (avant août 2018) puis son utilisation décroît. A l'inverse, l'utilisation des ITK MET suit une tendance de croissance pour devenir le traitement le plus prescrit en 1<sup>e</sup> ligne après août 2018. Chez les patients MET-EX14, l'IT seul a laissé la place à l'utilisation de la CT-IT depuis octobre 2019.



**Figure 10: Fréquence des types de traitement systémique en 1e ligne avant et après l'ère d'immunothérapie**

*Avant aout 2018 : IT en 2e ligne depuis 2017*

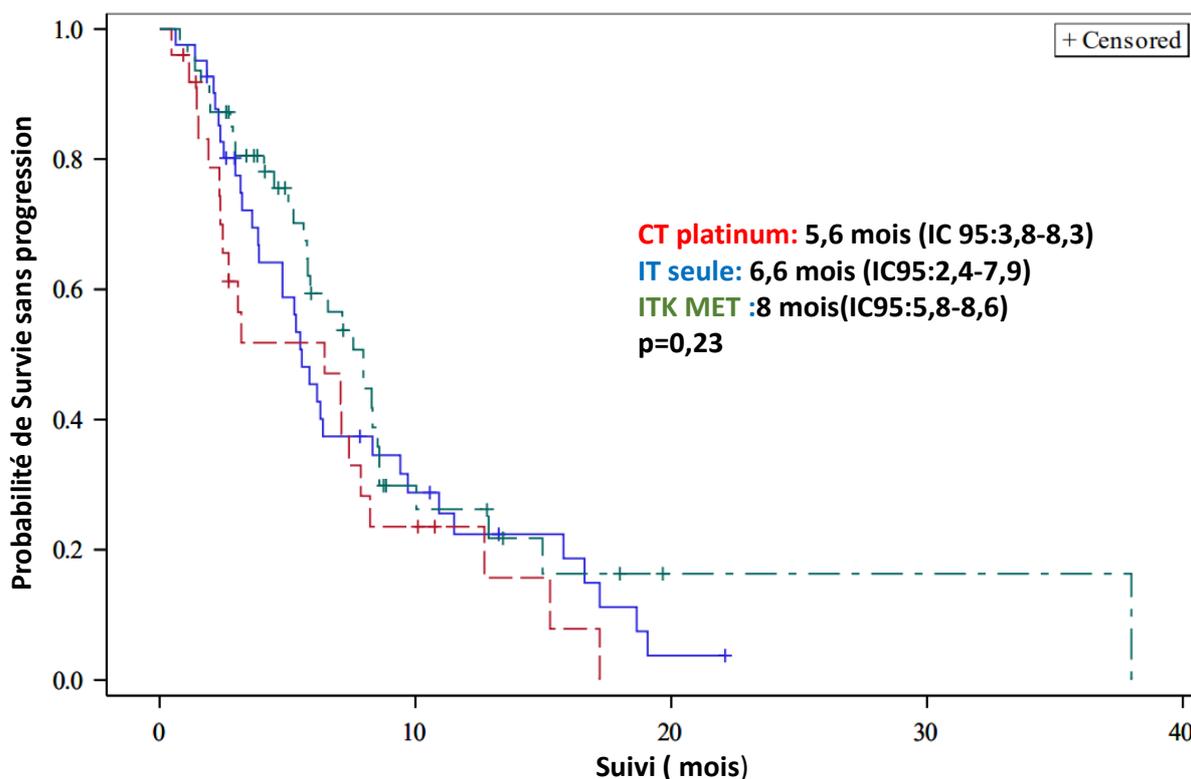
*Entre aout 2018 et octobre 2019 : IT en 1e ligne si PD L1>50 %, sinon 2e ligne*

*Après octobre 2019 : pour CBNPC EGFR et ALK négatif, CT-IT en 1e ligne, option IT en 1e ligne si PD L1>50 %*

*CT platinum = chimiothérapie à base de sel de platine ; CT sans platinum : chimiothérapie sans sel de platine ; IT seule = mono-immunothérapie ; CT-IT : Chimio-immunothérapie ; ITK MET = inhibiteur de tyrosine kinase anti MET.*

La survie sans progression en 1e ligne en fonction du traitement est de **5,6 mois** (IC95 :3,8-8,3 mois) pour la CT à base de sels de platine ; **6,4 mois** (IC95 :2,4 -7,9mois) avec l'IT ; **7,9 mois** (IC95% : 5,8 -8,6 mois) pour les ITKs MET (**Figure 11**). Cette différence n'est pas significative (**p=0,23**).

### Survie sans progression en 1<sup>e</sup> ligne métastatique



**Figure 11:** Courbe de Kaplan Meier pour l'estimation de la survie sans progression en 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique en fonction du traitement

### 4.3 Focus sur les ITKs MET

Les caractéristiques démographiques des patients traités par ITK MET sont **57%** de femmes, avec un âge médian de 76 ans, majoritairement non-fumeurs (56%), **81%** de PS 0-1 et **14,9%** avec des métastases cérébrales (**Tableau 5**).

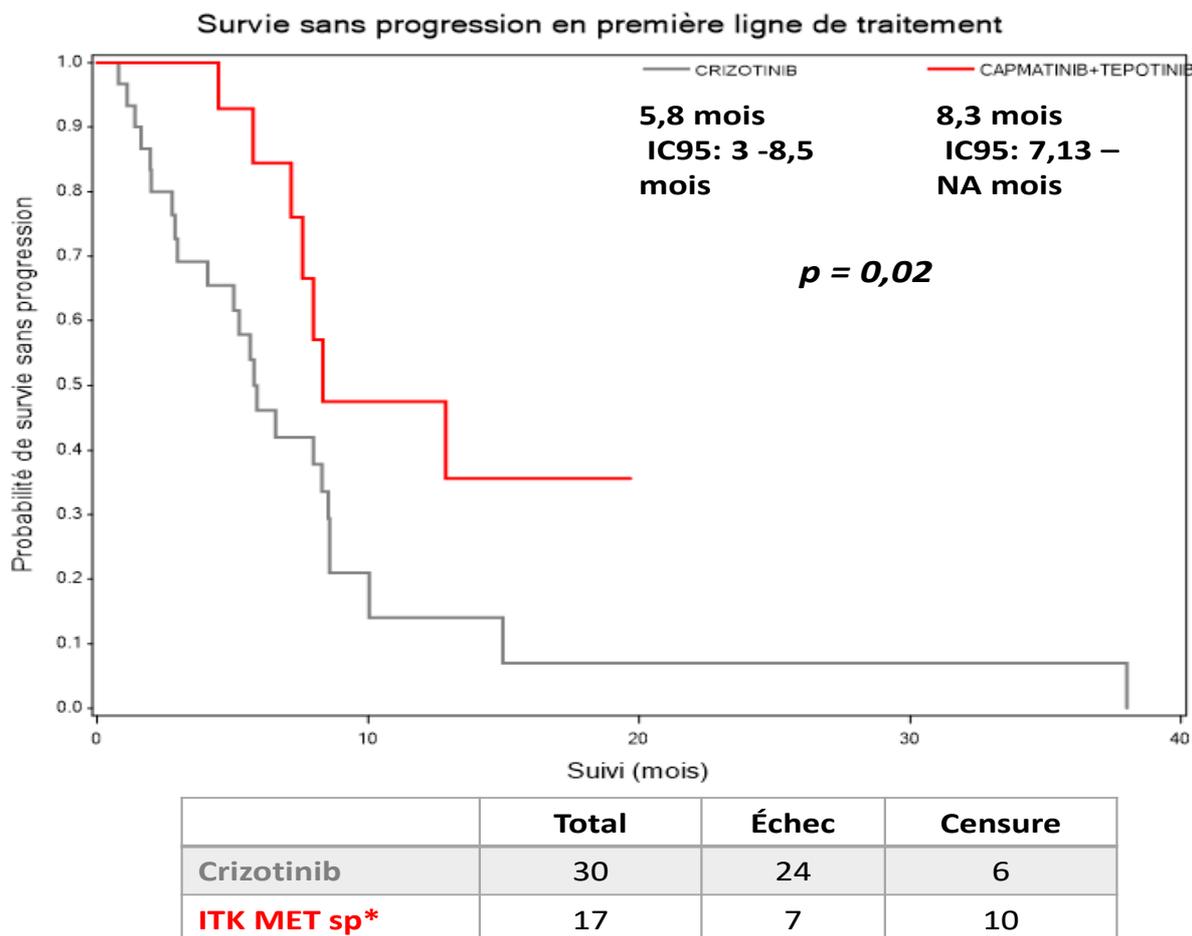
Les ITK MET comportent le crizotinib, le capmatinib et le tepotinib. Le crizotinib est la molécule la plus prescrite notamment en 1<sup>e</sup> ligne (**Tableau 6**). La majorité des traitements sont réalisés hors l'essai clinique. Le tepotinib est accessible uniquement dans le cadre de l'essai clinique VISION.

**Tableau 6 Utilisation de 3 ITKs MET en 1<sup>e</sup> ligne (L1) ou à partir de 2<sup>e</sup> ligne (≥ L2) ainsi le nombre d'utilisation dans le cadre de l'essai clinique**

	L1	≥ L2	Essai clinique *
<b>Crizotinib</b>	<b>30</b>	<b>38</b>	<b>7</b>
<b>Capmatinib</b>	<b>7</b>	<b>23</b>	<b>3</b>
<b>Tepotinib</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>

