RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté Égalité Fraternité

Institut National du Cancer

JUILLET 2026

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Synthèse des données

TRAITEMENTS DE 1RE LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE (KRAS, MET, HER2, NTRK, NRG1)

SPLF

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de l'élaboration de cette synthèse a été réalisée par l'INCa.

La Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF), la Société Française du Cancer (SFC), la Société Francophone de Chirurgie Oncologique (SFCO), la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV), la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), la Société Francophone d'OncoGériatrie (SoFOG) et le Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO). ont été associés à ce travail.

Ce document doit être cité comme suit : © Traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec addiction oncogénique (KRAS, MET, HER2, NTRK, NRG1) / Synthèse des données, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, juillet 2026.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N° 78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.
Ce document est téléchargeable sur **cancer.fr**

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES **5**
LISTE DES TABLEAUX **5**
LISTE DES ABRÉVIATIONS **7**
INTRODUCTION **8**
MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION **9**
STRATÉGIE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE 9
CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE 9
CONSTITUTION DU GROUPE DE TRAVAIL 10
ORGANISATION DU PROJET 10
PRÉAMBULE **11**
RAPPEL DES SUJETS ABORDÉS DANS LA SYNTHESE 11
DÉFINITIONS GENERALES 11
LIBELLÉ DES AMM ET ACCÈS EN FRANCE DES THÉRAPIES CIBLÉES INDIQUÉES EN 1RE LIGNE DE TRAITEMENT DU CBNPC MÉTASTATIQUE AVEC UNE ADDICTION ONCOGÉNIQUE KRAS, MET, HER2, NTRK OU NRG1 11
1. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE KRAS **12**
1.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 12
1.1.1. Équation de recherche bibliographique 12
1.1.2. Critères de sélection des études 13
1.1.3. Résultats de la recherche bibliographique 13
1.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 15
1.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE 30
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 31
2. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE MET **32**
2.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 32
2.1.1. Équation de recherche bibliographique 32
2.1.2. Critères de sélection des études 33
2.1.3. Résultats de la recherche bibliographique 33
2.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 35
2.2.1. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET ? 35
2.2.2. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une amplification de MET ? 41
2.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE 45
Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET 45
Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une amplification de MET 45
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 47

3. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE HER2 48
3.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 48
3.1.1. Équation de recherche bibliographique 48
3.1.2. Critères de sélection des études 49
3.1.3. Résultats de la recherche bibliographique 49
3.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 51
3.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE 57
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 58
4. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE FUSION NTRK 59
4.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 59
4.1.1. Équation de recherche bibliographique 59
4.1.2. Critères de sélection des études 60
4.1.3. Résultats de la recherche bibliographique 61
4.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 63
4.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE 68
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 69
5. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE FUSION NRG1 70
5.1. SÉLECTION BIBLIOGRAPHIQUE 70
5.1.1. Équation de recherche bibliographique 70
5.1.2. Critères de sélection des études 71
5.1.3. Résultats de la recherche bibliographique 72
5.2. SYNTHÈSE DES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE 74
5.3. CONCLUSIONS DE LA LITTÉRATURE 76
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 77

REMERCIEMENTS 78
GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION 78
COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL 78
COORDINATION DU PROJET PAR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER 78

ANNEXES 79
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION TNM, 9E EDITION 79
ANNEXE 2 : ÉCHELLE D'INDICE DE PERFORMANCE ECOG 81

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 1 (KRAS). 14

FIGURE 2. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 2 (MET). 34

FIGURE 3. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 3 (HER2). 50

FIGURE 4. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 4 (NTRK). 62

FIGURE 5. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 5 (NRG1). 73

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS). 9

TABLEAU 2. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) dans l'étude de phase II LOXORAS-20001 [BURNS2025] (NP3). 18

TABLEAU 3. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et taux de réponse objective (ORR) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % traités par pembrolizumab dans l'étude rétrospective ESCKEYP (GFPC 05-2018) (NP4). 19

TABLEAU 4. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) en fonction du statut mutationnel KRAS et de la présence d'une mutation de TP53 chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % traités par pembrolizumab dans l'étude rétrospective de Bischoff *et al.* 2024 (NP4). 20

TABLEAU 5. Résultats de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie dans l'étude de Cantor *et al.* 2025 (NP4). 21

TABLEAU 6. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie dans l'étude de Barlesi *et al.* 2026 (NP4). 22

TABLEAU 7. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivot de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie *vs* chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients. 23

TABLEAU 8. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par une association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed dans l'étude de Leonetti *et al.* 2026 (NP4) 24

TABLEAU 9. Résultats de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par une association immunothérapie/chimiothérapie dans l'étude de Cantor *et al.* 2025 (NP4) 24

TABLEAU 10. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par une association immunothérapie/chimiothérapie dans l'étude de Barlesi *et al.* 2026 (NP4). 25

TABLEAU 11. Principaux résultats des études rétrospectives ayant évalué les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de KRAS (NP4). ... 26

TABLEAU 12. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans la méta-analyse en réseau de Tsukada *et al.* 2024 ayant comparé indirectement les associations d'anti-PD-1 ou anti-PD-L1 et de chimiothérapie (± anti-VEGF) en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de KRAS [TSUKADA2024] (NP4) 28

TABLEAU 13. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les essais cliniques ayant évalué un ITK anti-MET en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET. 37

TABLEAU 14. Résultats de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) chez les patients présentant une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET et les patients sans addiction oncogénique dans l'étude de Garassino *et al.* 2023 (NP4). 40

TABLEAU 15. Résultats de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) chez les patients présentant une amplification de MET et les patients sans addiction oncogénique dans l'étude de Garassino *et al.* 2023 (NP4). 43

TABLEAU 16. Résultats de réponse objective (ORR), de taux de contrôle de la maladie (DCR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en fonction du schéma thérapeutique administré dans l'étude de Ding *et al.* 2024 [DING2024] (NP4). 44

TABLEAU 17. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les essais cliniques ayant évalué un ITK anti-HER2 en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de HER2. 53

TABLEAU 18. Résultats de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) chez les patients présentant une mutation de HER2 et les patients sans addiction oncogénique dans l'étude de Garassino *et al.* 2023 (NP4). 54

TABLEAU 19. Résultats de survie sans progression dans les études rétrospectives ayant évalué les schémas thérapeutiques de 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de HER2 (NP4). 56

TABLEAU 20. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR) et de survie sans progression (SSP) dans l'essai clinique ayant évalué le repotrectinib en 1re ligne de traitement chez des patients avec une fusion NTRK. 64

TABLEAU 21. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les analyses intégrées des essais cliniques ayant évalué le larotrectinib en 1re ligne de traitement chez des patients avec une fusion NTRK. 66

TABLEAU 22. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'analyse intégrée des essais cliniques ayant évalué l'entrectinib en 1re ligne de traitement chez des patients avec une fusion NTRK. 67

TABLEAU 23. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR) et de survie sans progression (SSP) dans l'essai clinique ayant évalué un anticorps bispécifique en 1re ligne de traitement chez des patients avec une fusion NRG1. 75

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALAT : alanine aminotransférase

ALK : *anaplasic lymphoma kinase*

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASAT : aspartate aminotransférase

AUC : aire sous la courbe

BRAF : *B-Raf Proto-Oncogene*

BSA : surface corporelle (*body-surface area*)

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

DCR : taux de contrôle de la maladie (*disease control rate*)

DPI : déclaration publique d'intérêts

ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*

EGFR : *epidermal growth factor receptor*

EI : écart interquartile

GCN : nombre de copies du gène *(gene copy number)*

HAS : Haute Autorité de santé

HER2 : *human epidermal growth factor receptor 2*

HR : *hazard ratio*

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

KRAS : *kirsten rat sarcoma virus oncogene homologue*

MET : *MET proto-oncogene*

NA : non atteint

NR : non reporté

NRG : neuréguline-1

NTRK : *neurotrophic tyrosine receptor kinase*

OR : *odds ratio*

ORR : taux de réponse objective (*objective response rate*)

PD-L1 : programmed death-ligand 1

PS : indice de performance *(performance status)*

RET : *RET proto-oncogene*

ROS1 : *ROS proto-oncogene 1*

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

TST : temps sous traitement

TTNT : délai jusqu'au traitement suivant (*time to next treatment*)

USA : États-Unis d'Amérique (*United States of America*)

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire *(vascular endothelial growth factor)*

INTRODUCTION

Les cancers bronchopulmonaires représentent les 3e cancers les plus fréquents en termes d'incidence sur le territoire français. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués a été estimé à 52 777 en 2023, avec une incidence plus importante chez les hommes (33 438) que chez les femmes (19 339). Si le nombre de nouveaux cas se stabilise depuis plusieurs années dans la population masculine, il est en forte progression dans la population féminine avec une hausse des diagnostics de 4,3 % par an entre 2010 et 2023[1].

Les cancers bronchopulmonaires font partie des cancers dits « de mauvais pronostic » et représentent la 1re cause de décès par cancer en France[1]. Concernant les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent 85 % des cas de cancers bronchopulmonaires, la survie nette à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015 était de 23 % pour les adénocarcinomes et de 21 % pour les carcinomes épidermoïdes[2,3].

Le stade au diagnostic constitue un facteur pronostique majeur. Malheureusement, ces cancers demeurent le plus souvent diagnostiqués à un stade avancé : selon une étude de cohorte prospective (KBP 2020) menée sur 8 999 patients ayant reçu un diagnostic de CBNPC pendant l'année 2020 en France, 57,6 % présentaient un stade métastatique d'emblée[4].

Néanmoins, des résultats encourageants ont été observés ces dernières années, avec un taux de survie globale à 2 ans rapporté par l'étude KBP-2020 ayant plus que doublé en 20 ans, toutes histologies et stades de CBNPC confondus[5]. De manière associée, la mise en évidence de biomarqueurs et d'altérations moléculaires au niveau des cellules cancéreuses a permis non seulement de mieux comprendre les mécanismes ayant participé au développement de la maladie, mais aussi de développer des thérapies qui constituent le socle d'une médecine de plus en plus personnalisée en oncologie thoracique. C'est notamment le cas des thérapies ciblées qui, pour les formes avec addiction oncogénique, ont permis de redéfinir les protocoles thérapeutiques dès la 1re ligne de traitement.

À l'échelle nationale, des conduites à tenir cliniques pour traiter les CBNPC au stade métastatique avec une addiction oncogénique EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E et RET ont été publiées en juin 2026[6].

En l'absence d'un accès au marché français des traitements ciblant KRAS, HER2, MET, NTRK et NRG1 en 1re ligne de traitement à la date de cette publication, la présente synthèse a pour objectif de présenter l'argumentaire scientifique et la revue de la littérature disponible pour ces altérations ciblables, sans conduites à tenir cliniques associées. Le sujet et le chapitrage ont été identifiés par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF).

[1] Institut national du cancer. Panorama des cancers en France - Édition 2026.

[2] Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, cancers épidermoïdes. Mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

[3] Institut national du cancer. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Poumon, adénocarcinomes. Mars 2021. Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.

[4] Debieuvre D *et al.* Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000−2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;22:100492.

[5] Etude KBP-2020. Données présentées lors du 27e Congrès de Pneumologie de Langue Française (2023) et non publiées dans une revue scientifique à la date de publication de cette synthèse des données.

[6] Institut national du cancer. Traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec addiction oncogénique (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET). Collection « Recommandations et référentiels ». Mars 2026.

MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

Stratégie de recherche bibliographique

Des équations de recherche ont été élaborées pour répondre au sujet de la synthèse. Une recherche bibliographique systématique a été réalisée sur la période comprise entre janvier 2016 et mars 2026, en fonction des chapitres (dates précisées dans les parties décrivant la sélection bibliographique effectuée pour chacun de ces chapitres). Les types d'études recherchées étaient les suivants : essais randomisés, études contrôlées (prospectives ou rétrospectives), études non comparatives (prospectives ou rétrospectives), méta-analyses sur données individuelles ou publiées, revues systématiques de la littérature. La stratégie de recherche était limitée aux publications en français et en anglais. Les éditoriaux, lettres, revues de cas cliniques, revues narratives de la littérature, études exclusivement publiées sous forme de résumés (abstracts), études *in vitro* et études menées chez l'animal étaient éliminés de la stratégie de recherche.

La bibliographie a également été complétée, pour chaque chapitre, par des références fournies par les experts du groupe de travail, par des références transversales sur l'ensemble des sujets et par des références bibliographiques issues des articles initialement sélectionnés.

La recherche bibliographique, l'analyse de la littérature et la synthèse des données scientifiques ont été réalisées par l'Institut national du cancer, avec l'appui du groupe de travail.

Construction de l'argumentaire

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur :

- l'analyse critique des données scientifiques les plus récentes et de plus haut niveau de preuve scientifique disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique et un niveau de preuve scientifique, coté de 1 à 4, lui a été attribué selon l'échelle proposée dans la méthode des recommandations pour la pratique clinique de la Haute Autorité de santé (HAS) (Tableau 1). Les conclusions de la littérature ont été libellées de façon synthétique à la fin de chaque question et un niveau de preuve leur a été affecté selon cette même échelle. Cette cotation est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

TABLEAU 1. Niveaux de preuve de la littérature scientifique et gradation des recommandations (HAS).

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE (ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES)
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance. Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. Analyse de décision basée sur des études bien menées.
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Etudes comparatives non randomisées bien menées. Etudes de cohorte.

Niveau 3 Etudes cas-témoins.
Niveau 4 Etudes comparatives comportant des biais importants. Etudes rétrospectives. Séries de cas.
Avis d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Constitution du groupe de travail

Cette synthèse de données a été produite avec le groupe de travail pluridisciplinaire impliqué sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques *« Traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec addiction oncogénique (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET) » (Mars 2026)*. Ce dernier était représentatif des spécialités et des modes d'exercice impliqués dans le traitement des CBNPC métastatiques.

Les membres de ce groupe de travail ont été nommés par l'Institut national du cancer après un appel à experts relayé par les sociétés savantes suivantes : la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) et le Groupe d'Oncologie de Langue Française (GOLF), la Société Française du Cancer (SFC), la Société Francophone de Chirurgie Oncologique (SFCO), la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (SFCTCV), la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), la Société Francophone d'OncoGériatrie (SoFOG) et le Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique (GFCO).

L'Institut a sélectionné les experts en s'appuyant notamment sur l'analyse de leur *curriculum vitae*, de leurs déclarations publiques d'intérêts (DPI) et, le cas échéant, des informations les concernant disponibles dans la base Transparence-Santé[7].

La liste des experts du groupe de travail est présentée à la fin de ce document.

Organisation du projet

La coordination du projet a été assurée par le département Bonnes pratiques de la direction des Recommandations et du Médicament de l'Institut.

L'intégralité de la recherche bibliographique, de l'analyse méthodologique et de la synthèse des données scientifiques a été réalisée par l'Institut national du cancer. L'expertise scientifique a été apportée par le groupe de travail pluridisciplinaire.

[7] La base de données publique Transparence-Santé rend accessible les informations concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant les entreprises et les acteurs du secteur de la santé : https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/accueil.

PRÉAMBULE

Rappel des sujets abordés dans la synthèse

1. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE KRAS
2. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE MET
3. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE HER2
4. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE FUSION NTRK
5. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE FUSION NRG1

Définitions générales

Classification utilisée pour la définition du stade métastatique

La 9e édition de la classification TNM est utilisée et présentée en annexe 1 de ce document. Le stade métastatique correspond au stade IV tel que défini dans la classification et regroupe les stades IV-A (tout M1a et M1b) et IV-B (tout M1c1 et M1c2).

Échelle utilisée pour les indices de performance

Les indices de performance (ou « *performance status* », PS) décrits dans cette synthèse correspondent aux grades de l'échelle d'indice de performance ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)*, présentée en annexe 2 de ce document.

Libellé des AMM et accès en France des thérapies ciblées indiquées en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une addiction oncogénique KRAS, MET, HER2, NTRK ou NRG1

(À jour au 24 juin 2026).

MOLÉCULES	ÉTUDE PIVOT	INDICATION DE L'AMM	ACCÈS EN FRANCE
Entrectinib	STARTRK-2	Est indiqué **en monothérapie** chez les patients adultes, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK : - ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et ; - non précédemment traités par des inhibiteurs de NTRK ; - lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.	Pas d'accès en France (avis défavorable de la HAS le 21/07/2021).

1. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE KRAS

1.1. Sélection bibliographique

1.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2016 et le 1er juin 2026, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de la synthèse (équation principale)[8] :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication]

Une seconde équation dédiée, ne reprenant que les termes spécifiques aux altérations KRAS, MET, HER2, NTRK et NRG1 a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « KRAS/MET/HER2/NTRK/NRG1 ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR

[8] Cette équation correspond également à l'équation principale utilisée pour la sélection bibliographique des recommandations de l'Institut national du cancer « Traitements de 1re ligne du CBNPC métastatique avec addiction oncogénique (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E, RET) » (Collection Recommandations et référentiels. Mars 2026).

management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR immunotherap*[Title] OR ICI[Title] OR ICIs[Title] OR "immune checkpoint inhibitor*"[Title] OR "immune checkpoint blockade*"[Title] OR anti-PD1[Title] OR anti-PD-L1[Title] OR anti-PD1/L1[Title] OR pembrolizumab[Title] OR atezolizumab[Title] OR cemiplimab[Title] OR chemoimmunotherapy[Title] OR chemo-immunotherapy[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 1.1.3).

1.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologies concernées : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec mutation de KRAS (effectif ≥ 100).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées et immunothérapies, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'une mutation de KRAS, autres cancers bronchopulmonaires ;
- période : études antérieures à 2016, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à sont intégrés à des analyses intégrées ou à des méta-analyses plus récentes ;
- population : populations étudiées non naïves de traitement systémique, études avec un effectif inclus insuffisant (< 100 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

1.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 1er juin 2026.

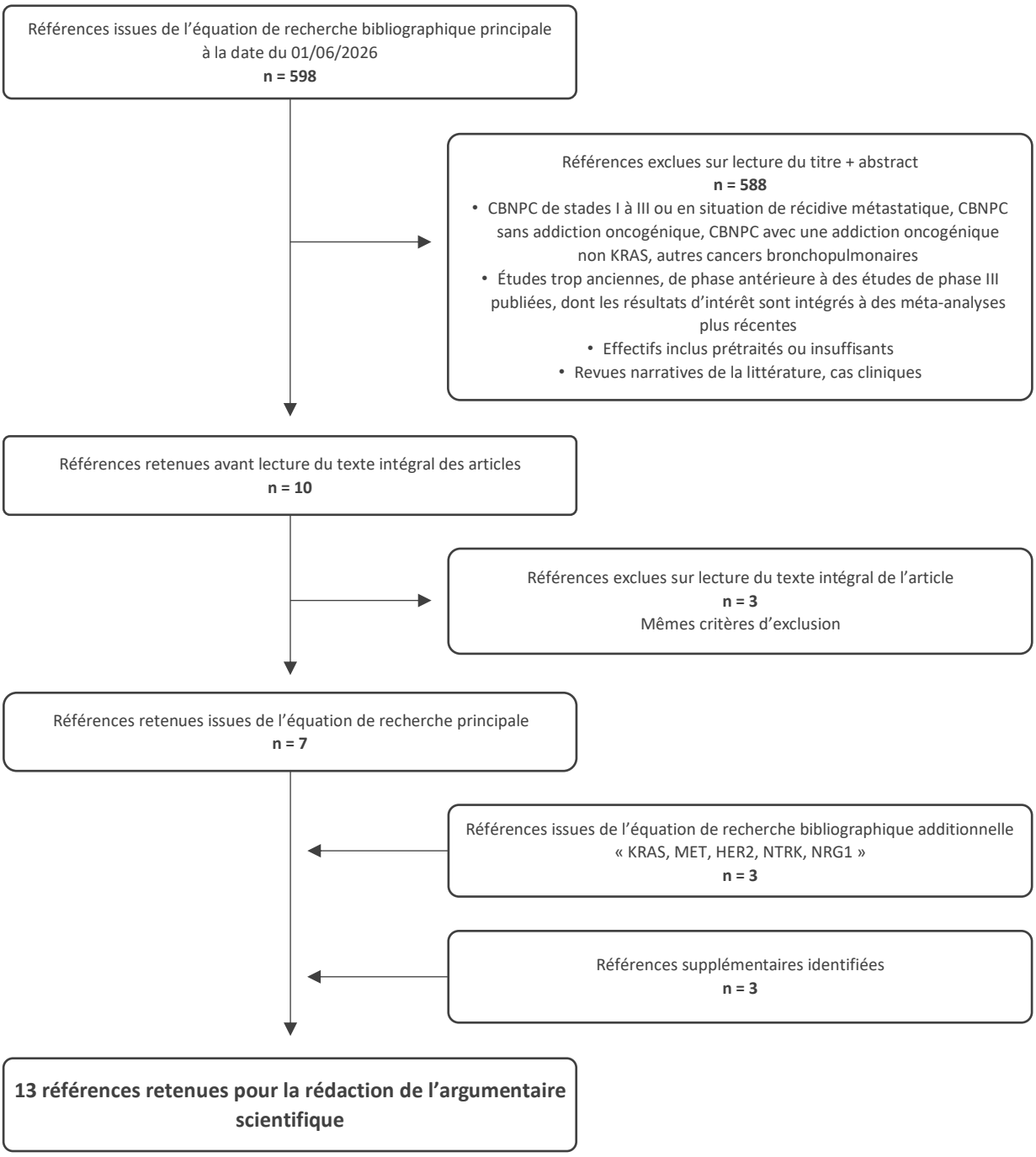
- L'équation de recherche principale a fait remonter 598 références, parmi lesquelles 588 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 3 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 7 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « KRAS, MET, HER2, NTRK, NRG1 » a fait remonter 62 références, parmi lesquelles 48 ont été exclues car précédemment identifiées par l'équation principale, 10 ont été exclues sur la base des

critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé et 1 a été exclue après lecture du texte intégral ; 3 articles répondant aux critères d'inclusion ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.

- Par ailleurs, 3 références supplémentaires, toutes issues des références bibliographiques des articles sélectionnés, ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 13 références. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 1. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 1 (KRAS).



1.2. Synthèse des données de la littérature

♦ Points-clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-KRAS			
INHIBITEURS DE KRAS EN MONOTHÉRAPIE			
Pas d'études éligibles	-	-	-
INHIBITEURS DE KRAS EN ASSOCIATION AVEC UNE IMMUNOTHÉRAPIE			
[BURNS2025] LOXORAS-20001	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **olomorasib + pembrolizumab.** • Mutations concernées : mutation de KRAS p.G12C.	46	NP3
Immunothérapies			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE			
[JUSTEAU2022] ESCKEYP	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique (France). • Traitement(s) étudié(s) : **pembrolizumab.** • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	227	NP4
[CANTOR2025]	• Type d'étude : étude de registre rétrospective (USA). • Traitement(s) étudié(s) : **anti-PD-1/anti-PD-L1.** • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	536	NP4
[BARLESI2026]	• Type d'étude : étude de registre rétrospective (USA). • Traitement(s) étudié(s) : **anti-PD-1/anti-PD-L1.** • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	1 133	NP4
[MARKOVIĆ2025]	• Type d'étude : méta-analyse (10 études rétrospectives). • Traitement(s) étudié(s) : **anti-PD-1/anti-PD-L1.** • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	Non précisé (> 1 139)	NP4
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE (± ANTI-VEGF)			
[SOCINSKI2018] IMPOWER150	• Type d'étude : essai clinique randomisé de phase III (analyse en sous-groupes pré-spécifiés). • Traitement(s) étudié(s) : **atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel** *vs* bevacizumab + carboplatine + paclitaxel. • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	80	NP2
[LEONETTI2026]	• Type d'étude : étude rétrospective et prospective multicentrique (Italie). • Traitement(s) étudié(s) : **pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed.** • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	322	NP4

[CANTOR2025]	• Type d'étude : étude de registre rétrospective (USA). • Traitement(s) étudié(s) : **association anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie.** • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	1 444	NP4
[BARLESI2026]	• Type d'étude : étude de registre rétrospective (USA). • Traitement(s) étudié(s) : **association anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie.** • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	2 491	NP4
TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE			
[LIU2022]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique (Chine). • Traitement(s) étudié(s) : **immunothérapie (monothérapie ou association)** *vs* chimiothérapie (± bevacizumab). • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	165	NP4
[QUIANG2025]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique (Chine). • Traitement(s) étudié(s) : **immunothérapie + chimiothérapie** *vs* chimiothérapie + bevacizumab. • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	273	NP4
[SUN2022]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique (Chine). • Traitement(s) étudié(s) : **immunothérapie (monothérapie ou association)** *vs* chimiothérapie (± bevacizumab). • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	150	NP4
[WANG2024]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique (Chine). • Traitement(s) étudié(s) : **immunothérapie (monothérapie)** *vs* chimiothérapie (± bevacizumab) **OU immunothérapie + chimiothérapie** *vs* immunothérapie + chimiothérapie + bevacizumab. • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	215	NP4
[TSUKADA2024]	• Type d'étude : méta-analyse en réseau (6 essais randomisés). • Traitement(s) étudié(s) : **tous schémas thérapeutiques.** • Mutations concernées : mutations de KRAS p.G12C et non p.G12C.	1 108	NP4
Chimiothérapies			
Pas d'études éligibles	-	-	-

** Effectif de patients présentant une mutation de KRAS et traités en 1re ligne dans l'étude.*

♦ Thérapies ciblées anti-KRAS

- *INHIBITEURS DE KRAS EN MONOTHÉRAPIE*

Plusieurs inhibiteurs de KRAS, administrés en monothérapie, ont été développés ces dernières années dans le traitement du CBNPC de stade avancé. Néanmoins, les essais cliniques dédiés ont tous été conduits à partir de la 2e ligne de traitement et il n'existe pas de données éligibles en 1re ligne à la date de publication de cette synthèse.

L'**adagrasib** a été évalué chez des patients avec une mutation de KRAS p.G12C ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique dans les études KRYSTAL-1 (essai clinique non comparatif de phase I/II) et KRYSTAL-12 (essai clinique comparatif et randomisé de phase III, *vs* docétaxel) [JÄNNE2022][9] [BARLESI2025][10].

Le **sotorasib** a été évalué chez des patients avec une mutation de KRAS p.G12C ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique dans les études CODEBREAK 100 (essai clinique non comparatif de phase I/II) et CODEBREAK 200 (essai clinique comparatif et randomisé de phase III, *vs* docétaxel) [HONG2020] [DY2023][11] [DE LANGEN2023][12].

Le **divarasib** a été évalué chez des patients avec une mutation de KRAS p.G12C ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique dans un essai clinique de phase I non comparatif [SACHER2025][13].

- *INHIBITEURS DE KRAS EN ASSOCIATION À UN ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1*

Un seul essai clinique a évalué un inhibiteur de KRAS en association à un anti-PD-1/PD-L1 en 1re ligne de traitement chez des patients présentant un CBNPC métastatique avec une mutation de KRAS. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 2.

L'essai clinique non comparatif de phase I/II **LOXORAS-20001** a cherché à évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association **olomorasib/pembrolizumab** dans le traitement du CBNPC de stade avancé avec une mutation de KRAS p.G12C, toutes lignes de traitement confondues. À cet effet, elle a inclus une population totale de 99 patients avec un score ECOG 0 ou 1, parmi lesquels 50 sujets étaient naïfs de traitement systémique en situation métastatique et ont reçu la combinaison dans le cadre d'une 1re ligne. Cet effectif présentait un âge médian de 70 ans (bornes : 58-83) et incluait un patient ayant précédemment reçu un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en situation adjuvante ou néoadjuvante. L'olomorasib était administré à une dose de 50 mg, 2 fois/jour (n = 22), ou de 100 mg, 2 fois/jour (n = 26)[14], tandis que le pembrolizumab était administré à la posologie de l'AMM pour l'ensemble de la population (200 mg toutes les 3 semaines). L'analyse d'efficacité dans le sous-groupe de patients traités en 1re ligne, menée sur un effectif évaluable de 46 patients, a rapporté un taux de réponse objective de 73,9 % ($IC_{95\,\%}$: 58,9-85,7), un taux de contrôle de la maladie de 91,3 % ($IC_{95\,\%}$: 79,2-97,6) et une durée de réponse médiane non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 10,5-NA). Les taux de survie sans progression à 6 mois, 12 mois et 18 mois étaient respectivement de 80,2 % ($IC_{95\,\%}$: 64,1-89,6), de 66,7 % ($IC_{95\,\%}$: 40,9-83,2) et de 57,1 % ($IC_{95\,\%}$: 29,2-77,5). La médiane de survie sans progression était, quant à elle, non atteinte ($IC_{95\,\%}$: 12,0-NA). Les résultats d'efficacité de l'association olomorasib/pembrolizumab en fonction du niveau d'expression de PD-L1 sont rapportés dans le tableau 2. L'analyse de tolérance, menée chez les 48 patients chez lesquels l'olomorasib a été administré en 1re ligne aux doses de 50 mg ou 100 mg, a rapporté un taux de survenue d'effets indésirables liés aux traitements de 89,6 % (n = 43), tous grades confondus, avec 35,4 % d'effets de grade 3 (n = 17) et 2,2 % de grade 4 (n = 2, avec un cas de pneumopathie et un cas de neutropénie sans infection concomitante). Les toxicités les plus fréquentes (≥ 10 %) étaient la diarrhée (35,4 %), l'augmentation des ALAT (29,2 %) l'augmentation des ASAT (29,2 %), les nausées (18,8 %), le prurit (14,6 %), la fatigue (14,6 %), la diminution de l'appétit (12,5 %) et les vomissements (12,5 %) [BURNS2025] **(NP3)**.

[9] Jänne PA *et al.* Adagrasib in Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring a $KRAS^{G12C}$ Mutation. N Engl J Med. 2022;387:120-31.

[10] Barlesi F *et al.* Adagrasib versus docetaxel in KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer (KRYSTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025;406(10503):615-26.

[11] Hong DS *et al.* $KRAS^{G12C}$ Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020;383(13):1207-17 ; Dy GK *et al.* Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreaK 100. J Clin Oncol. 2023;41(18):3311-7.

[12] De Langen AJ *et al.* Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with $KRAS^{G12C}$ mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10378):733-46.

[13] Sacher A *et al.* Single-Agent Divarasib (GDC-6036) in Solid Tumors with a *KRAS* G12C Mutation. N Engl J Med. 2023;389:710-21 ; Sacher A *et al.* Single-Agent Divarasib in Patients With KRAS G12C–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Phase I Study. J Clin Oncol. 2025;43:3249-53.

[14] Deux patients ont reçu l'olomorasib à une dose de 150 mg, 2 fois/jour et étaient exclus de l'analyse d'efficacité.

TABLEAU 2. Résultats de réponse objective (ORR) et de survie sans progression (SSP) dans l'étude de phase II LOXORAS-20001 [BURNS2025] (NP3).

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Effectif	N	ORR (%)	SSP médiane (mois)	Taux de SSP (%)
LOXORAS-20001 [BURNS2025]	Olomorasib + pembrolizumab	Toutes expressions de PD-L1	46	73,9 ($IC_{95\ \%}$: 58,9-85,7)	NA ($IC_{95\ \%}$: 12,0-NA)	• 6 mois : 80,2 ($IC_{95\ \%}$: 64,1-89,6) • 12 mois : 66,7 ($IC_{95\ \%}$: 40,9-83,2) • 24 mois : 57,1 ($IC_{95\ \%}$: 29,2-77,5)
		PD-L1 ≥ 50 %	20	90,0 ($IC_{95\ \%}$: 68,3-98,8)	NA ($IC_{95\ \%}$: 12,0-NA)	• 6 mois : 89,7 ($IC_{95\ \%}$: 64,8-97,3) • 12 mois : 59,8 ($IC_{95\ \%}$: 8,2-90,0) • 24 mois : NA ($IC_{95\ \%}$: NA-NA)
		PD-L1 1-49 %	25	60,0 ($IC_{95\ \%}$: 38,7-78,9)	13,2 ($IC_{95\ \%}$: 3,6-NE)	• 6 mois : 72,0 ($IC_{95\ \%}$: 47,9-86,4) • 12 mois : 64,8 ($IC_{95\ \%}$: 39,0-81,9) • 24 mois : 48,6 ($IC_{95\ \%}$: 16,6-74,8)

L'association **adagrasib/pembrolizumab** a, quant à elle, été évaluée en 1re ligne de traitement dans l'essai clinique non comparatif de phase II **KRYSTAL-7** chez 149 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation de KRAS p.G12C et une expression de PD-L1 ≥ 50 %. Cet essai n'est disponible que sous forme d'abstract à la date de publication de cette synthèse.

♦ Immunothérapies

La présence d'une mutation de KRAS ne constituait pas un critère d'exclusion dans les essais cliniques de phase III ayant comparé les immunothérapies, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique. Néanmoins, cette altération n'était pas systématiquement recherchée lors de l'inclusion dans chacune de ces études et les parts de patients concernées, ainsi que les résultats spécifiques à cette population, ne sont pas connus pour la majorité des publications.

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE*

Aucun essai pivot ayant évalué un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en monothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC au stade métastatique (KEYNOTE-024, KEYNOTE-042, EMPOWER-LUNG-1, IMPOWER110, MYSTIC, CHECKMATE 026) n'a rapporté de données spécifiques aux patients présentant une mutation de KRAS dans leurs analyses en sous-groupes (hors abstracts, non éligibles pour cette synthèse de données).

Plusieurs études rétrospectives ont cherché à déterminer en vie réelle le rôle pronostic ou prédictif du statut mutationnel KRAS sur l'efficacité des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 administrés en monothérapie.