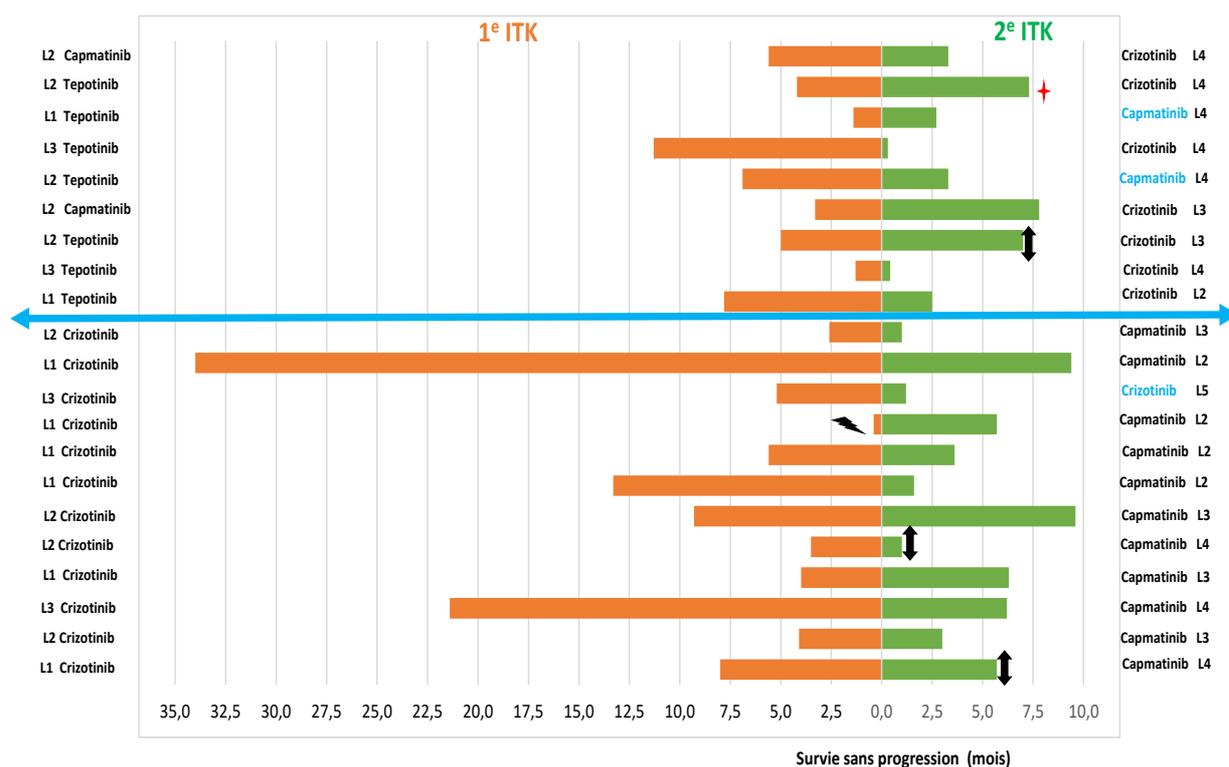
L1 = utilisation en 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique ; ≥L2 = utilisation à partir de la 2<sup>e</sup> ligne  
 \*Nombre d'utilisation en essai clinique quel que soit la ligne thérapeutique

Concernant l'efficacité du traitement, la SSP sous ITK MET est de **8 mois (IC95% :5,8-8,6 mois)** en 1<sup>e</sup> ligne. La médiane de SSP en 1<sup>e</sup> ligne est de **5,5 mois (IC95% :2,3-8,6 mois)** pour le Crizotinib et **8,3 mois (IC95% :7,13 mois –non atteinte)** pour le Tepotinib et le Capmatinib (**Figure 12**). L'âge médian est de **80,3 ans (Q1-Q3 :73-87 ans)** pour le groupe capmatinib et **76,7 ans (Q1-Q3 69-83 ans)** pour l'autre groupe. L'état général altéré (PS≥2) représente respectivement **20% et 24%** (Annexe).



**Figure 12:** Courbe de Kaplan Meier pour l'estimation de survie sans progression en fonction de type de TKI anti MET en 1<sup>e</sup> ligne

Il y a 20 patients ayant deux ITK MET et un patient qui a eu les 3 molécules. L'utilisation séquentielle du crizotinib puis switch par capmatinib est la plus représentée (11 cas /20) (**Figure 13**). La survie sans progression après chaque ITK MET est aussi rapportée. Les patients qui n'ont pas répondu au 1<sup>e</sup> ITK anti- MET n'ont pas non plus de SSP prolongé avec une autre molécule.



**Figure 13: Séquences thérapeutiques chez les patients MET-EX14 ayant reçu au moins 2 ITKs MET (N=21)**

Nombre des patients traités par 2 ITKs (20) : crizotinib-capmatinib (11) ; capmatinib-crizotinib (2) ; tepotinib-crizotinib (4) ; tepotinib-capmatinib (2) ; rechallenge crizotinib (1), 3 ITKs MET (1). Ligne thérapeutique (L1 à L5)

★ 3 ITKs MET : Tepotinib L1 – Crizotinib en L4 – Capmatinib L5

☛ Arrêt pour toxicité. ⇕ censure

En termes de toxicité, il y a 16 % d'arrêt pour toxicité dans le groupe ITKs MET contre seulement 6,6% dans le groupe de ITK ou 15% avec la chimiothérapie à base de sel de platine (Annexe)

## 5 Bénéfice en survie globale avec ITK MET en 1<sup>e</sup> ligne métastatique

Les ITKs MET sont les traitements les plus utilisés chez les patients inclus dans notre base de données. Ces molécules ont donné un taux de réponse intéressant même au-delà de 1<sup>e</sup> ligne. Nous avons déterminé le bénéfice sur la survie globale apporté par ITKs MET en comparant 2 groupes : ceux qui ont reçu en 1<sup>e</sup> ligne la thérapie ciblée et ceux recevant un autre traitement. Il y a 51 patients dans le groupe de ITKs MET et 84 patients dans le groupe contrôle.

Tout d'abord, les caractéristiques de patients ont été décrit dans le **tableau 7**. Les patients traités en 1<sup>e</sup> ligne par ITKs MET sont plus âgés. L'âge médian dans ce groupe est de **79,1 ans (Q1-Q3 :72-85 ans)** versus **74,6 ans (Q1-Q3 :70 -81 ans)** ( $p = 0,004$ ).

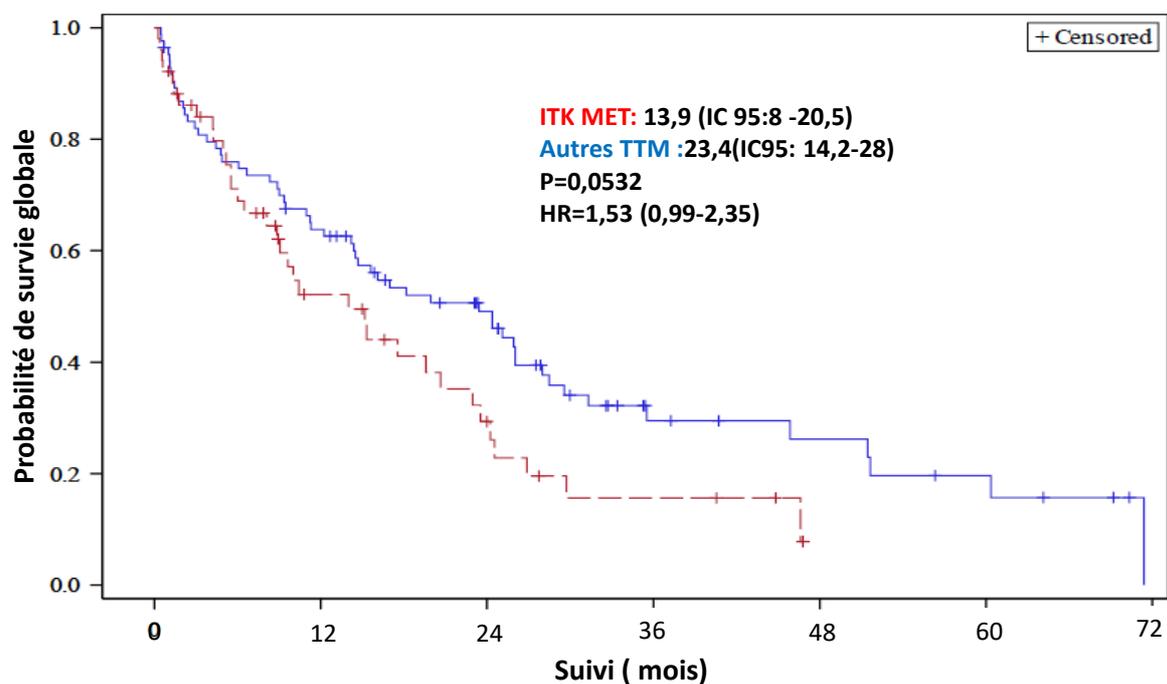
On observe un plus grand nombre de patients altérés (PS  $\geq$  2) ou patients non-fumeurs dans le groupe ITK MET. Cette différence reste non significative.

**Tableau 7:Caractéristiques de patients MET-EX14 en fonction du traitement de 1e ligne**

	TKI MET L1 (n =51)	Autres en L1 (n=84)	p
Âge , ans			
Médiane	79,1	74,6	0,004
Q1-Q3	(72-85)	(70-81)	
Femme, n (%)	28 (54,9)	43(51,2)	
Statut tabagique			
Fumeur	3 (6)	6(7,23)	
Ancien fumeur	14(34)	41(49,4)	
Non Fumeur	30 (60)	36(43,4)	0,17
Performance Status, n(%)			
0-1	37(74)	65(84,4)	
$\geq$ 2	13 (26)	12(15,6)	0,14
TTM de 1 <sup>e</sup> ligne, n (%)	-Crizotinib: 34 (66,7) -Capmatinib:7 (13,7) -Tépotinib:10 (19,6)	-CT sel de platine:47(56) - IT seule :25 (29,8) -IT-CT :6 (7,1) - Autres ttm* :6(7,1)	
TKI MET dans l'essai clinique n(%)	13(25,5)	16 (34)	
Nombre de patient ayant une 2 <sup>e</sup> ligne n(%)	17 (33,3%)	54(64,3%)	

La survie globale médiane semble inférieure chez les patients traités d'emblée par la thérapie ciblée anti MET. En effet celle-ci est estimée à **13,9** mois comparée à **23,4** mois du groupe contrôle avec un Hazard-ratio (HR) à **1,53 (IC95% :0,99-2,35)** ( **Figure 14**). Après un ajustement sur l'âge, le délai entre le diagnostic et le traitement et le TP53, cette tendance n'est plus observée entre 2 groupes (**HR = 1,56(IC95% : 0,64-2,6)**) (**Tableau8**). Le résultat défavorable dans le groupe ITK MET est probablement expliqué par le nombre plus élevé de patients âgés et altéré. Les patients ayant reçu la thérapie ciblée dans le cadre de l'essai clinique seraient plus comparables avec ceux du groupe contrôle.