Parmi celles-ci, ESCKEYP (GFPC 05-2018) est une étude rétrospective multicentrique française dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en vie réelle du pembrolizumab chez des patients exprimant PD-L1 à 50 % ou plus, en 1re ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde de stade IV, sans altérations EGFR ou ALK. Une analyse secondaire de l'étude a cherché à évaluer l'impact du statut KRAS sur l'efficacité du traitement. Sur un effectif total de 681 patients, 227 sujets présentaient une mutation de KRAS, dont 86 avec une mutation p.G12C

et 141 avec une mutation non p.G12C, tandis que 454 sujets présentaient un CBNPC KRAS négatif. Ces 3 sous-groupes ne présentaient pas de différences significatives en termes de sex-ratio, d'âge, de nombre de métastases au diagnostic, de sites métastatiques et de recours aux corticoïdes ou aux antibiotiques. La population de l'étude était majoritairement en bon état général (≥ 76,0 % de PS 0-1), avec un âge ≥ 70 ans dans un tiers des cas. La part de patients non-fumeurs était, en revanche, significativement plus importante chez les patients sans mutation de KRAS (9,2 %) que chez les patients avec une mutation p.G12C (0 %) ou non p.G12C (2,9 %) (p = 0,0012). L'efficacité du pembrolizumab était comparable entre les 3 sous-groupes à la fois sur la survie sans progression et sur la survie globale, avec des médianes respectives de 7,0 mois ($IC_{95\ \%}$: 3,7-14) et 18,4 mois ($IC_{95\ \%}$: 12,6-NA) chez les patients avec une mutation de KRAS p.G12C, de 4,8 mois ($IC_{95\ \%}$: 3,4-6,7) et 20,6 mois ($IC_{95\ \%}$: 11,4-NA) chez les patients avec une mutation de KRAS non p.G12C et de 8,5 mois ($IC_{95\ \%}$: 7,3-10,6) et 27,1 mois ($IC_{95\ \%}$: 18,7-34,2) chez les patients non mutés (p = 0,2284 pour la SSP et p = 0,5664 pour la SG). Les taux de réponse objective, rapportés dans le tableau 3, étaient également comparables [JUSTEAU2022] **(NP4)**.

TABLEAU 3. Résultats de survie globale (SG), de survie sans progression (SSP) et taux de réponse objective (ORR) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % traités par pembrolizumab dans l'étude rétrospective ESCKEYP (GFPC 05-2018) (NP4).

Statut KRAS	N	Caractéristiques des patients	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)	ORR (%)
KRAS+ p.G12C	86	• PS 0-1 : 84,1 % • Âge ≥ 70 ans[15] : 33,7 % • MC au diagnostic : 16,3 %	7,0 ($IC_{95\ \%}$: 3,7-14)	18,4 ($IC_{95\ \%}$: 12,6-NA)	47 ($IC_{95\ \%}$: 36-58)
KRAS+ Non p.G12C	141	• PS 0-1 : 83,8 % • Âge ≥ 70 ans : 33,7 % • MC au diagnostic : 29,1 %	4,8 ($IC_{95\ \%}$: 3,4-6,7)	20,6 ($IC_{95\ \%}$: 11,4-NA)	40 ($IC_{95\ \%}$: 32-49)
KRAS -	454	• PS 0-1 : 76,0 % • Âge ≥ 70 ans : 30,4 % • MC au diagnostic : 23,6 %	8,5 ($IC_{95\ \%}$: 7,3-10,6)	27,1 ($IC_{95\ \%}$: 18,7-34,2)	45 ($IC_{95\ \%}$: 41-50)
			p = 0,2284	*p = 0,5664*	*p non rapporté*

MC : métastases cérébrales.

L'étude multicentrique allemande de Bischoff *et al.* 2024 s'est intéressée au rôle pronostique tenu par le statut mutationnel KRAS, mais également par la présence d'une co-mutation de TP53, chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde métastatique avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % et ayant reçu une 1re ligne de traitement par pembrolizumab. Les 696 patients intégrés dans l'étude présentaient un âge médian de 67 ans (bornes : 31-90), un PS 0-1, une expression médiane de PD-L1 de 80 % et ne présentaient ni mutations de l'EGFR, ni réarrangements de ALK, de ROS1 ou de RET. Un peu plus de la moitié de l'effectif présentait une mutation de KRAS (53 %, avec une répartition équitable entre les mutations p.G12C (25 %) et non p.G12C (28 %)) et/ou une mutation de TP53 (51 %). La répartition des patients entre chaque sous-groupe en fonction de la présence ou du type de chaque mutation était équilibrée. Les caractéristiques des patients étaient comparables entre chaque sous-groupe, à l'exception d'une plus grande proportion de fumeurs chez les sujets avec une mutation de KRAS p.G12C, d'un âge plus avancé chez les sujets sans mutation de TP53 et une plus grande proportion de niveaux d'expression de PD-L1 ≥ 90 % chez les sujets avec une mutation de TP53. À l'issue d'un suivi médian de 41 mois, les médianes de survie sans progression et de survie globale rapportées dans l'ensemble de la population de l'étude étaient de 11,5 mois ($IC_{95\ \%}$: 9,9-13,0) et de 27,6 mois ($IC_{95\ \%}$: 23,1-32,1). Le pembrolizumab présentait une meilleure efficacité en survie sans progression et en survie globale dans le sous-groupe de patients avec une mutation de KRAS p.G12C, et notamment en cas de co-mutation de TP53. Le détail des résultats pour chacun des sous-groupes est rapporté dans le tableau 4 [BISCHOFF2024] **(NP4)**.

[15] L'âge médian n'était pas rapporté.

TABLEAU 4. Résultats de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) en fonction du statut mutationnel KRAS et de la présence d'une mutation de TP53 chez les patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % traités par pembrolizumab dans l'étude rétrospective de Bischoff *et al.* 2024 (NP4).

Statut KRAS	N	Caractéristiques des patients	SSP médiane (mois)	SSP (hazard ratio *vs* KRAS+ p.G12C et TP53+)	SG médiane (mois)	SG (hazard ratio *vs* KRAS+ p.G12C et TP53+)
KRAS+ p.G12C	**173**		**25,3 ($IC_{95\,\%}$: 14,3-36,2)**	-	**Non rapportée**	-
TP53+	90	• PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 65 ans • MC au diagnostic : 29,4 %	33,7 ($IC_{95\,\%}$: 16,5-50,9)	-	65,3 ($IC_{95\,\%}$: 34,0-96,7)	-
TP53-	83	• PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 68 ans • MC au diagnostic : 24,3 %	14,5 ($IC_{95\,\%}$: 6,8-22,7)	1,66 ($IC_{95\,\%}$: 1,11-2,47)	38,8 ($IC_{95\,\%}$: 27,2-50,4)	1,32 ($IC_{95\,\%}$: 0,84-2,07)
			p = 0,008		*p = 0,15*	
KRAS+ Non p.G12C	**196**		**9,6 ($IC_{95\,\%}$: 7,1-12,1)**	-	**Non rapportée**	-
TP53+	96	• PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 67 ans • MC au diagnostic : 39,3 %	12,3 ($IC_{95\,\%}$: 9,0-15,6)	1,96 ($IC_{95\,\%}$: 1,34-2,87)	23,8 ($IC_{95\,\%}$: 8,3-39,3)	1,57 ($IC_{95\,\%}$: 1,02-2,42)
TP53-	100	• PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 71 ans • MC au diagnostic : 26,2 %	7,2 ($IC_{95\,\%}$: 4,6-9,9)	2,42 ($IC_{95\,\%}$: 1,65-3,57)	16,4 ($IC_{95\,\%}$: 13,7-19,1)	2,38 ($IC_{95\,\%}$: 1,56-3,60)
			p = 0,04		*p = 0,002*	
KRAS -	**327**		**10,3 ($IC_{95\,\%}$: 8,0-12,5)**	-	**Non rapportée**	-
TP53+	171	• PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 66 ans • MC au diagnostic : 26,7 %	10,8 ($IC_{95\,\%}$: 8,0-13,6)	2,01 ($IC_{95\,\%}$: 1,42-2,87)	25,6 ($IC_{95\,\%}$: 15,9-35,4)	1,80 ($IC_{95\,\%}$: 1,22-2,66)
TP53-	156	• PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 70 ans • MC au diagnostic : 26,3 %	9,4 ($IC_{95\,\%}$: 5,5-13,2)	1,94 ($IC_{95\,\%}$: 1,36-2,78)	24,6 ($IC_{95\,\%}$: 15,1-34,1)	1,71 ($IC_{95\,\%}$: 1,15-2,54)
			p = 0,95		*p = 0,90*	

MC : métastases cérébrales.

Deux études de registre américaines ont, quant à elles, cherché à évaluer plus largement l'efficacité des traitements d'immunothérapie de 1re ligne (en monothérapie ou en association à la chimiothérapie) en fonction du statut KRAS sur des larges cohortes de patients.

L'étude de Cantor *et al.* 2025 a inclus 1 980 patients atteints de CBNPC au stade avancé, identifiés à partir de la base de données de la société de tests moléculaires Tempus. La population de l'étude était majoritairement en bon état général (69,0 % de PS 0-1), sans âge médian rapporté. Au total, 242 patients présentaient une mutation de KRAS p.G12C, 420 présentaient une mutation de KRAS non p.G12C et 1 318 ne présentaient pas de mutation de KRAS[16]. Les caractéristiques des patients pour chacun de ces sous-groupes sont détaillées dans le tableau 5. Un peu plus d'un quart des patients avaient reçu un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en monothérapie (27,1 %, n = 536), sans précision sur les stratégies thérapeutiques administrées. Dans cet effectif, aucune différence significative n'a été rapportée en survie globale entre les patients KRAS- et les patients avec une mutation de KRAS, à la fois en cas de mutation p.G12C (médianes de SG : 20,23 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,06-25,24) *vs* 27,90 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,28-NA) ; HR = 0,85 ; $IC_{95\,\%}$: 0,54-1,33 ; p = 0,46) ou de mutation non p.G12C (médianes

[16] Au sein de l'effectif total de l'étude sans mutation de KRAS (n = 1 318), il est à noter que les parts de patients présentant une mutation de l'EGFR par délétion exon 19 ou L858R dans l'exon 21, une mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, une mutation non commune de l'EGFR, une mutation de BRAF, une mutation de MET ou un réarrangement de ALK étaient très limitées (respectivement de 2,0 %, 1,7 %, 0,8 %, 1,5 %, 0,9 % et 0,1 %.)

de SG : 20,23 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,06-25,24) *vs* 19,31 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,91-NA) ; HR = 1,14 ; $IC_{95\,\%}$: 0,82-1,57 ; p = 0,43) [CANTOR2025] **(NP4)**.

TABLEAU 5. Résultats de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie dans l'étude de Cantor *et al.* 2025 (NP4).

Statut KRAS	**N**	**Caractéristiques des patients***	**SG médiane (mois)**	**HR (*vs* KRAS+ pG12C)**	**HR (*vs* KRAS+ non pG12C)**
KRAS+ p.G12C	68	• PS 0-1 : 63,6 % • Âge médian : NP • MC au diagnostic : 38,0 % • PD-L1 ≥ 50 % : 31,4 % • PD-L1 1-49 % : 31,8 % • PD-L1 < 1 % : 19,8 % • PD-L1 non connu : 16,9 %	27,90 ($IC_{95\,\%}$: 17,28-NA)	-	-
KRAS+ Non p.G12C	119	• PS 0-1 : 68,1 % • Âge médian : NP • MC au diagnostic : 35,5 % • PD-L1 ≥ 50 % : 29,8 % • PD-L1 1-49 % : 25,5 % • PD-L1 < 1 % : 30,7 % • PD-L1 non connu : 14,0 %	19,31 ($IC_{95\,\%}$: 11,91-NA)	-	-
KRAS -	349	• PS 0-1 : 70,3 % • Âge médian : NP • MC au diagnostic : 30,1 % • PD-L1 ≥ 50 % : 21,6 % • PD-L1 1-49 % : 27,5 % • PD-L1 < 1 % : 31,6 % • PD-L1 non connu : 19,3 %	20,23 ($IC_{95\,\%}$: 14,06-25,24)	0,85 ($IC_{95\,\%}$: 0,54-1,33) *p = 0,46*	1,14 ($IC_{95\,\%}$: 0,82-1,57) *p = 0,43*

MC : métastases cérébrales ● NP : non précisé.
** Ces caractéristiques correspondent celles de la population totale de l'étude (n = 1 980), en l'absence d'informations apportées spécifiquement chez les patients traités par un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie.*

L'étude de Barlesi *et al.* 2026, qui a été conduite à partir des données du *Flatiron Health Enhanced Datamart,* a inclus un total de 25 512 patients atteints de CBNPC de stade avancé et traités dans le cadre d'une 1re ligne, parmi lesquels 2 259 sujets présentaient une mutation de KRAS p.G12C, 3 012 présentaient une mutation de KRAS non p.G12C et 20 241 ne présentaient pas de mutation de KRAS. La cohorte complète présentait un âge médian au diagnostic de 70 ans (bornes : 23-85), avec un score ECOG 0 ou 1 dans 60 % des cas (score non précisé pour 24 % de l'effectif). Respectivement 18 %, 20 % et 19 % des patients inclus présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 %, comprise entre 1 % et 49 % et < 1 % (statut non connu pour 43 % de l'effectif)[17]. Au total, 20,6 % des patients avec une mutation de KRAS p.G12C (n = 466) et 22,1 % des patients avec une mutation de KRAS non p.G12C (n = 667) avaient été traités en 1re ligne par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en monothérapie, sans précision sur les stratégies thérapeutiques administrées. L'analyse d'efficacité menée dans l'effectif avec une mutation de KRAS p.G12C a rapporté des médianes de survie sans progression et de survie globale de 6,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,7-7,4) et de 14,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,7-7,4). Chez les patients avec une mutation de KRAS p.G12C, elles étaient respectivement de 6,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,4-6,7) et de 14,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,2-16,7). Les résultats détaillés en fonction du niveau d'expression de PD-L1 sont rapportés dans le tableau 6. Il est à noter qu'aucune comparaison directe n'a été effectuée entre les résultats mesurés chez les patients traités par immunothérapie en fonction du statut KRAS [BARLESI2026] **(NP4)**.

[17] Dans l'effectif de patients avec une mutation de KRAS p.G12C, respectivement 26 %, 21 % et 16 % des patients présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 %, comprise entre 1 % et 49 % ou < 1 % (37 % de statuts non connus). Dans l'effectif de patients avec une mutation de KRAS non p.G12C, respectivement 25 %, 18 % et 20 % des patients présentaient une expression de PD-L1 ≥ 50 %, comprise entre 1 % et 49 % ou < 1 % (37 % de statuts non connus).

TABLEAU 6. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en monothérapie dans l'étude de Barlesi *et al.* 2026 (NP4).

Statut KRAS	N	Niveau d'expression de PD-L1	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
KRAS+ p.G12C	466	Toutes expressions de PD-L1	6,3 ($IC_{95\ \%}$: 5,7-7,4)	14,0 ($IC_{95\ \%}$: 12,0-17,3)
	NP	PD-L1 ≥ 50 %	6,3 ($IC_{95\ \%}$: 5,1-7,7)	17,7 ($IC_{95\ \%}$: 14,1-21,3)
	NP	PD-L1 1-49 %	5,4 ($IC_{95\ \%}$: 3,5-8,3)	10,0 ($IC_{95\ \%}$: 5,8-15,6)
	NP	PD-L1 < 1 %	4,1 ($IC_{95\ \%}$: 2,2-7,5)	7,6 ($IC_{95\ \%}$: 3,2-15,8)
	NP	PD-L1 non connu	6,6 ($IC_{95\ \%}$: 4,4-10,0)	17,2 ($IC_{95\ \%}$: 10,7-24,8)
KRAS+ Non p.G12C	667	Toutes expressions de PD-L1	6,0 ($IC_{95\ \%}$: 5,4-6,7)	14,1 ($IC_{95\ \%}$: 12,2-16,7)
	NP	PD-L1 ≥ 50 %	6,0 ($IC_{95\ \%}$: 5,0-7,8)	16,9 ($IC_{95\ \%}$: 13,9-19,5)
	NP	PD-L1 1-49 %	5,5 ($IC_{95\ \%}$: 3,9-7,9)	18,1 ($IC_{95\ \%}$: 12,1-23,5)
	NP	PD-L1 < 1 %	3,9 ($IC_{95\ \%}$: 2,6-6,0)	13,2 ($IC_{95\ \%}$: 7,4-21,6)
	NP	PD-L1 non connu	4,2 ($IC_{95\ \%}$: 3,1-5,6)	10,3 ($IC_{95\ \%}$: 5,7-17,0)

NP : non précisé.

Enfin, une revue systématique de la littérature et méta-analyse récemment publiée s'est intéressée au rôle prédictif des mutations de KRAS sur la survie des patients présentant un CBNPC au stade avancé et traités en 1re ligne par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en monothérapie. À cet effet, elle a inclus 10 études, toutes rétrospectives (5 conduites en Europe, 4 aux États-Unis et 1 en Chine), pour un effectif total de 2 422 patients. En raison de données non rapportées dans une des études incluses, les effectifs de patients en fonction du statut mutationnel KRAS n'étaient pas précisés par les auteurs. Néanmoins, leur répartition apparaissait équilibrée entre les 9 autres études (qui regroupaient 94,6 % de la population totale de la méta-analyse)[18], avec 1 139 patients présentant une mutation de KRAS et 1 153 patients ne présentant pas la mutation. Les caractéristiques des patients n'étaient pas détaillées, y compris le niveau d'expression de PD-L1. Le pembrolizumab représentait l'immunothérapie la plus étudiée (dans 9 études sur 10, dont 7 de façon exclusive), suivi par le nivolumab (2 études) et l'atezolizumab (1 étude). Il est à noter que la nature de l'anti-PD-1/PD-L1 n'était pas précisé pour une étude (n = 705). Les résultats de la méta-analyse rapportent que la présence d'une mutation de KRAS constitue un facteur pronostique favorable en survie globale (HR = 0,89 ; $IC_{95\ \%}$: 0,79-0,99 ; p = 0,04 ; 8 études ; I^2 = 16 %) et en survie sans progression (HR = 0,72 ; $IC_{95\ \%}$: 0,59-0,87 ; p = 0,04 ; 5 études ; I^2 = 16 %) en cas de traitement de 1re ligne par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en monothérapie [MARKOVIĆ2025] **(NP4)**.

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE (± ANTI-VEGF)*

Seul un essai de phase III a rapporté, dans son analyse en sous-groupes, des résultats d'efficacité chez des patients présentant une mutation de KRAS et traités par un anti-PD-1 ou un anti-PD-L1 en association

[18] L'étude pour laquelle les effectifs n'étaient pas rapportés en fonction du statut KRAS présentait un effectif total de 130 patients.

à une chimiothérapie standard (± bevacizumab) (hors abstracts, non éligibles pour cette synthèse de données). Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 7.

IMPOWER150 est une étude de phase III multicentrique et randomisée en ouvert qui visait à comparer l'efficacité et la tolérance de l'association **atezolizumab/bevacizumab/carboplatine/paclitaxel** par rapport à l'association atezolizumab/carboplatine/paclitaxel et à l'association bevacizumab/carboplatine/paclitaxel chez 1 202 patients atteints d'un CBNPC métastatique non épidermoïde, quelle que soit l'expression de PD-L1. Les résultats du groupe atezolizumab/carboplatine/paclitaxel (n = 402) n'ont pas été présentés. Les traitements d'induction reposaient sur 4 à 6 cycles de 21 jours, l'atezolizumab étant administré à une dose de 1 200 mg, le bevacizumab à une dose de 15 mg/kg, le carboplatine à une dose AUC de 6 mg/ml/min et le paclitaxel à une dose de 200 mg/m² (tous à J1). Les traitements de maintenance consistaient en l'administration d'atezolizumab et/ou de bevacizumab jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. Les résultats d'efficacité principaux ont été rapportés dans la population sans altérations EGFR ou ALK (n = 692), dans laquelle 80 sujets présentaient une mutation de KRAS, 124 ne présentaient pas de mutation de KRAS et 488 présentaient un statut mutationnel KRAS inconnu. Dans l'analyse en sous-groupes pré-spécifiés, l'association atezolizumab/bevacizumab/ carboplatine/paclitaxel a montré une amélioration de la survie sans progression *vs* bevacizumab/ carboplatine/paclitaxel quel que soit le statut KRAS avec des médianes de SSP de 8,1 mois *vs* 5,8 mois chez les patients avec une mutation (HR = 0,50) et de 9,7 mois *vs* 5,8 mois chez les patients sans mutation (HR = 0,47) (IC non indiqués) [SOCINSKI2018] **(NP2)**.

TABLEAU 7. Résultats de survie sans progression (SSP) dans les études pivot de phase III ayant évalué un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 en association au bevacizumab et à une chimiothérapie *vs* chimiothérapie standard, en fonction de l'âge des patients.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Bras comparateur	Statut KRAS	Nb de patients	SSP (Hazard ratio)	SG (Hazard ratio)
IMPOWER150 [SOCINSKI2018]	Atezolizumab + bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	Bevacizumab + carboplatine + paclitaxel	KRAS+	80	0,50 (IC non indiqué)	Non rapportée
			KRAS-	124	0,47 (IC non indiqué)	Non rapportée

Plusieurs études ont cherché à déterminer en vie réelle le rôle pronostic ou prédictif du statut mutationnel KRAS sur l'efficacité des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 administrés en association à une chimiothérapie.

Une étude multicentrique italienne conduite en vie réelle et combinant des données prospectives et rétrospectives a cherché à évaluer l'impact des mutations KRAS sur l'efficacité clinique de l'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed sur une cohorte de 765 patients présentant un CBNPC non épidermoïde au stade métastatique (protocole de l'étude KEYNOTE-189). Un peu plus d'un quart des patients (27,3 %) ont été inclus prospectivement dans l'étude. La cohorte totale était majoritairement en bon état général (90,5 % de scores ECOG 0 ou 1), avec un âge médian de 65 ans, et plus de 9 patients sur 10 présentaient une expression de PD-L1 < 50 %. Au total, 322 patients exprimaient une mutation de KRAS, dont 121 de type p.G12C et 201 de type non p.G12c. Par rapport au groupe sans mutation de KRAS, cet effectif incluait significativement plus de fumeurs ou anciens fumeurs (90,6 % *vs* 84,1 % ; p = 0,012) et de patients présentant des métastases osseuses (44,1 % *vs* 35,9 % ; p = 0,022). Les autres caractéristiques des patients en fonction du statut KRAS sont rapportées dans le tableau 8. Le traitement de 1re ligne par l'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed présentait des résultats de survie globale comparables entre les patients avec et sans mutations de KRAS, avec des médianes respectives de 16,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,4-21,1) *vs* 18,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,7-22,7) (HR = 1,19 ; $IC_{95\,\%}$: 0,95-1,50 ; p = 0,132). Le bénéfice en survie sans progression était, quant à lui, significativement diminué chez les patients avec une mutation de KRAS (médianes de SSP : 8,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,8-10,5) *vs* 10,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,0-12,4) ; HR = 1,29 ; $IC_{95\,\%}$: 1,04-1,59 ; p = 0,018). Aucune différence significative d'efficacité n'a été observée en fonction du type de mutation de KRAS (p.G12C *vs* non p.G12C), à la fois en survie globale (HR = 0,93 ; $IC_{95\,\%}$: 0,66-1,31 ; p = 0,676) et en survie sans progression (HR = 0,95 ; $IC_{95\,\%}$: 0,70-1,30 ; p = 0,756) [LEONETTI2026] **(NP4)**.