### Survie globale en fonction du traitement de 1<sup>e</sup> ligne



	Nombre total	Echec	Censure
ITK MET	51	35	16(31,4%)
Autres TTM	84	57	27(32,1%)

**Figure 14:** Survie globale en fonction du traitement de 1<sup>e</sup> ligne estimée par la méthode Kaplan Meier

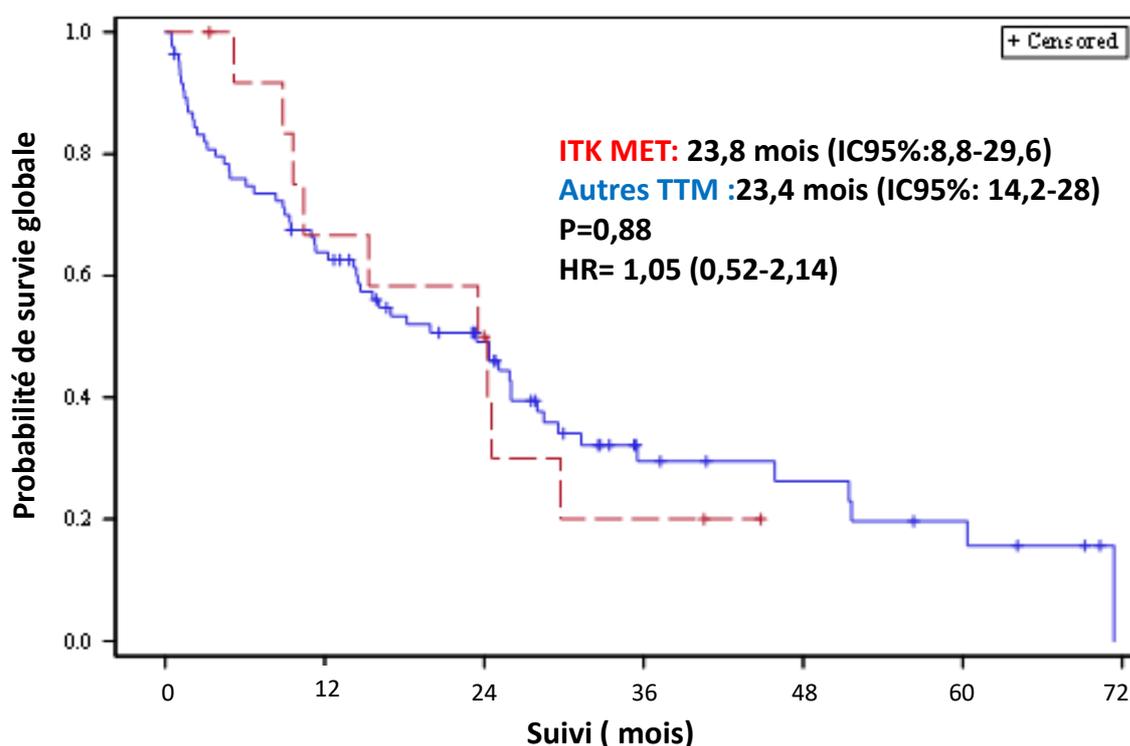
**Tableau 8:** Comparaison de la survie globale chez les patients MET-EX14 traités par TITK MET versus autres traitements en 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique

mOS (mois)	TKI MET (n=51)	Autres TTM (n=84)	HR IC 95%
Univarié	13,9 (IC 95:8 -20,5)	23,4(IC95: 14,2-28)	1,53 (0,99-2,35)
Multivarié ***			1,56(0,64-2,6)

\*\*\* ajustement sur l'âge, le statut tp53, le délai entre le diagnostic et le début du traitement

Parmi les 13 patients traités par ITKs MET issu de l'essai clinique, 10 patients sont traités par tepotinib, 2 ayant reçu capmatinib et 1 seul traité par crizotinib. Sous réserve un faible effectif, la médiane de survie globale retrouvée est similaire avec celle du groupe de contrôle (respectivement **23,4 mois, 23,8 mois**) avec un **HR= 1,05 (0,52-2,14)** (**Figure 15**). Ce résultat n'est pas changé après un ajustement sur l'âge et le délai entre le diagnostic et le début du traitement (**Tableau 9**).

### Survie globale ITK MET de 1<sup>e</sup> ligne en essai clinique versus autres traitements



	Nombre total	Echec	Censure
ITK MET	13	9	4(30,8%)
Autres TTM	84	57	27(32,1%)

**Figure 15:** Survie globale chez les patients traités par ITK MET en 1<sup>e</sup> ligne dans le cadre de l'essai clinique comparée avec autres traitements, estimée par la méthode Kaplan Meier

**Tableau 9:** Comparaison de la survie globale chez les patients MET-EX14 traités par ITK MET dans le cadre de l'essai clinique versus autres traitements en 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique

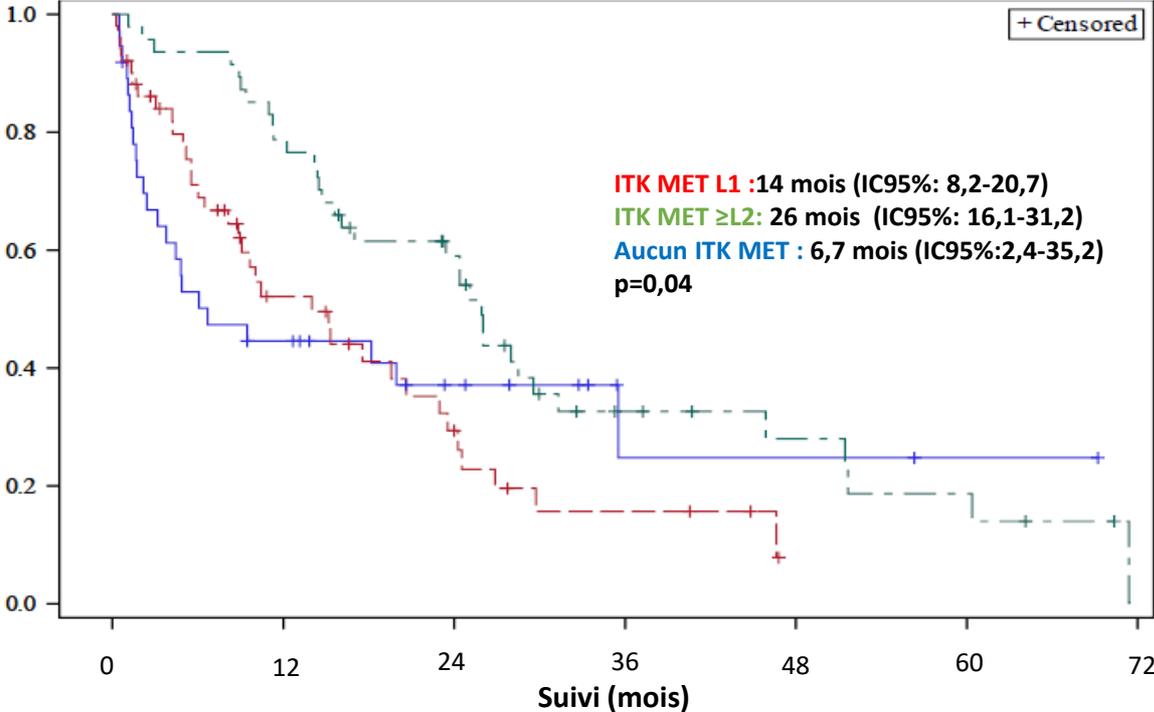
mOS (mois)	TKI MET essai (n=13)	Autres TTM (n=84)	HR IC 95%
Univarié	23,8 (IC 95:8,8-29,6)	23,4(IC95: 14,2-28)	1,05 (0,52-2,14)
Multivarié*			1,01(0,49-2,07)

\*ajustement sur l'âge, le délai entre le diagnostic et le début du traitement

Il est difficile de déterminer le bénéfice en survie globale des ITKs MET utilisés en 1<sup>e</sup> ligne. Nous avons analysé l'efficacité de ces traitements chez les patients prétraités en comparant 3 groupes : ceux ayant reçu en 1<sup>e</sup> ligne un ITK MET ceux traités par ITK MET à partir de 2<sup>e</sup> ligne, ceux qui n'ont jamais reçu de ITKs MET. Les médians de survie globale sont respectivement de **14 mois (IC95% :8,2-20,7)** versus **26 mois (IC95%: 16,1-31,2)** versus **6,7 mois (IC95%:2,4-35,2)**. La courbe de survie du groupe TKI MET en 2<sup>e</sup> ligne est détachée de celle des autres groupes (**Figure 16**). Les courbes se croisent témoignant une différence de risque de décès dans le temps. Ceci est pris en compte en utilisant le modèle de temps de survie restreinte. Le bénéfice de

survie restreint à un temps donné correspond ainsi à l'aire entre deux courbes de survie jusqu'à l'horizon temporel considéré (**Figure 17**). Il y a un avantage de survie chez les patients traités par thérapie ITK MET à partir du 2<sup>e</sup> ligne par rapport aux 2 autres groupes.

**Survie globale stratifié dans le groupe autre ttm de 1<sup>e</sup> ligne**

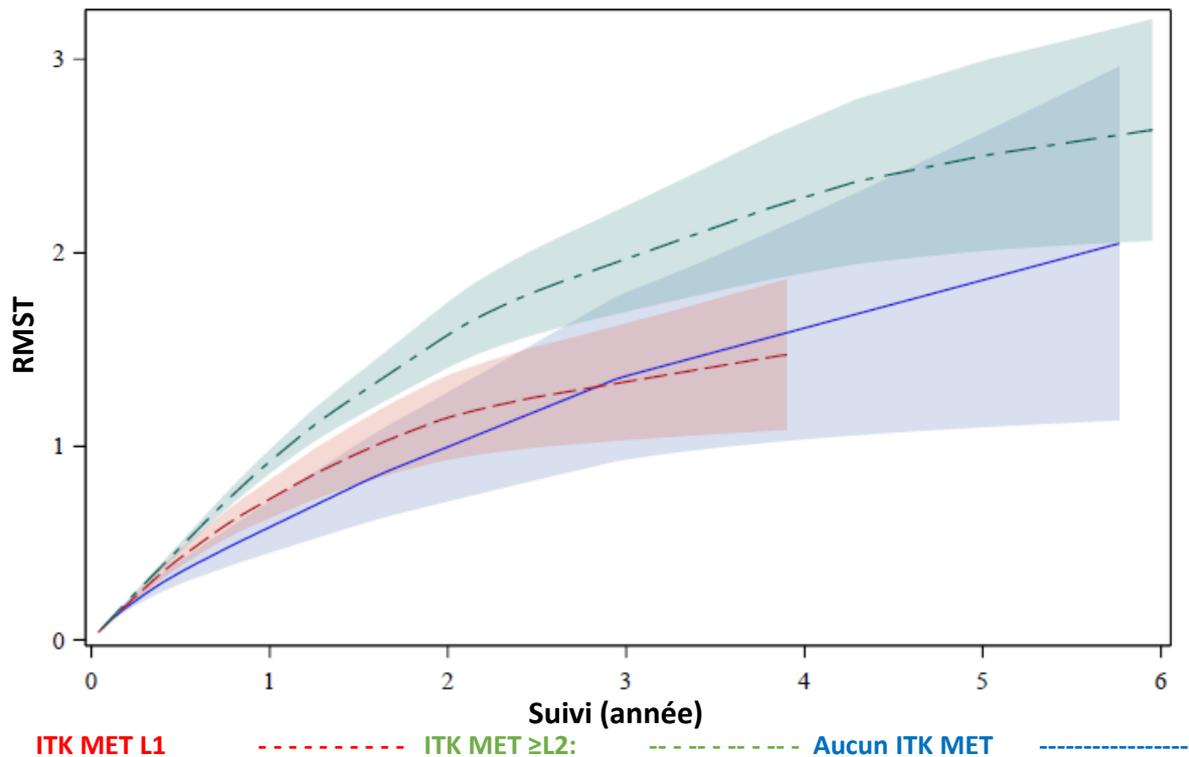


	Nombre total	Echec	Censure
ITK MET L1	51	35	16(31,37%)
ITK MET ≥ L2	47	34	13(27,7%)
Aucun ITK MET	37	23	14(37,8%)