TABLEAU 8. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par une association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed dans l'étude de Leonetti *et al.* 2026 (NP4)

Statut KRAS	N	Caractéristiques des patients*	SSP médiane (mois)	SSP (hazard ratio)	SG médiane (mois)	SG (hazard ratio)
KRAS+	322	• PS 0-1 : 89,7 % • Âge médian : 66 ans (40-85) • MC au diagnostic : 23,3 % • PD-L1 ≥ 50 % : 3,7 % • PD-L1 1-49 % : 50,3 % • PD-L1 < 1 % : 42,9 % • PD-L1 non connu : 3,1 %	8,8 ($IC_{95\ \%}$: 7,8-10,5)	1,29 ($IC_{95\ \%}$: 1,04-1,59) *p = 0,018*	16,7 ($IC_{95\ \%}$: 13,4-21,1)	1,19 ($IC_{95\ \%}$: 0,95-1,50) *p = 0,132*
KRAS -	443	• PS 0-1 : 91,0 % • Âge médian : 65 ans (27-82) • MC au diagnostic : 22,6 % • PD-L1 ≥ 50 % : 3,6 % • PD-L1 1-49 % : 47,4 % • PD-L1 < 1 % : 42,7 % • PD-L1 non connu : 6,3 %	10,8 ($IC_{95\ \%}$: 9,0-12,4)		18,2 ($IC_{95\ \%}$: 13,7-22,7)	

MC : métastases cérébrales.

L'étude de registre américaine de Cantor *et al.* 2025, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des anti-PD-1 ou anti-PD-L1 de 1re ligne (en monothérapie ou en association à la chimiothérapie) en fonction du statut KRAS sur une cohorte de 1 980 patients atteints de CBNPC au stade avancé, a inclus 1 444 patients traités par une association immunothérapie/chimiothérapie. Les caractéristiques des effectifs sont présentées dans le tableau 9. Les schémas thérapeutiques administrés n'étaient pas précisés. Dans cet effectif, l'efficacité des associations immunothérapie/chimiothérapie apparaissait comparable entre les patients sans et avec une mutation de KRAS, à la fois en cas de mutation p.G12C (médianes de SG : 16,45 mois ($IC_{95\ \%}$: 14,86-18,48) *vs* 15,79 mois ($IC_{95\ \%}$: 12,07-21,13) ; HR = 1,02 ; $IC_{95\ \%}$: 0,80-1,03 ; p = 0,88) ou de mutation non p.G12C (médianes de SG : 16,45 mois ($IC_{95\ \%}$: 14,86-18,48) *vs* 14,53 mois ($IC_{95\ \%}$: 11,21-17,25) ; HR = 1,12 ; $IC_{95\ \%}$: 0,93-1,35 ; p = 0,23) [CANTOR2025] **(NP4)**.

TABLEAU 9. Résultats de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par une association immunothérapie/chimiothérapie dans l'étude de Cantor *et al.* 2025 (NP4)

Statut KRAS	N	Caractéristiques des patients*	SG médiane (mois)	HR (*vs* KRAS+ p.G12C)	HR (*vs* KRAS+ non p.G12C)
KRAS+ p.G12C	174	• PS 0-1 : 63,6 % • Âge médian : NP • MC au diagnostic : 38,0 % • PD-L1 ≥ 50 % : 31,4 % • PD-L1 1-49 % : 31,8 % • PD-L1 < 1 % : 19,8 % • PD-L1 non connu : 16,9 %	15,79 ($IC_{95\ \%}$: 12,07-21,13)	-	-
KRAS+ Non p.G12C	301	• PS 0-1 : 68,1 % • Âge médian : NP • MC au diagnostic : 35,5 % • PD-L1 ≥ 50 % : 29,8 % • PD-L1 1-49 % : 25,5 % • PD-L1 < 1 % : 30,7 % • PD-L1 non connu : 14,0 %	14,53 ($IC_{95\ \%}$: 11,21-17,25)	-	-

KRAS -	969	• PS 0-1 : 70,3 % • Âge médian : NP • MC au diagnostic : 30,1 % • PD-L1 ≥ 50 % : 21,6 % • PD-L1 1-49 % : 27,5 % • PD-L1 < 1 % : 31,6 % • PD-L1 non connu : 19,3 %	16,45 ($IC_{95\ \%}$: 14,86-18,48)	1,02 ($IC_{95\ \%}$: 0,80-1,03) *p = 0,88*	1,12 ($IC_{95\ \%}$: 0,93-1,35) *p = 0,23*

MC : métastases cérébrales ● NP : non précisé.
** Ces caractéristiques correspondent celles de la population totale de l'étude (n = 1 980), en l'absence d'informations apportées spécifiquement chez les patients traités par une association immunothérapie/chimiothérapie.*

Enfin, l'étude de registre américaine de Barlesi *et al.* 2026, qui a été conduite dans le même objectif sur une large cohorte de 25 512 patients, incluait un total de 9 558 patients traités par une association immunothérapie/ chimiothérapie, parmi lesquels 1 077 et 1 414 sujets présentaient respectivement une mutation de KRAS p.G12C ou une mutation de KRAS non p.G12C. Les schémas thérapeutiques administrés n'étaient pas précisés. Chez les patients avec une mutation de KRAS p.G12C, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 6,0 mois ($IC_{95\ \%}$: 5,6-6,5) et de 13,2 mois ($IC_{95\ \%}$: 12,0-15,4). Chez les patients avec une mutation de KRAS p.G12C, elles étaient respectivement de 5,6 mois ($IC_{95\ \%}$: 5,0-6,0) et de 10,9 mois ($IC_{95\ \%}$: 10,0-12,1). Les résultats détaillés en fonction du niveau d'expression de PD-L1 sont rapportés dans le tableau 10. Il est à noter qu'aucune comparaison directe n'a été effectuée entre les résultats mesurés chez les patients traités par chimio-immunothérapie en fonction du statut KRAS [BARLESI2026] **(NP4)**.

TABLEAU 10. Résultats de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en fonction du statut mutationnel KRAS chez les patients traités par une association immunothérapie/chimiothérapie dans l'étude de Barlesi *et al.* 2026 (NP4).

Statut KRAS	**N**	**Niveau d'expression de PD-L1**	**SSP médiane (mois)**	**SG médiane (mois)**
KRAS+ p.G12C	1 077	Toutes expressions de PD-L1	6,0 ($IC_{95\ \%}$: 5,6-6,5)	13,2 ($IC_{95\ \%}$: 12,0-15,4)
	NP	PD-L1 ≥ 50 %	11,1 ($IC_{95\ \%}$: 8,0-15,0)	27,8 ($IC_{95\ \%}$: 19,4-40,4)
	NP	PD-L1 1-49 %	6,2 ($IC_{95\ \%}$: 5,5-7,2)	14,2 ($IC_{95\ \%}$: 10,7-18,7)
	NP	PD-L1 < 1 %	4,5 ($IC_{95\ \%}$: 3,7-5,5)	9,2 ($IC_{95\ \%}$: 7,4-11,7)
	NP	PD-L1 non connu	5,8 ($IC_{95\ \%}$: 5,3-6,3)	10,5 ($IC_{95\ \%}$: 8,9-12,7)
KRAS+ Non p.G12C	1 414	Toutes expressions de PD-L1	5,6 ($IC_{95\ \%}$: 5,0-6,0)	10,9 ($IC_{95\ \%}$: 10,0-12,1)
	NP	PD-L1 ≥ 50 %	8,0 ($IC_{95\ \%}$: 6,7-9,9)	16,3 ($IC_{95\ \%}$: 12,9-22,1)
	NP	PD-L1 1-49 %	5,7 ($IC_{95\ \%}$: 4,9-6,6)	12,3 ($IC_{95\ \%}$: 10,0-15,0)
	NP	PD-L1 < 1 %	4,3 ($IC_{95\ \%}$: 3,7-4,9)	8,1 ($IC_{95\ \%}$: 7,0-9,6)
	NP	PD-L1 non connu	5,7 ($IC_{95\ \%}$: 5,1-6,4)	10,0 ($IC_{95\ \%}$: 8,8-11,2)

NP : non précisé.

- *TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE*

En l'absence de données issues d'études prospectives chez des patients naïfs de traitement systémique, plusieurs études ont cherché à comparer rétrospectivement les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie, entre eux ou par rapport à la chimiothérapie standard (± anti-VEGF), dans le traitement de 1re ligne du CBNPC avec une mutation de KRAS.

Les quatre études identifiées pour cette synthèse étaient monocentriques et conduites en Chine. Elles ont toutes rapporté une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités par des stratégies thérapeutiques contenant de l'immunothérapie (en monothérapie ou en combinaison à la chimiothérapie ± bevacizumab) par rapport à la chimiothérapie (± bevacizumab). Le bénéfice en survie globale était statistiquement significatif dans les études de Qiang *et al.* 2025 (pour l'association immunothérapie/chimiothérapie *vs* chimiothérapie avec bevacizumab) et de Sun *et al.* 2022 (pour l'association immunothérapie/chimiothérapie *vs* chimiothérapie sans bevacizumab) [LIU 2022] [QIANG2025] [SUN2022] [WANG2024] **(NP4)**. Les limites induites par la nature rétrospective de ces études sont à souligner. Les caractéristiques des effectifs et les principaux résultats de chaque étude sont reportés dans le tableau 11.

TABLEAU 11. Principaux résultats des études rétrospectives ayant évalué les schémas thérapeutiques contenant de l'immunothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de KRAS (NP4).

Nom de l'étude, période	Protocole de traitement	N	Caractéristiques des patients	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
[LIU2022] 2014-2022	Immunothérapie : • Monothérapie : 14,0 % • IT/CT : 56,0 % • IT/CT/beva: 28,0 % • IT/IT : 2,0 %	50	• Stade IV : 88,0 % • PS 0-1 : 92,0 % • Âge ≥ 65 ans : 86,0 % • Mutation p.G12C : 48,0 % • PD-L1 ≥ 1 % : 88,9 %	11,7 ($IC_{95\ \%}$: 9,2-14,2)	23,8 ($IC_{95\ \%}$: 11,3-36,3)
	Chimiothérapie : • SDP/pemetrexed : 49,5 % • SDP/paclitaxel : 36,5 % • Autre : 14,0 % • Avec bevacizumab : 27,1 % • Sans bevacizumab 72,9 %	115	• Stade IV : 86,1 % • PS 0-1 : 89,6 % • Âge ≥ 65 ans : 68,7 % • Mutation p.G12C : 24,6 % • PD-L1 ≥ 1 % : 69,05 %	7,0 ($IC_{95\ \%}$: 5,6-8,4)	14,7 ($IC_{95\ \%}$: 12,3-17,1)
				HR = 0,350 ($IC_{95\ \%}$: 0,156-0,781) *p = 0,010*	HR = 0,522 ($IC_{95\ \%}$: 0,183-1,490) *p = 0,174*
[QIANG2025] 2017-2022	Immunothérapie*/chimiothérapie	203	• Stade IV : 100 % • PS 0-1 : 80,2 % • Âge ≥ 65 ans : 60,1 % • Mutation p.G12C : 34,3 % • PD-L1 ≥ 1 % : 53,5 %	11,0 (IC non indiqué)	17,0 (IC non indiqué)
	Chimiothérapie/bevacizumab* : • SDP/pemetrexed : NP • SDP/paclitaxel : NP • SDP/docétaxel : NP • SDP/gemcitabine : NP • SDP/vinorelbine : NP	70		4,0 (IC non indiqué)	9,0 (IC non indiqué)
				HR non rapporté *p = 0,0003*	HR non rapporté *p = 0,0002*
[SUN2022] 2017-2020	Immunothérapie/chimiothérapie* (IT/CT)	76	• Stade IV : 76,3 % • PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 62,1 ans • Mutation p.G12C : NP • PD-L1 ≥ 1 % : 78,6 %	16,9 ($IC_{95\ \%}$: 11,1-22,7)	37,1 (IC non indiqué)
	Chimiothérapie* (CT)	74	• Stade IV : 79,7 % • PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 64,1 ans • Mutation p.G12C : NP • PD-L1 ≥ 1 % : 72,5 %	4,6 ($IC_{95\ \%}$: 3,4-5,8)	19,8 ($IC_{95\ \%}$: 13,2-26,3)