**Figure 16: Survie globale chez les patients MET-EX14 stratifiée en fonction d'utilisation de MET-EX14**

## Survie globale stratifiée

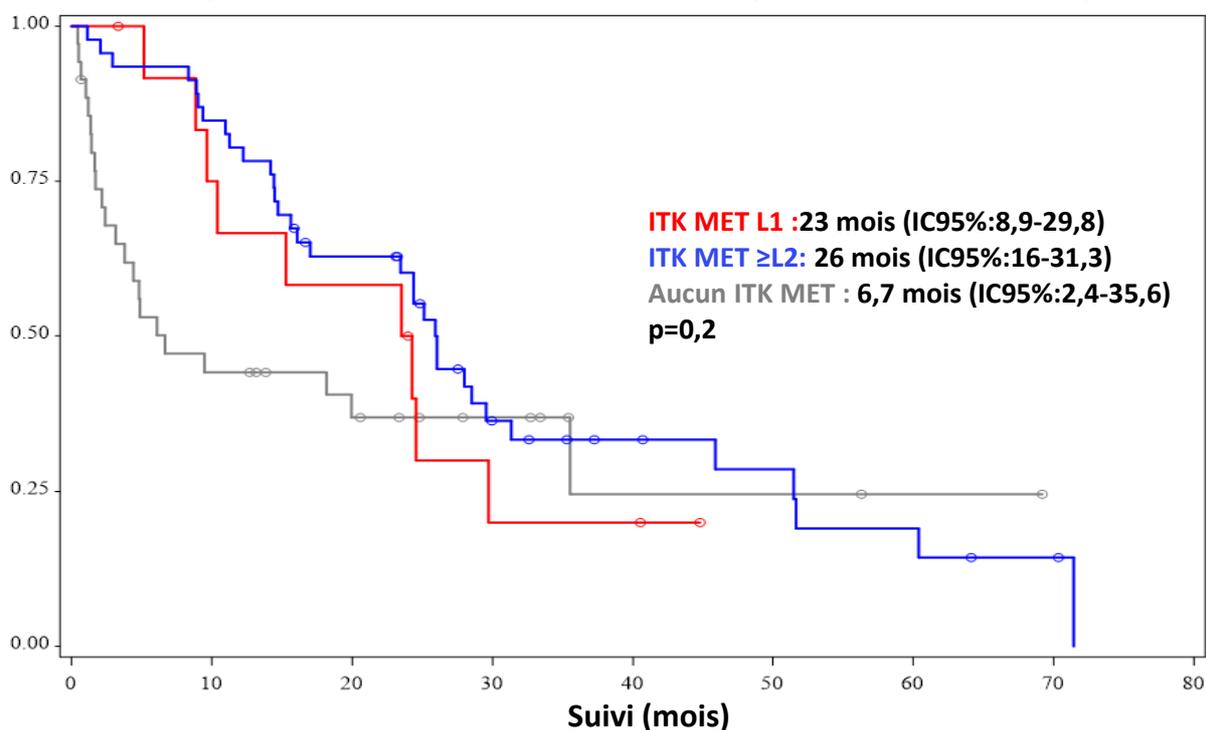
### Restricted Mean Survival Time Curves With 95% Pointwise Confidence Limits



**Figure 17:** Temps de survie moyen restreint (Restricted mean survival time) estimé chez les patients MET-EX14 en fonction d'utilisation de ITK MET

Dans un deuxième temps, l'analyse comparative est réalisée en limitant le groupe de ITKs MET en 1 ligne à l'utilisation dans le cadre de l'essai clinique. La survie médiane s'est améliorée au même niveau que celle du groupe ITKs MET en 2<sup>e</sup> ligne. La survie globale dans ces 2 groupes est significativement supérieure que celle de patients qui n'ont jamais reçu de ITK MET (**Figure 18**), (**tableau 10**).

### Survie globale stratifié en fonction de ITK 1<sup>e</sup> ligne dans les essais cliniques



	Nombre total	Echec	Censure
ITK MET L1	13	9	4(37,1%)
ITK MET ≥ L2	47	34	13(27,7%)
Aucun ITK MET	37	23	14(37,8%)

**Figure 18:** Survie globale chez les patients MET-EX14 stratifiée en fonction d'utilisation IT MET dans le cadre de l'essai clinique pour 1<sup>e</sup> ligne

**Tableau 10:** Comparaison de la survie globale chez les patients MET-EX14 stratifiée en fonction traités par ITK MET, 1<sup>e</sup> ligne de ITK MET réalisé dans le cadre de l'essai clinique

ITK MET L1 (n=14)	ITK MET ≥ L2 (n=47)	Aucun ITK MET (n=37)	Modèle multivarié *
23(IC 95:8,9- 29,8)	26(IC95:16-31,3)		RMST p=0,76
	26(IC95:16-31,3)	6,7(IC95:2,4-35,6)	RMST p= 0,0002
23(IC 95:8,9- 29,8)		6,7(IC95:2,4-35,6)	RMST p=0,012

\* ajustement sur l'âge, le délai entre le diagnostic et le début du traitement. Survie globale estimée en mois. RMST : modèle de temps de survie restreinte.

# Discussion

## 1 Principaux résultats

Dans cette étude, les patients atteints par un CBNPC avec saut de l'exon 14 de MET sont majoritairement des femmes, d'âge médian de 77 ans, sans antécédent de tabagisme avec métastases osseuses dans la moitié de cas. Le profil moléculaire est marqué par une association avec mutation de TP 53 et une expression élevée de PDL1.

Les ITK MET est le traitement le plus représenté quel que soit la ligne thérapeutique. En 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique, cette classe de thérapie ciblée donne une survie sans progression (SSP) médiane de 8 mois contre 6,6 mois avec mono-immunothérapie ou 5,6 mois contre la chimiothérapie. Les patients MET-EX14 traités par capmatinib ou tepotinib en 1<sup>e</sup> ligne ont une meilleure SSP par rapport à ceux ayant reçu le crizotinib.

La survie globale (SG) médiane chez tous les patients au stade métastatique est de 14,4 (9,6-19,2) mois. Cette survie globale est inférieure chez les patients traités par la thérapie ciblée en 1<sup>e</sup> ligne par rapport aux autres traitements. Cependant, il y avait plus de patients âgés et altérés dans le groupe ITK MET en 1<sup>e</sup> ligne. On observe une meilleure SG chez les patients ayant reçu de ITK MET à partir de la 2<sup>e</sup> ligne.

## 2 Comparaison avec les séries rétrospectives antérieures.

Les caractéristiques démographiques sont concordantes avec les résultats issus de la méta-analyse des 11 études portant sur 18464 patients ayant un CBNPC avec saut de l'exon 14(1). Les patients MET-EX14 sont plus âgés que ceux ayant une mutation EGFR ou réarrangement ALK. En France l'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez les hommes et 64 ans pour les femmes selon les données de l'INCA (2). Le PS et le statut tabagique n'ont pas toujours été recherchés dans les études. L'étude présente a apporté une preuve supplémentaire de la prédominance de patients non-fumeur. Un quart de nos patients ont un état général altéré (PS  $\geq$ 2). Près de moitié des patients de PS  $\geq$ 2 n'ont reçu aucun traitement systémique. Les patients métastatiques non traités sont également plus âgés (médiane d'âge de 85 ans).

La répartition de types et sites de mutations MET-EX14 sont similaires entre plusieurs études. La délétion ou la délétion- insertion concerne entre 42 à 54% des mutations de l'exon 14 de MET. La plupart d'entre elles se localisent sur la séquence pyrimidique et le site d'accepteur d'épissage. Des mutations ponctuelles affectent préférentiellement le site donneur d'épissage de l'intron 14(3).

Les mutations associées avec MET-EX14 les plus rapportées concernent le gène TP53 (42%), amplification de MDM2 (34%), amplification de CDK4 (19%). La fréquence de co-mutation avec TP 53 est seulement de 15% dans cette étude. L'association de l'amplification de MET et MET-EX14 est très faible dans notre cohorte alors elle est retrouvée dans 10 à 20% des cas [38],[39]. En effet le questionnaire de

remplissage ne permettait pas de faire la différence entre l'absence de recherche et l'absence de mutation. Ceci pose un problème de sous-estimation des co-mutations. Il existait également une pratique locale de séquençage d'un panel de 4 gènes (EGFR, HER2, BRAF, KRAS). Ainsi la recherche de TP 53 ou l'amplification de MET n'étaient pas réalisés forcément chez tous les patients.

Les oncogène drivers dans CBNPC sont mutuellement exclusifs. Cependant, il a été décrit des co-mutations de KRAS et MET-EX14 retrouvées dans 3% comparables avec le résultat de l'étude présente (3).

### **3 Recommandation pour la recherche d'altération de MET avec saut de l'exon 14**

Les guidelines internationales (ESMO, NCCN, Pan Asia NCLCL) recommandent la recherche systématique de mutation d'EGFR et BRAF, les réarrangements ALK et ROS 1 dans le CBNPC avancé. Ce sont les altérations contre lesquelles la thérapie ciblée est validée en 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique. La recherche des autres oncogènes drivers émergents comme MET, KRAS, HER 2 par NGS avec un panel étendu dès le diagnostic a été recommandée par ESMO ,NCCN (5)[40].

Dans tous les cas, la détection des mutations METex14 doit être effectuée pour tous les patients éligibles aux thérapies ciblées. Les ITK MET sont accessibles en 1<sup>e</sup> ligne aux USA. En Europe le capmatinib et le tepotinib ont été approuvés pour une utilisation à partir de 2<sup>e</sup> ligne. L'altération de MET est figurée dans la liste des gènes minimales à rechercher par NGS à visée diagnostique depuis 2016(6). L'accès au NGS est facilité par le développement des 28 plateformes régionales de génétique moléculaires du cancer couvrant le territoire. Dans le cancer du poumon, 20860 patients ont bénéficié de séquençages ciblés en 2018. Le résultat d'altération de MET pourrait être disponible pour la plupart de patients si le panel étendu est généralisé.

Les altérations génétiques conduisant au saut de l'exon 14 sont nombreuses et hétérogènes. Elles concernent les séquences introniques, qui ne sont pas couvertes par les panels de NGS classiques. L'utilisation du panel classique Colon and Lung, ne permettait d'identifier que 0,2 % des cas. En utilisant un panel optimisé et couplé à une analyse des fragments, le taux de détection atteignait les 2,2% (4). Le défaut de détection sur ADN pourrait être compensé par le séquençage sur ARN. Cette approche permet non seulement de vérifier le saut de l'exon 14 mais aussi de rattraper les échantillons de faux négatif sur l'analyse ADN.[41]

Le recherche de MET-EX14 par NGS sur l'ADN circulant est faisable mais reste minoritaire dans l'étude présente (7%). La biopsie liquide est utilisée en routine pour mettre en évidence la mutation de résistance chez les patients en progression sous ITK EGFR ou ALK ou l'amplification de MET dans le cas de résistance secondaire à ITK EGFR [42].