[SUN2022] (suite) 2017-2020	Chimiothérapie*/bevacizumab (CT/beva)	33	• Stade IV : 93,9 % • PS 0-1 : 100 % • Âge médian : 63,1 ans • Mutation p.G12C : NP • PD-L1 ≥ 1 % : 38,9 %	7,0 ($IC_{95\ \%}$: 5,6-8,4)	20,7 ($IC_{95\ \%}$: 8,0-33,3)
				Pour IT/CT *vs* CT : HR = 0,335 ($IC_{95\ \%}$: 0,221-0,508) *p < 0,0001* Pour IT/CT *vs* CT/beva : HR = 0,405 ($IC_{95\ \%}$: 0,249-0,658) *p < 0,0001*	Pour IT/CT *vs* CT : HR = 0,499 ($IC_{95\ \%}$: 0,297-0,838) *p = 0,009* Pour IT/CT *vs* CT/beva : HR = 0,490 ($IC_{95\ \%}$: 0,264-0,910) *p = 0,024*
[WANG2024] 2015-2023	Chimiothérapie*(CT)	67	• Stade IV : 96,0 % • PS 0-1 : 95,6 % • Âge ≥ 65 ans : 44,9 % • Mutation p.G12C : 36,1 % • PD-L1 ≥ 1 % : 32,2 %**	4,8 (IC non indiqué)	14,2 (IC non indiqué)
	Immunothérapie en monothérapie* (IT)	15		11,4 (IC non indiqué)	24,8 (IC non indiqué)
	Immunothérapie/chimiothérapie* (IT/CT)	97		7,7 (IC non indiqué)	19,3 (IC non indiqué)
	Immunothérapie/chimiothérapie/ bevacizumab* (IT/CT/beva)	28		14,1 (IC non indiqué)	31,9 (IC non indiqué)
	Autre	8		Non rapporté	Non rapporté
				Pour IT *vs* CT : HR non rapporté *p = 0,019* Pour IT/CT *vs* IT/CT/beva : HR non rapporté *p = 0,049*	Pour IT *vs* CT : HR non rapporté *p = 0,129* Pour IT/CT *vs* IT/CT/beva : HR non rapporté *p = 0,158*

** Schémas thérapeutiques non précisés.*
*** Niveau d'expression de PD-L1 inconnu chez 60,8 % des patients inclus.*
CT : chimiothérapie ● IT : immunothérapie ● NP : non précisé ● SDP : sels de platine.

Enfin, une méta-analyse en réseau, menée à partir des données de six essais cliniques randomisés (CHECKMATE 227, CHECKMATE 9LA, IMPOWER150, KEYNOTE-189, NVALT22 et POSEIDON), a cherché à comparer indirectement les différents types d'associations contenant de l'immunothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé en cas de mutation de KRAS. L'effectif de la méta-analyse regroupait un total de 1 108 patients avec une mutation de KRAS. Les principaux résultats, reportés dans le tableau 12, suggèrent que l'association anti-PD-(L)1/chimiothérapie/anti-VEGF (*ie* atezolizumab/doublet à base de sels de platine/bevacizumab) constitue la stratégie thérapeutique la plus efficace dans ce tableau clinique, avec notamment une amélioration significative de la survie sans progression par rapport aux associations anti-PD-(L)1/chimiothérapie (HR = 0,56 ; $IC_{95\ \%}$: 0,33-0,97). Les bénéfices rapportés en survie globale étaient, quant à eux, non significatifs, à l'exception des comparaisons effectuées par rapport à la chimiothérapie standard [TSUKADA2024] **(NP4)**.

TABLEAU 12. Résultats d'efficacité et classements rapportés dans la méta-analyse en réseau de Tsukada *et al.* 2024 ayant comparé indirectement les associations d'anti-PD-1 ou anti-PD-L1 et de chimiothérapie (± anti-VEGF) en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de KRAS [TSUKADA2024] (NP4)

Protocoles de traitement	Essais cliniques inclus	Résultats des méta-analyses en réseau et classement des schémas thérapeutiques†
Association anti-PD-(L)1 + chimiothérapie : Atezolizumab/chimio Durvalumab/chimio Pembrolizumab/chimio **Association anti-PD-(L)1 + chimiothérapie + anti-VEGF :** Atezolizumab/chimio/bevacizumab **Association anti-PD-(L)1 + anti-CTLA-4 :** Nivolumab/ipilimumab **Association anti-PD-(L)1 + anti-CTLA-4 + chimiothérapie :** Durvalumab/tremelimumab/chimio Nivolumab/ipilimumab/chimio*	CHECKMATE 227 CHECKMATE 9LA IMPOWER150 KEYNOTE-189 NVALT22 POSEIDON	**Résultats pour la SSP :** • Anti-PD-(L)1/chimio/anti-VEGF > anti-PD(L)1/anti-CTLA-4/chimio *(NS)* (HR = 0,57 ; $IC_{95\ \%}$: 0,30-1,08) • Anti-PD-(L)1/chimio/anti-VEGF > anti-PD(L)1/chimio (HR = 0,56 ; $IC_{95\ \%}$: 0,33-0,97) • Anti-PD-(L)1/chimio/anti-VEGF > chimiothérapie (HR = 0,38 ; $IC_{95\ \%}$: 0,22-0,64) • Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4/chimio = anti-PD(L)1/chimio (HR = 1,01 ; $IC_{95\ \%}$: 0,64-1,60) • Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4/chimio > chimiothérapie (HR = 0,66 ; $IC_{95\ \%}$: 0,47-0,93) • Anti-PD-(L)1/chimio > chimiothérapie (HR = 0,67 ; $IC_{95\ \%}$: 0,49-0,91) **Probabilités de classement pour la SSP (*p-scores*) :** 1/ Anti-PD-(L)1/chimio/anti-VEGF (0,9849) 2/ Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4/chimio (0,6137) 3/ Anti-PD-(L)1/chimio (0,6143) 4/ Chimio/anti-VEGF (0,2186) 5/ Chimiothérapie (0,0685)
		Résultats pour la SG : • Anti-PD-(L)1/chimio/anti-VEGF > anti-PD(L)1/anti-CTLA-4/chimio *(NS)* (HR = 0,78 ; $IC_{95\ \%}$: 0,48-1,23) • Anti-PD-(L)1/chimio/anti-VEGF > anti-PD(L)1/chimio *(NS)* (HR = 0,70 ; $IC_{95\ \%}$: 0,44-1,09) • Anti-PD-(L)1/chimio/anti-VEGF > anti-PD(L)1/anti-CTLA-4 *(NS)* (HR = 0,63 ; $IC_{95\ \%}$: 0,38-1,06) • Anti-PD-(L)1/chimio/ anti-VEGF > chimiothérapie (HR = 0,50 ; $IC_{95\ \%}$: 0,34-0,73) • Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4/chimio > anti-PD(L)1/chimio *(NS)* (HR = 0,89 ; $IC_{95\ \%}$: 0,61-1,32) • Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4/chimio > anti-PD(L)1/anti-CTLA-4 *(NS)* (HR = 0,81 ; $IC_{95\ \%}$: 0,51-1,30) • Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4/chimio > chimiothérapie (HR = 0,64 ; $IC_{95\ \%}$: 0,48-0,88) • Anti-PD-(L)1/chimio > anti-PD(L)1/anti-CTLA-4 *(NS)* (HR = 0,91 ; $IC_{95\ \%}$: 0,59-1,40) • Anti-PD-(L)1/chimio > chimiothérapie (HR = 0,72 ; $IC_{95\ \%}$: 0,56-0,92) • Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4 > chimiothérapie *(NS)* (HR = 0,79 ; $IC_{95\ \%}$: 0,55-1,13) **Probabilités de classement pour la SG (*p-scores*) :** 1/ Anti-PD-(L)1/chimio/anti-VEGF (0,9371) 2/ Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4/chimio (0,6676) 3/ Anti-PD-(L)1/chimio (0,5017) 4/ Anti-PD-(L)1/anti-CTLA-4 (0,3677) 5/ Chimiothérapie (0,0259)

** 2 cycles de chimiothérapie administrés en début de traitement.*
NS : non significatif.

♦ Chimiothérapies

La majorité des études dédiées à l'évaluation des chimiothérapies chez les patients KRAS sont antérieures à 2016 et ne répondent donc pas aux critères d'éligibilité pour cette synthèse des données.

Il est à souligner que l'essai clinique de phase III **NVALT22** a comparé le schéma **carboplatine/paclitaxel/bevacizumab** au doublet cisplatine/pemetrexed chez 203 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation de KRAS. Les inclusions dans cet essai ont été arrêtées

prématurément en raison du changement de paradigme dans les traitements de 1re ligne du CBNPC au stade métastatique. Cet essai n'est disponible que sous forme d'abstract à la date de publication de cette synthèse.

1.3. Conclusions de la littérature

♦ Thérapies ciblées anti-KRAS

- *INHIBITEURS DE KRAS EN MONOTHÉRAPIE :*

  L'absence de données disponibles ne permet pas d'émettre de conclusion sur l'efficacité des inhibiteurs de KRAS **(adagrasib, sotorasib, divarasib)** en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de KRAS.

- *INHIBITEURS DE KRAS EN ASSOCIATION À UN ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 :*

  Sur ce sujet, un essai non comparatif de phase I/II a été retrouvé et a montré que l'association **olomorasib/pembrolizumab** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 73,9 %, durée de réponse médiane non atteinte), avec un taux de survie sans progression à 18 mois de 57,1 % (médiane non atteinte). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 35,3 % **(NP3)**.

♦ Immunothérapies

La présence d'une mutation de KRAS ne constituait pas un critère d'exclusion dans les essais cliniques de phase III ayant comparé les immunothérapies, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique. Néanmoins, cette altération n'était pas systématiquement recherchée lors de l'inclusion dans chacune de ces études et la part de patients concernée, ainsi que les résultats spécifiques à cette population, ne sont pas connus pour la majorité des publications.

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE :*

  Sur ce sujet, 2 études rétrospectives multicentriques européennes ont rapporté que la présence d'une mutation de KRAS, ainsi que le type de mutation (p.G12C ou non p.G12C), ne constituent pas un facteur pronostique chez les patients traités en 1re ligne par **pembrolizumab** et présentant une expression de PD-L1 ≥ 50 % **(NP4)**.

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN ASSOCIATION À UNE CHIMIOTHÉRAPIE (± ANTI-VEGF) :*

  Sur ce sujet, un essai randomisé de phase III a été retrouvé et a montré que l'association **atezolizumab/carboplatine/paclitaxel/bevacizumab** améliore la survie sans progression par rapport au schéma carboplatine/paclitaxel/bevacizumab, quel que soit le statut de KRAS **(NP2)**.

  Dans 3 études rétrospectives, la présence d'une mutation de KRAS, ainsi que le type de mutation (p.G12C ou non p.G12C), ne constituaient pas un facteur pronostique en survie globale chez les patients traités par une chimio-immunothérapie en 1re ligne **(NP4)**.