En France, le statut d'altération de MET n'est pas essentiel pour le choix du traitement en 1<sup>o</sup> ligne thérapeutique. Cependant, il est préférable de disposer de cette information dès la première ligne thérapeutique pour plusieurs raisons. Certains patients ne sont pas éligibles à un autre qu'une thérapie ciblée, notamment les patients âgés qui correspondant au profil type des patients porteurs d'une mutation de MET-EX14. Par

ailleurs, une analyse en 2<sup>ème</sup> intention ferait perdre du temps et du matériel tumoral. Enfin, l'utilisation de panels NGS permet de rechercher facilement toutes les mutations dès le diagnostic et de diminuer ainsi le coût par rapport à une analyse séquentielle.

#### **4 Efficacité de l'immunothérapie chez les patients traités pour un CBNPC avec saut de l'exon 14 de MET.**

Dans la base de données de METEX-R, l'immunothérapie est prescrite dans chez 25 patients naïfs de traitement (18,5%). Il s'agit soit du pembrolizumab soit de l'atézolizumab. Ce traitement donne un TRO de 28% et une médiane de SSP de 6,6 mois (IC95% :2,4-7,9 mois). Les TRO sont de l'ordre de 20 à 30% en 2e et 3e ligne (annexe).

Les données rétrospectives issues d'autres études sont plus décevantes. Sous réserve d'un nombre limité de 25 à 30 patients, les TRO sont inférieurs à 20% et la SSP médiane ne dépasse pas les 4 mois [18],[19] malgré une expression élevée de PDL1. En effet la charge mutationnelle (TMB) est plutôt faible (3). Ceci suggère que le niveau de PDL1 n'est pas un biomarqueur de réponse à l'immunothérapie dans cette population.

L'efficacité de la chimio-immunothérapie n'est pas moins intéressante chez nos patients de MET-EX14. En 1e ligne, TR est de 67% comparable celui de crizotinib chez les patients ALK positifs. Il faudra interpréter ce taux de réponse en prenant en compte le faible nombre de patients (6 patients).

Dans l'ensemble, le résultat de l'immunothérapie retrouvé dans notre étude est encourageant chez les patients MET-EX14.

#### **5 Efficacité et profil de toxicité des ITK MET**

Les patients atteints par un cancer bronchique métastatique avec saut de l'exon 14 sont âgés. Ils sont à risque d'avoir les effets secondaires avec la chimiothérapie ou la combinaison chimio-immunothérapie. En plus, ces traitements ne sont pas indiqués chez les patients altérés (PS  $\geq$  2). D'où l'utilisation le recours fréquent aux ITKs MET en pratique clinique en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients fragiles avec un moins bon pronostic même en absence de preuve d'une meilleure efficacité par rapport aux autres traitements.

En France, les ITKs MET ont été proposés dans le cadre d'essai clinique pour le crizotinib entre 2013 et 2018 puis pour le capmatinib et le tepotinib entre 2016 et 2020. Le crizotinib était également accessible hors- AMM Par la suite, on pouvait prescrire ces traitements en 2<sup>ème</sup> ligne chez les patients MET-EX14 dans le cadre d'un accès compassionnel précoce (ACP). Après un avis défavorable de HAS en août 2022 sur l'ACP post -AMM, les nouveaux patients auront l'accès uniquement au crizotinib en attendant la fin de la procédure de négociation de prix attendue pour fin 2022.

Bien qu'il n'y ait pas de données comparatives les essais cliniques évaluant les ITKs MET de nouvelle génération (tepotinib, capmatinib) suggèrent un meilleur taux de réponse et une meilleure survie que ceux obtenus avec le crizotinib. Nous avons

retrouvé le même résultat en termes de survie sans progression. En l'occurrence 5,8 mois avec le crizotinib contre 8,3 mois avec ITKs de nouvelle génération ( $p= 0,02$ ). Ce résultat obtenu avec crizotinib est similaire à celui observé dans l'étude multicentrique française. Cette étude a décrit chez 45 patients traité par crizotinib, une SSP médiane de 5,2 ( 2,5-8,2) mois pour une médiane de suivi de 16 mois[43].

Deux études de vie réelle ont décrit l'efficacité de capmatinib dans le cadre de l'accès précoce sur 153 patients de MET-EX14 en France [44] et 81 patients en Autriche [45]. Le profil de patients est similaire à celui de notre base de données avec 30% les patients ayant un PS  $\geq 2$ . Capmatinib donne un taux de réponse objective de l'ordre 55% à 58% avec une réponse au niveau cérébral dans 46% à 55%. La survie sans progression et la survie globale sont respectivement de 9.5 mois (IC95% :4.7–14.3 mois) et de 18.2 mois (IC95% : 13.2–23.1 mois) avec l'étude autrichienne (RECAP). Ces résultats sont plus élevés par rapport à l'étude française CapmATU. Cette dernière a trouvé une SSP médiane de 7,7 (IC95% 4-NA) mois en 1<sup>e</sup> ligne et de 6 mois (3,6-7,7) mois en 2<sup>e</sup> ligne. La population de 2 cohortes rétrospectives sont comparables avec celle de notre étude. Il s'agit une prédominance du sexe féminin avec un âge médian de 75-77 ans avec 20 à 30% les patients ayant un PS  $\geq 2$ . Les patients ayant des métastases cérébrales sont moins représentés environs 15% de cas traités par ITKs MET contre 27 à 32% dans 2 autres études. La médiane de SSP sous capmatinib et tepotinib observé dans notre cohorte est de 8,3 mois (IC95% :7,13 –NA)

D'autre part, le taux de réponse de ITK MET reste inférieur à celui des anti EGFR et anti ALK. A l'échec de la thérapie ciblée plus de la moitié des patients n'auront pas d'accès à un autre traitement. Il est important d'identifier les marqueurs de réponse. Deux études translationnelles utilisant la technique transcriptomique [46] et le protéomique [47] ont identifié une association entre surexpression de MET et une meilleure SSP. Cette surexpression de MET peut-être détectée en routine par l'immuno- histochimie.

Enfin la gestion des effets secondaires est essentielle. En effet, il y a 15% d'arrêt pour toxicité[44],[45]. Les principaux effets indésirables sont œdème périphérique, élévation de transaminase, toxicité digestive. Le premier d'effet secondaire est l'œdème périphérique (plus de 50% de patient dont 10% de grade 3). Ces symptômes pourraient être détectés et gérés afin d'éviter l'arrêt du traitement [48] Les toxicités induits par traitement n'ont pas été recueilli dans notre base de données . En pratique, celles-ci ne sont pas souvent recherchés ni évaluées de manière homogène selon la classification internationale CTCAE.

## **6 Meilleure séquence thérapeutique pour les patients atteints par CBNPC avec saut de l'exon 14 de MET**

A l'heure actuelle, il n'y pas d'étude randomisée comparant l'efficacité de ITK MET à l'immunothérapie ou la chimio-immunothérapie. Les résultats de vie réelle montrent leur utilité dans le choix thérapeutique. La meilleure séquence thérapeutique reste donc indéterminée.

Une analyse regroupée des études de vraie vie a décrit la survie de progression selon 3 catégories de traitement : chimiothérapie, immunothérapie (pembrolizumab ou nivolumab majoritairement) et ITK MET. Dans le dernier groupe, crizotinib représente

plus de 90% de ITK MET. Les résultats de SSP sont assez proches avec notre étude sauf pour immunothérapie. Pour les patients non traités antérieurement, on retrouve une SSP médiane de 5 mois ( IC95% : 4,7-7,5 mois) pour la chimiothérapie, 3,6 mois ( IC95% 2 – 10 mois) pour l'immunothérapie et 8 mois ( IC95% : 4-11 mois) pour les ITKs MET [49].

Une étude rétrospective internationale a comparé l'efficacité du capmatinib en 1<sup>e</sup> ligne aux autres traitements (chimiothérapie et/ou immunothérapie) Les patients du bras de traitement sont issus de l'étude GEOMETRY -mono1. Ils sont appariés aux patients de vraie vie qui n'étaient jamais traités par ITK MET. Le résultat était en faveur le capmatinib (SSP médiane :12 mois versus 6 mois du bras de contrôle). Il n'y a pas de différence de survie globale après l'ajustement avec le score de propension (9).

Notre base de données a montré une survie globale supérieure si les ITKs MET sont utilisées après la 1<sup>e</sup> ligne. Cependant, ce résultat devrait être nuancé devant la présence prédominante de crizotinib, qui est moins efficace que capmatinib et tepotinib Il existe un biais de sélection entre le groupe traité par ITKs MET et le groupe de contrôle. En pratique, ITKs MET est proposé en 1<sup>e</sup> ligne aux patients qui ne sont pas éligible à une chimiothérapie ou chimio immunothérapie. Ils sont âgés avec un état général altéré. Ils ont de moins bon pronostic.

Nous avons décidé de réaliser l'analyse de survie chez les patients traités par ITKs MET dans le cadre de l'essai clinique. Ces patients seraient comparables au ceux ayant reçu un autre traitement de 1<sup>e</sup> ligne. Finalement, la différence en termes de survie globale n'est plus significative (23 mois dans le groupe de ITKs MET en 1<sup>e</sup> ligne contre 26 mois pour le groupe ITKs MET en 2<sup>e</sup> ligne,  $p=0,77$ ). Les SG dans ces 2 groupes sont bien supérieurs que celle du groupe de patients qui n'ont reçu aucun ITK MET. Ce résultat confirme une fois de plus la place de ITK MET dans la séquence thérapeutique pour les patients MET EX14

Dans notre étude, les TR des ITK MET sont presque identiques qu'ils soient donnés en 1<sup>e</sup> ou en 2<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> ligne. Le tepotinib était la principale molécule utilisée en 1<sup>e</sup> ligne dans notre cohorte. Ce taux est de l'ordre de 46-47% avec une médiane de SSP en 1<sup>e</sup> ligne est de 8 mois (IC95% :5,8-8,6). On retrouve le résultat similaire avec tepotinib dans l'étude VISION (Tableau 2) (8). Par ailleurs le capmatinib, le taux de réponse (68%) et la survie sans progression (12, 5 mois) sont plus élevé en 1<sup>e</sup> ligne que ceux obtenus chez les patients MET-EX 14 prétraités (Tableau 2). Ces données sont aussi retrouvées dans la cohortes autrichienne de vraie vie ( RECAP) mentionnée précédemment [45].

Par ailleurs, nous avons observé un signal de réponse intéressant avec l'immunochimiothérapie (67%) chez 6 patients de notre cohorte.

Lors de progression sous un ITK MET, il y avait une tendance d'utilisation séquentielle d'une autre IKI MET. Sur 21 patients MET EX 14 de notre cohorte, les patients qui n'avaient pas répondu au 1<sup>e</sup> ITK MET ne répondaient pas mieux à un autre ITK MET. Le changement de ITK MET semble pas efficace dans le cas de résistance primaire au traitement. Pour les patients ayant échappé à un ITK de nouvelle génération, l'utilisation de crizotinib ne permet pas non plus de pallier la résistance secondaire aux thérapies ciblées, La recherche de mécanisme moléculaire de résistance semble indispensable.

L'ensemble de données disponibles ne permet donc pas de déterminer la séquence thérapeutique optimale. Il faudrait avoir plus de données de l'efficacité de l'immuno-chimiothérapie dans cette population ainsi celle de TKI MET chez les patients altérés.

## **7 Perspectives thérapeutiques pour les patients atteints par un CBNPC avec saut de l'exon 14.**

Après l'étude de phase 2, une étude randomisée de phase III GeoMETry III comparant capmatinib au docétaxel chez les patients prétraités est en cours (NCT04427072). En parallèle, il y a des essais avec les ITK de classe II qui ciblent le récepteur MET en forme inactive (telle que cabozantinib).

Une autre manière de bloquer MET est par les anticorps comme l'anticorps bi spécifique anti EGFR -anti c-MET amivantamab ou anticorps conjugués anti Met avec un poison du fuseau tesolituzumab védotin. Les études de phase 1 pour le traitement bispécifique ont montré un taux de réponses de 46% chez les patients MET -EX14 naïfs aux ITK MET et 22% chez les patients prétraités[50]

L'association de ITK MET avec l'immunothérapie est aussi étudiée. Cette approche est limitée par les toxicités. Crizotinib prise après l'immunothérapie a induit une toxicité hépatique et pulmonaire de grade 3 chez la majorité des patients et une interruption dans 50% des cas (10). L'étude de phase II évalue l'association de capmatinib et spartalizumab (anti PD-1) en 1<sup>e</sup> ligne thérapeutique. Cette étude a été interrompue à cause des effets indésirables de grade 3 survenus chez la moitié des patients (œdème, élévation des transaminases, toxicité cutanée)[51]

Enfin, la recherche de mutation de résistance est aussi essentielle. Il a été décrit des mutations de résistance survenues dans le domaine kinase dans les modèles précliniques et chez quelques patients. Ces mutations pourraient être détectées chez les patients en faisant une séquençage de haut début par biopsie liquide ou tissulaire lors de la progression et pourraient être surmontées par les ITK de type II [25],[52],[53].

## **8 Points forts et les limites de l'étude.**

La description de traitement est rarement rapportée et porte sur un faible nombre de patients atteints par CBNPC avec saut de l'exon 14 dans les études antérieures. Notre étude a inclus le plus grand effectif de patients pour une description détaillée non seulement pour les caractéristiques cliniques mais aussi pour plusieurs lignes thérapeutiques.

L'étude présente est limitée par son caractère rétrospectif. La sélection de patients des autres centres n'est pas connue. Ceci pose un problème de représentativité des patients inclus par rapport à l'ensemble de patients de MET-EX14. Il y a aussi un biais de classement pour certaines variables de la biologie moléculaire faute de précision du questionnaire. Il pourrait y avoir une sous-estimation d'association avec Tp53 ou Kras. Le résultat de survie globale devrait être interprété avec prudence devant le biais d'indications (expérience clinique, ou inclusion dans l'essai clinique). La survie globale n'a pas été ajustée sur l'état général mais ceci sera réalisé pour l'article.

## 9 Conclusion et perspective

Cette étude de vraie vie multicentrique démontre que les mutations de MET avec saut de l'exon 14 sont caractérisées par un profil clinico-moléculaire spécifique avec en particulier un âge élevé des patients, une proportion importante de non-fumeurs et l'absence d'autres drivers oncogéniques. En termes de traitement, les résultats observés dans cette étude de vraie vie plaident en faveur d'utilisation de ITK MET de nouvelle génération (capmatinib ou tepotinib) sans pour autant qu'il soit possible de préciser quelle est la ligne thérapeutique optimale pour y avoir recours. Il faudra continuer à alimenter la base de données METex-R afin d'apporter des éléments nouveaux, notamment concernant l'efficacité de l'immunochimiothérapie. Une méta-analyse des études de vie réelle est aussi utile pour déterminer la séquence thérapeutique optimale.

# Liste des figures et des tableaux

Figure 1 : La prévalence des oncogènes driver. D’après Wang and al Nature 2021 [6] .....	7
Figure 2 : Représentation schématique de la structure du récepteur MET et des principaux sites de mutation identifiées. D’après Cortot and al, JNCI 2016 [24].....	11
Figure 3 : Mutations des sites d'épissage de l'exon 14. D’après Socinski and al, JCO2022 [27].....	12
Figure 4 : Diagramme de flux de la population globale.....	19
Figure 5 Courbe de survie globale des patients CBNPC MET-EX14. Les croix indiquent les temps de survie censurés .....	21
Figure 6 Distribution d’altération MET-EX14 en fonction du site et du type de mutation pour les patients de CHRU LILLE (N=83) selon analyse par NGS .....	23
Figure 7 Fréquence des types de traitement systémique en fonction de ligne de 1 à 7 (L1 à L7) .....	25
Figure 8 Diagramme de Sankey de traitement systémique jusqu’en 4 <sup>e</sup> ligne thérapeutique.....	26
Figure 9: Taux de réponse par type de traitement pour 3 premières lignes métastatiques .....	27
Figure 10: Fréquence des types de traitement systémique en 1 <sup>e</sup> ligne avant et après l’ère d’immunothérapie.....	28
Figure 11: Courbe de Kaplan Meier pour l’estimation de la survie sans progression en 1 <sup>e</sup> ligne thérapeutique en fonction du traitement.....	29
Figure 12: Courbe de Kaplan Meier pour l’estimation de survie sans progression en fonction de type de TKI anti MET en 1 <sup>e</sup> ligne .....	30
Figure 13: Séquences thérapeutiques chez les patients MET-EX14 ayant reçu au moins 2 ITKs MET ( N= 21) .....	31
Figure 14: Survie globale en fonction du traitement de 1 <sup>e</sup> ligne estimée par la méthode Kaplan Meier.....	33
Figure 15: Survie globale chez les patients traités par ITK MET en 1 <sup>e</sup> ligne dans le cadre de l’essai clinique comparée avec autres traitements, estimée par la méthode Kaplan Meier.....	34
Figure 16: Survie globale chez les patients MET-EX14 stratifiée en fonction d’utilisation de MET-EX14 .....	35
Figure 17: Temps de survie moyen restreint (Restricted mean survival time) estimé chez les patients MET-EX14 en fonction d’utilisation de ITK MET .....	36

Figure 18:Survie globale chez les patients MET-EX14 stratifiée en fonction d'utilisation IT MET dans le cadre de l'essai clinique pour 1e ligne .....	37
Tableau 1 : Etudes princeps récentes en 1 <sup>e</sup> ligne métastatique dans CBNPC non épidermoïde.....	8
Tableau 2 Résultats des essais de ITKs MET en fonction d'altération de MET.....	14
Tableau 3 Caractéristiques démographiques et de la maladie au diagnostic de la population MET-EX14 (N= 193).....	20
Tableau 4: Caractéristiques histologiques et moléculaires de la population MET-EX14 .....	21
Tableau 5 Caractéristiques démographiques et de la maladie au diagnostic de la population des patients avec CBNPC MET-EX14 métastatique non traités et traités par ITK MET.....	24
Tableau 6 Utilisation de 3 ITKs MET en 1e ligne (L1) ou à partir de 2e ligne (≥ L2) ainsi le nombre d'utilisation dans le cadre de l'essai clinique.....	29
Tableau 7:Caractéristiques de patients MET-EX14 en fonction du traitement de 1e ligne .....	32
Tableau 8: Comparaison de la survie globale chez les patients MET-EX14 traités par TITK MET versus autres traitements en 1e ligne thérapeutique .....	33
Tableau 9:Comparaison de la survie globale chez les patients MET-EX14 traités par ITK MET dans le cadre de l'essai clinique versus autres traitements en 1e ligne thérapeutique .....	34
Tableau 10: Comparaison de la survie globale chez les patients MET-EX14 stratifiée en fonction traités par ITK MET, 1 <sup>e</sup> ligne de ITK MET réalisé dans le cadre de l'essai clinique.....	37

## Références

- [1] Costanzo R, Piccirillo MC, Sandomenico C, Carillio G, Montanino A, Daniele G, et al. Gefitinib in Non Small Cell Lung Cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:815269. <https://doi.org/10.1155/2011/815269>.
- [2] Russo A, Franchina T, Rita Ricciardi GR, Picone A, Ferraro G, Zanghì M, et al. A decade of EGFR inhibition in EGFR-mutated non small cell lung cancer (NSCLC): Old successes and future perspectives. *Oncotarget* 2015;6:26814–25.
- [3] Baldacci S, Mascaux C, Cortot A. Oncogénèse pulmonaire: comprendre les addictions oncogéniques et les résistances. *Rev Mal Respir Actual* 2019;11:184–92. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(19\)30085-0](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(19)30085-0).
- [4] Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (accessed June 5, 2022).
- [5] Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet* 2016;387:1415–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0).
- [6] Wang M, Herbst RS, Boshoff C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 2021;27:1345–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01450-2>.
- [7] Mignard X, Ruppert A-M, Rabbe N, Pontdeme G, Antoine M, Lacave R, et al. Altérations moléculaires anciennes et émergentes : quand les rechercher ? *Rev Mal Respir Actual* 2017;9:202–12. [https://doi.org/10.1016/S1877-1203\(17\)30053-8](https://doi.org/10.1016/S1877-1203(17)30053-8).
- [8] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X).
- [9] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
- [10] Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.

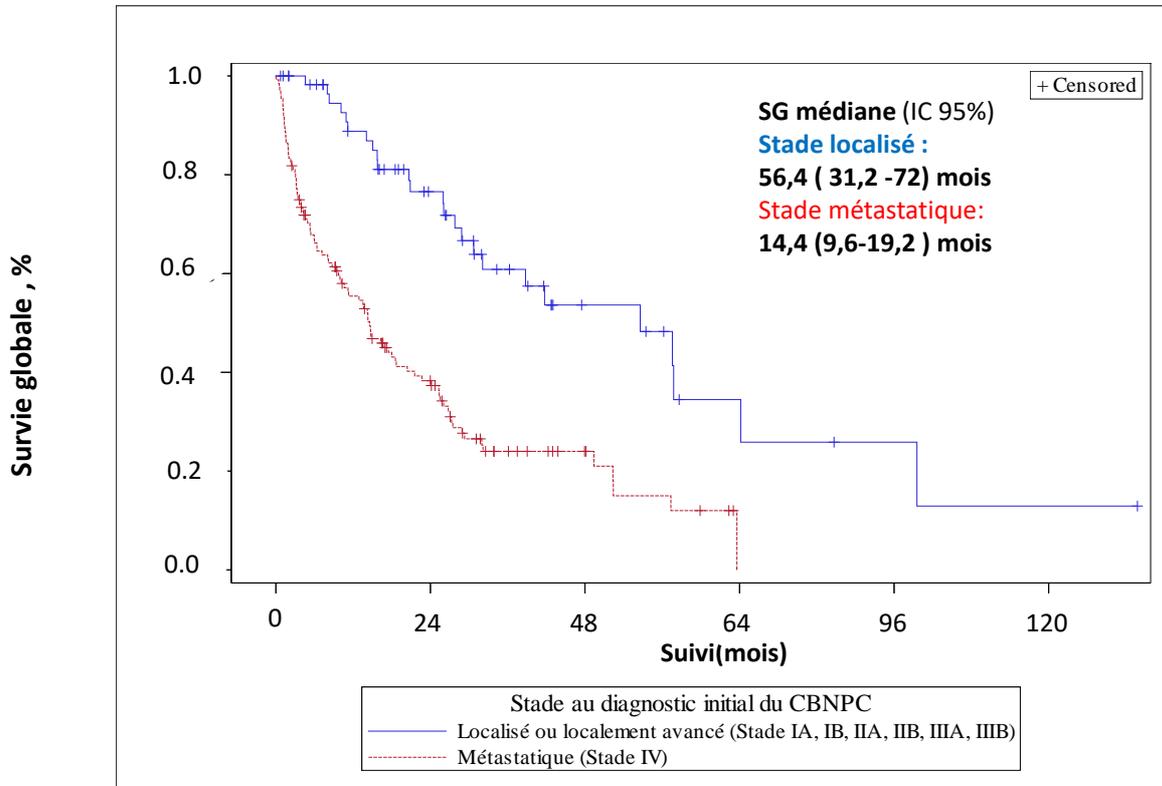
- [11] Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.
- [12] Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
- [13] Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38:1505–17. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>.
- [14] Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:387–401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0).
- [15] Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu T-E, Lee J-S, Urban L, Caro RB, et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes From the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial. *J Thorac Oncol* 2022;17:289–308. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.09.010>.
- [16] KEYTRUDA (pembrolizumab). Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982864/fr/keytruda-pembrolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda-pembrolizumab) (accessed June 5, 2022).
- [17] TECENTRIQ (atézolizumab). Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982779/fr/tecentriq-atezolizumab) (accessed September 21, 2022).
- [18] Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30:1321. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz167>.
- [19] Guaitoli G, Tiseo M, Di Maio M, Friboulet L, Facchinetti F. Immune checkpoint inhibitors in oncogene-addicted non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:2890–916. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-941>.
- [20] Bilan diagnostique – AURA n.d. <http://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/131-bilan-diagnostique/> (accessed June 5, 2022).
- [21] Séquençage à haut débit n.d. <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique/Sequencage-a-haut-debit#graphique> (accessed June 5, 2022).

- [22] TAFINLAR - MEKINIST (tramétinib/ dabrafénib). Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3146424/fr/tafinlar-mekini-st-trametini-b/-dabrafenib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146424/fr/tafinlar-mekini-st-trametini-b/-dabrafenib) (accessed September 21, 2022).
- [23] LUMYKRAS (sotorasib) - Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3345842/fr/lumykras-sotorasib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnp-c](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3345842/fr/lumykras-sotorasib-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-cbnp-c) (accessed September 21, 2022).
- [24] Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A, et al. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017;109. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw262>.
- [25] Baldacci S. Conséquences de la dérégulation de MET sur le phénotype des cancers bronchiques non à petites cellules EGFR mutés devenus résistant aux inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR. phdthesis. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017.
- [26] Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma | Nature n.d. <https://www-nature-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/nature13385> (accessed May 20, 2022).
- [27] Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precis Oncol* 2021;653–63. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00516>.
- [28] Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou S-HI, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* 2020;26:47–51. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8>.
- [29] Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, Mazières J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol* 2019;30:1985–91. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz407>.
- [30] XALKORI (crizotinib). Haute Aut Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3181549/fr/xalkori-crizotinib](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3181549/fr/xalkori-crizotinib) (accessed September 21, 2022).
- [31] Research C for DE and. FDA D.I.S.C.O. Burst Edition: FDA approvals of Taltrex (capmatinib) for metastatic non-small cell lung cancer and Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) for HER2-mutant non-small cell lung cancer. FDA 2022.
- [32] Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to tepotinib for metastatic non-small cell lung cancer. FDA 2021.
- [33] Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004407>.
- [34] Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>.

- [35] Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2018;123:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.006>.
- [36] ATU/RTU - CAPMATINIB 150 mg et 200 mg, comprimés pelliculés - ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/capmatinib-150-mg-et-200-mg-comprimes-pellicules> (accessed April 3, 2022).
- [37] Bharathi Muthusamy. Real-world outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer and driver mutations treated with frontline immunotherapy and/or chemotherapy. n.d.
- [38] Lee JK, Madison R, Classon A, Gjoerup O, Rosenzweig M, Frampton GM, et al. Characterization of Non–Small-Cell Lung Cancers With MET Exon 14 Skipping Alterations Detected in Tissue or Liquid: Clinicogenomics and Real-World Treatment Patterns. *JCO Precis Oncol* 2021;1354–76. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00122>.
- [39] Schrock AB, Frampton GM, Suh J, Chalmers ZR, Rosenzweig M, Erlich RL, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. *J Thorac Oncol* 2016;11:1493–502. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.06.004>.
- [40] Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020;31:1491–505. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>.
- [41] Mutations MET exon 14 : -identification et ciblage thérapeutique n.d. <https://www.edimark.fr/correspondances-onco-theranostic/mutations-met-exon-14-identification-ciblage-therapeutique> (accessed September 13, 2022).
- [42] Pascual J, Attard G, Bidard F-C, Curigliano G, Mattos-Arruda LD, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2022;33:750–68. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.520>.
- [43] Babey H, Jamme P, Gervais R, Assié JB, Veillon R, Doubre H, et al. Analyse FONctionnelle des mutations identifiées au voisinage de l'exon 14 du gène MET et efficacité du crizotinib chez des patients atteints d'un carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules de stade avancé (CBNPC) : étude GFPC-AFonMET. *Rev Mal Respir Actual* 2021;13:61. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2020.11.110>.
- [44] Capmatinib for METex14 non-small cell lung cancer patients: Results of the real-world study IFCT-2104 CapMATU | OncologyPRO n.d. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/capmatinib-for-metex14-non-small-cell-lung-cancer-patients-results-of-the-real-world-study-ifct-2104-capmatu> (accessed September 13, 2022).
- [45] Illini O, Fabikan H, Swalduz A, Vikström A, Krenbek D, Schumacher M, et al. Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell

- lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program. *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221103206. <https://doi.org/10.1177/17588359221103206>.
- [46] Wolf J. Response to capmatinib in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and MET exon 14 skipping (METex14) mutation: Whole transc... | *OncologyPRO. ESMO Oncol* n.d. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/response-to-capmatinib-in-patients-pts-with-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-and-met-exon-14-skipping-metex14-mutation-whole-transc> (accessed September 13, 2022).
- [47] Guo R, Offin M, Brannon AR, Chang J, Chow A, Delasos L, et al. MET Exon 14–altered Lung Cancers and MET Inhibitor Resistance. *Clin Cancer Res* 2021;27:799–806. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2861>.
- [48] Cortot A, Le X, Smit E, Viteri S, Kato T, Sakai H, et al. Safety of MET Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With MET Exon 14 Skipping Non-small Cell Lung Cancer: A Clinical Review. *Clin Lung Cancer* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.01.003>.
- [49] Treatment patterns and progression-free survival in MET exon 14 (METex14) skipping advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC) in real-world clini... | *OncologyPRO* n.d. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/treatment-patterns-and-progression-free-survival-in-met-exon-14-metex14-skipping-advanced-non-small-cell-lung-cancer-ansclc-in-real-world-clini> (accessed September 13, 2022).
- [50] Krebs M, Spira AI, Cho BC, Besse B, Goldman JW, Janne PA, et al. Amivantamab in patients with NSCLC with MET exon 14 skipping mutation: Updated results from the CHRYSALIS study. *J Clin Oncol* 2022;40:9008–9008. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.9008](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9008).
- [51] Efficacy and safety of capmatinib plus spartalizumab in treatment-naïve patients with advanced NSCLC harboring MET exon 14 skipping mutation | *OncologyPRO* n.d. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/efficacy-and-safety-of-capmatinib-plus-spartalizumab-in-treatment-naive-patients-with-advanced-nsclc-harboring-met-exon-14-skipping-mutation> (accessed September 13, 2022).
- [52] Pruis MA, Paats MS, Geurts WRR, Dubbink HJ, Dingemans A-MC. Overcoming Acquired Resistance Mutation MET D1228N to Crizotinib With Cabozantinib in NSCLC With MET Exon 14 Skipping Mutation. *JCO Precis Oncol* 2021. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00076>.
- [53] Fujino T, Suda K, Koga T, Hamada A, Ohara S, Chiba M, et al. Foretinib can overcome common on-target resistance mutations after capmatinib/tepotinib treatment in NSCLCs with MET exon 14 skipping mutation. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol* 2022;15:79. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01299-z>.

# Annexe



**Figure 1: Survie globale des patients depuis leur diagnostic stratifiée en fonction du stade initial**

**Tableau 1 Données manquées pour le groupe CBNPC MET-EX14 exprimées par nombre de patients**

	CBNPC autre mutation MET (N=28)
Âge , ans	
Médiane	64
Q1-Q3	58-72
Femme, n (%)	11 (37)
Statut tabagique	
Fumeur	13 (46,4)
Ancien Fumeur	12( 42,9)
Non Fumeur	3 (10,7)
Performance Status, n(%)	
0-1	24 (85,8)
2	2 (7,1)
3-4	2(7,1)
Stade initiale	
M0	9 (31)
M1	20 (69)
Evolution métastatique, n (%)	5 (55,6)
Sites des métastases, n(%)	
Os	7 (26,9)
Ganglion	10(38,9)
Poumon	5 (19,2)
Plèvre	4 (15,4)
Cerveau	7 (26,9)
Surrénales	4 (15,4)
Foie	2 (7,7)
Survie globale , mois	NR

**Tableau 2**

***Fréquence des types de traitement systémique selon la ligne de traitement, parmi les patients avec un stade initial métastatique ou ayant eu une évolution métastatique***

Table of Type_trt_syst by nb_ligne_recalc								
Type_trt_syst	nb_ligne_recalc							
Frequency Col Pct	1	2	3	4	5	6	7	Total
1	47 34.81	10 14.08	9 20.45	1 4.55	0 0.00	1 25.00	0 0.00	68
2	3 2.22	4 5.63	6 13.64	9 40.91	0 0.00	1 25.00	2 66.67	25
3	25 18.52	14 19.72	10 22.73	0 0.00	1 16.67	1 25.00	1 33.33	52
4	6 4.44	0 0.00	2 4.55	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	8
5	51 37.78	38 53.52	16 36.36	10 45.45	4 66.67	0 0.00	0 0.00	119
6	3 2.22	5 7.04	1 2.27	2 9.09	1 16.67	1 25.00	0 0.00	13
<b>Total</b>	135	71	44	22	6	4	3	285

1= Chimiothérapie avec sel de platine, 2=Chimiothérapie sans sel de platine, 3=Immunothérapie seule, 4= chimio-immunothérapie, 5= ITK MET, 6= autres traitement

**Tableau 3: Caractéristiques les patients en fonction du type ITK MET.**

	Crizotinib (n=30)	TKI MET sp (n=17)
Âge (ans)		
Médiane	80,3	76,7
Q1-Q3	73-87	69-83
PS n(%)		
0-1	24(80)	13(76)
≥2	9(20)	4(24)

**Tableau 4 : Fréquence de cause d'arrêt du traitement pour toxicité**

TTM	Arrêt pour toxicité	Nombre d'utilisation	%
CT avec sel de platine	10	68	14,7
IT seule	4	61	6,6
ITK MET	19	119	16

**Tableau 5**

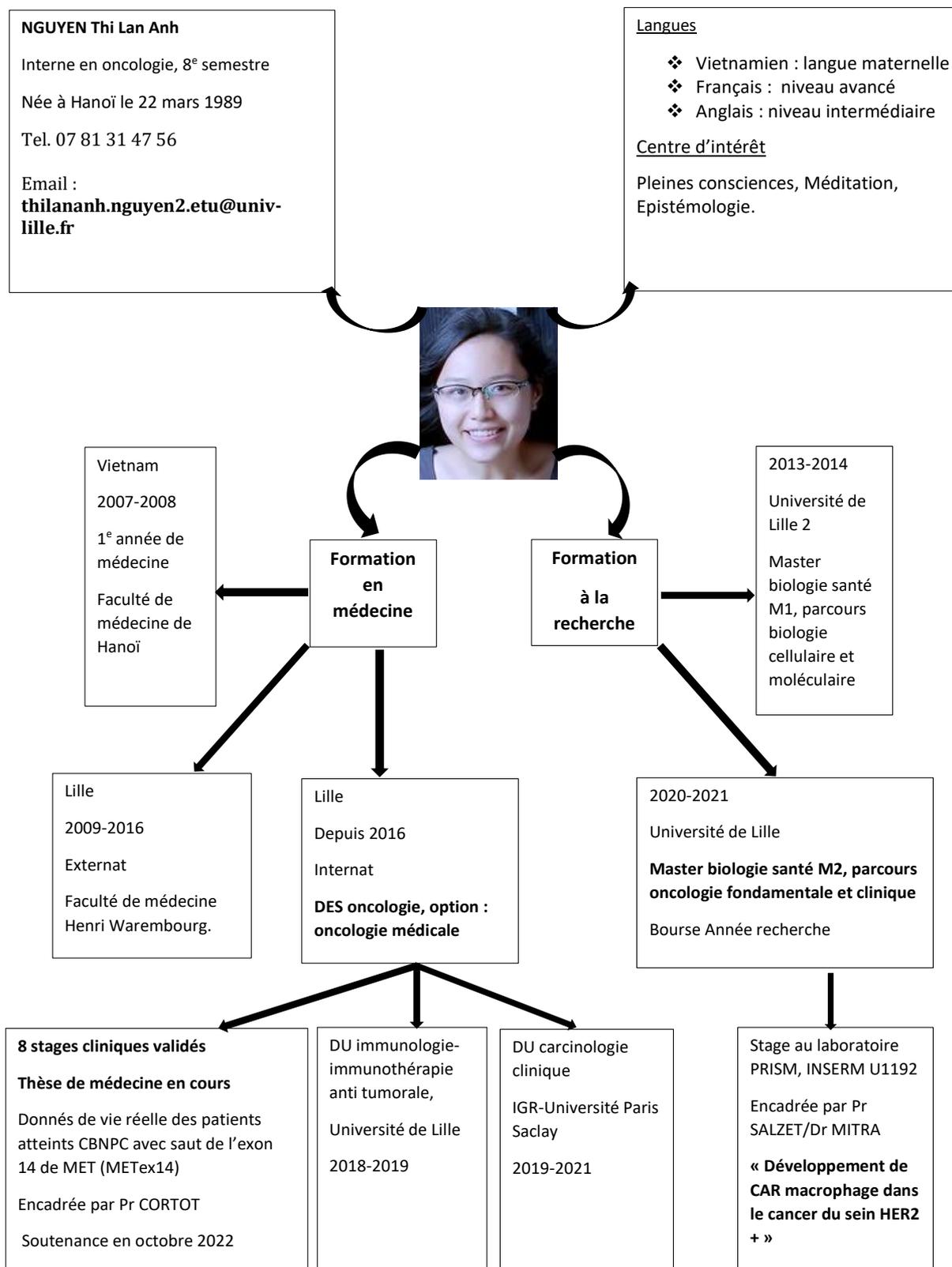
**Fréquence de la meilleure réponse selon les critères RECIST par traitement systémique et par ligne de traitement**

Table 1 of Type_trt_syst by MEILLEURE_REP						
Controlling for nb_ligne_recalc=1						
Type_trt_syst	MEILLEURE_REP(Meilleure réponse selon les critères RECIST)					
Frequency Row Pct	Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression	Ne sait pas	Total
1	1 2.13	16 34.04	14 29.79	10 21.28	6 12.77	47
2	0 0.00	0 0.00	1 33.33	2 66.67	0 0.00	3
3	0 0.00	7 28.00	2 8.00	11 44.00	5 20.00	25
4	0 0.00	4 66.67	1 16.67	0 0.00	1 16.67	6
5	1 1.96	23 45.10	8 15.69	6 11.76	13 25.49	51
6	0 0.00	3 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	3
<b>Total</b>	2	53	26	29	25	135

Table 2 of Type_trt_syst by MEILLEURE_REP						
Controlling for nb_ligne_recalc=2						
Type_trt_syst	MEILLEURE_REP(Meilleure réponse selon les critères RECIST)					
Frequency Row Pct	Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression	Ne sait pas	Total
1	0 0.00	2 20.00	5 50.00	3 30.00	0 0.00	10
2	0 0.00	0 0.00	1 25.00	2 50.00	1 25.00	4
3	0 0.00	3 21.43	3 21.43	7 50.00	1 7.14	14
4	0 .	0 .	0 .	0 .	0 .	0
5	0 0.00	18 47.37	6 15.79	8 21.05	6 15.79	38
6	0 0.00	2 40.00	1 20.00	2 40.00	0 0.00	5
<b>Total</b>	0	25	16	22	8	71

Table 3 of Type_trt_syst by MEILLEURE_REP						
Controlling for nb_ligne_recalc=3						
Type_trt_syst	MEILLEURE_REP(Meilleure réponse selon les critères RECIST)					
Frequency Row Pct	Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression	Ne sait pas	Total
1	0 0.00	6 66.67	1 11.11	1 11.11	1 11.11	9
2	0 0.00	3 50.00	0 0.00	2 33.33	1 16.67	6
3	0 0.00	2 20.00	3 30.00	5 50.00	0 0.00	10
4	0 0.00	1 50.00	0 0.00	1 50.00	0 0.00	2
5	0 0.00	7 46.67	2 13.33	2 13.33	4 26.67	15
6	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1 100.00	1
<b>Total</b>	0	19	6	11	7	43
<b>Frequency Missing = 1</b>						

# Curriculum vitæ



**AUTEURE : Nom : NGUYEN Prénom : THI LAN ANH**

**Date de soutenance : 05/10/2022**

**Titre de la thèse : Données de vie réelle des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules avec saut de l'exon 14 de MET**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

**DES : Oncologie Médicale**

**Mots-clés : CBNPC, MET-EX14, MET avec saut de l'exon 14, survie globale, inhibiteurs de tyrosine kinase anti MET, efficacité, capmatinib, tepotinib, crizotinib**

**Contexte** : Les mutations des sites d'épissage de l'exon 14 de MET (MET-EX14) sont des altérations moléculaires émergentes retrouvées dans le CBNPC mais également un biomarqueur de réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase anti MET (ITKs MET). Actuellement, la séquence thérapeutique optimale n'est pas déterminée pour ce sous-groupe des patients MET-EX 14. **Objectif** : L'objectif principal est de caractériser le profil clinico- moléculaire des patients MET -EX 14 ainsi les traitements reçus. L'objectif secondaire est de déterminer le bénéfice sur la survie globale des ITKs MET utilisés en 1e ligne thérapeutique. **Méthode** : Cette étude est observationnelle, rétrospective, multicentrique. Elle a inclus des cas de CBNPC portant une altération de MET (MET-EX14 ou autres anomalies de MET). **Résultats** : **226 cas** sont inclus entre octobre 2019 et mars 2022 dont 193 patients porteurs de MET-EX14. Les patients sont majoritairement des **femmes (56,4%), non-fumeurs (54%)** et d'un **âge médian élevé (77 ans, Q1-Q3 : 71-85 ans)**. La co-mutation MET-EX14 la plus retrouvée est avec **TP 53 dans 15,6%** des cas. **L'expression élevée de PDL1 (TPS ≥50%) se trouve dans 53%** de cas testés. Parmi les patients métastatiques ayant reçu au moins un traitement systémique (135 cas), **45%** sont exposés à la chimiothérapie (CT) versus **37%** à l'immunothérapie (IT) et **60%** aux IKTs anti-MET. La **SSP médiane** en 1e ligne est de **5,6 mois (IC95 :3,8-8,3 mois)** pour CT à base de sel de platine ; **6,4 mois (IC95 :2,4 -7,9 mois)** avec IT ; **8 mois (IC95 : 5,8 -8,6 mois)** pour ITK ME sans une différence significative ( $p=0,23$ ). La **SSP médiane** en 1e ligne est de **5,5 mois (IC95% :2,3-8,6 mois)** pour la Crizotinib et **8,3 mois (IC95% :7,13 mois -NA)** pour Tepotinib/Capmatinib ( $p=0,02$ ) La médiane de survie globale (OS) au stade métastatique est de **14,4 mois (IC95% :9,6 19,2 mois)**. Celle-ci est de **13,9 mois (IC95 :8 -20,5 mois)** chez les patients traités par ITKs MET en 1e ligne, de **23 mois (IC95 :8,9-29,8)** dans le sous-groupe de patients traités dans le cadre de l'essai clinique. La SG est de **26,4 mois (IC95 :15,8- 31,2 mois)** si les ITKs MET sont utilisés à partir de 2e ligne contre **6,7 mois (IC95 :2,4- 35,5)** chez les patients n'ayant pas de ITK MET. **Conclusion** : Le profil clinico- moléculaire des patients MET-EX14 est comparable avec les données disponibles sur ce sujet. ITKs MET ont une place dans la séquence thérapeutique mais l'intérêt en 1e ligne reste à déterminer

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Madame le Docteur Clotilde DESCARPENTRIES**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Alexis CORTOT**