- *TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE*

  Dans 4 études rétrospectives, le recours à une stratégie thérapeutique contenant de l'immunothérapie (en monothérapie ou en association) était associé à une amélioration significative de la survie sans progression des patients avec une mutation de KRAS par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard (± bevacizumab). Le bénéfice en survie globale n'était, quant à lui, significatif que dans 2 études sur 4 **(NP4)**.

  Une méta-analyse en réseau a rapporté, par comparaison indirecte, une supériorité significative en survie sans progression de l'association atezolizumab/carboplatine/paclitaxel/bevacizumab par rapport aux chimio-immunothérapies. Aucune différence significative entre les différentes stratégies thérapeutiques de 1re ligne n'a été rapportée en survie globale **(NP4)**.

Références bibliographiques

[BARLESI2026] Barlesi B *et al.* First-line treatment patterns and real-world outcomes in patients with advanced KRAS-mutated non-small cell lung cancer with high unmet need. Lung Cancer. 2026;217:109471.

[BISCHOFF2024] Bischoff P *et al.* Outcome of First-Line Treatment With Pembrolizumab According to KRAS/TP53 Mutational Status for Nonsquamous Programmed Death-Ligand 1–High (≥50%) NSCLC in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2024;19(5):803-17.

[BURNS2025] Burns TF *et al.* Efficacy and Safety of Olomorasib in Combination With Pembrolizumab in Treatment of Patients With KRAS G12C-Mutant Advanced NSCLC. J Thorac Oncol. 2025:103528.

[CANTOR2025] Cantor DJ *et al.* Outcomes Following First-Line Immune Checkpoint Inhibitors With or Without Chemotherapy Stratified by KRAS Mutational Status-A Real-World Analysis in Patients With Advanced NSCLC. Clin Lung Cancer. 2025;26(6):503-10.

[JUSTEAU2022] Justeau G *et al.* Impact of KRAS G12C mutation in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab monotherapy. Lung Cancer. 2022;174:45-9.

[LEONETTI2026] Leonetti A *et al.* Outcomes of first-line chemo-immunotherapy in advanced non-squamous NSCLC according to KRAS status: An Italian real-world study. Tumori. 2026:3008916261443123.

[LIU2022] Liu Y *et al.* A single center analysis of first-line treatment in advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer: real-world practice. BMC Cancer. 2022;22(1):1175.

[MARKOVIĆ2025] Marković F *et al.* KRAS Mutations as Predictive Biomarkers for First-Line Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy in Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Oncol. 2025;32(6):365.

[QIANG2025] Quiang H *et al.* Efficacy of first-line chemotherapy combined with immunotherapy or anti-angiogenic therapy in advanced KRAS-mutant non-small cell lung cancer. Transl Oncol. 2025:53:102317.

[SOCINSKI2018] Socinski MA *et al.* Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378(24):2288-31.

[SUN2022] Sun Y *et al.* Impact of KRAS Mutation Subtypes and Co-Occurring Mutations on Response and Outcome in Advanced NSCLC Patients following First-Line Treatment. J Clin Med. 2022;11(14):4003.

[TSUKADA2024] Tsukada A *et al.* Efficacy of first-line immune checkpoint inhibitor and anti-angiogenic agent combination therapy for Kirsten rat sarcoma viral antigen-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. 2024;15(25):1854-62.

[WANG2024] Wang K et al. Exploration of efficacy of different therapy regimens for advanced NSCLC patients with KRAS mutation in the first-line treatment. Clin Transl Oncol. 2024;26(10):2479-87.

2. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE MET

2.1. Sélection bibliographique

2.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2016 et le 1er juin 2026, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de la synthèse (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication]

Une seconde équation dédiée, ne reprenant que les termes spécifiques aux altérations KRAS, MET, HER2, NTRK et NRG1 a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « KRAS/MET/HER2/NTRK/NRG1 ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug

conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR immunotherap*[Title] OR ICI[Title] OR ICIs[Title] OR "immune checkpoint inhibitor*"[Title] OR "immune checkpoint blockade*"[Title] OR anti-PD1[Title] OR anti-PD-L1[Title] OR anti-PD1/L1[Title] OR pembrolizumab[Title] OR atezolizumab[Title] OR cemiplimab[Title] OR chemoimmunotherapy[Title] OR chemo-immunotherapy[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 2.1.3).

2.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologie concernée : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec mutation de MET (effectif ≥ 35).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées et immunothérapies, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'une mutation de MET, autres cancers bronchopulmonaires ;
- période : études antérieures à 2016, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des analyses intégrées ou à des méta-analyses plus récentes ;
- population : populations étudiées non naïves de traitement systémique, études avec un effectif inclus insuffisant (< 35 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

2.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

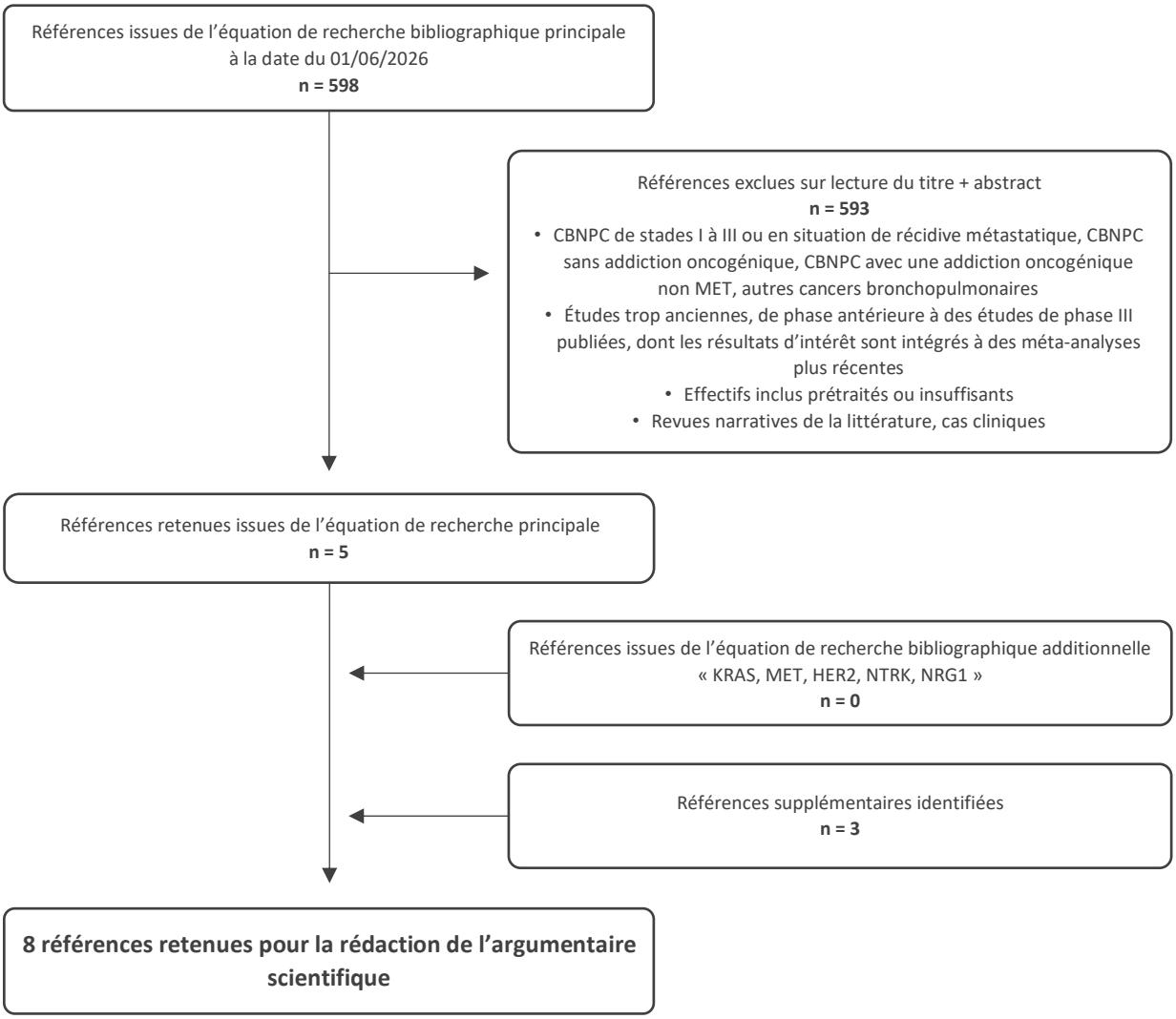
La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 1er juin 2026.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 598 références, parmi lesquelles 593 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé ; 5 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « KRAS, MET, HER2, NTRK, NRG1 » a fait remonter 62 références, parmi lesquelles 49 ont été exclues car précédemment identifiées par l'équation principale et 13 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.

- Par ailleurs, 3 références supplémentaires, toutes issues des références bibliographiques des articles sélectionnés, ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 8 références. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 2. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 2 (MET).



2.2. Synthèse des données de la littérature

À la date de publication de cette synthèse, plusieurs études ayant évalué des traitements ciblés administrés en 1re ligne chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec une mutation de MET sont désormais disponibles. Elles sont toutefois non comparatives et le plus souvent réalisées sur des effectifs réduits en raison de la rareté de cette addiction oncogénique (3,0 % des patients atteints de cancer du poumon selon les chiffres repris par la HAS [19]).

2.2.1. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET ?

♦ **Points-clés et niveaux de preuve des études sélectionnées**

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-MET			
ITK ANTI-MET EN MONOTHÉRAPIE			
[MAZIÈRES2023] VISION	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **tepotinib.**	164	NP3
[WOLF2024] GEOMETRY	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **capmatinib.**	60	NP3
[YU2024]	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **savolitinib.**	87	NP3
[DRILON2020] PROFILE 1001	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **crizotinib.**	38	NP3
[PECCI2025]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique (États-Unis, Italie, Suisse). • Traitement(s) étudié(s) : **ITK anti-MET** *vs* immunothérapie ± chimiothérapie.	158	NP4
Immunothérapies			
ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE			
Pas d'études éligibles	-	-	-
TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE			
[GARASSINO2023]	• Type d'étude : étude rétrospective de registre (États-Unis). • Traitement(s) étudié(s) : **anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en association à la chimiothérapie.**	117	NP4
[BLASI2024]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique (Allemagne). • Traitement(s) étudié(s) : **anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en association à la chimiothérapie.**	110	NP4

** Effectif de patients présentant une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET et traités en 1re ligne dans l'étude.*

[19] HAS. Séquençage à haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon. Mai 2024. Selon les données de Tan *et al.* 2022.

♦ Thérapies ciblées anti-MET

- *ITK ANTI-MET EN MONOTHÉRAPIE*

Quatre essais non comparatifs ont évalué des ITK anti-MET administrés en monothérapie chez des patients présentant un CBNPC avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET et sans altérations ciblables EGFR, ALK ou ROS1, avec des résultats spécifiques à la 1re ligne de traitement. Leurs principaux résultats sont reportés dans le tableau 13.

L'essai clinique international, non comparatif, multi-cohortes et de phase II **VISION** a cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance du **tepotinib** dans le traitement des patients présentant un CBNPC au stade avancé avec une mutation de MET. Les derniers résultats publiés regroupaient les résultats de la cohorte A et de la cohorte C de l'étude, toutes deux menées sur des sujets avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET. La cohorte A de l'étude, dont le suivi était supérieur à 35 mois, incluait 152 patients. La cohorte C, dont l'objectif était de confirmer les résultats de la cohorte A et dont le suivi était supérieur à 18 mois, incluait 161 patients. Au total, 164 patients ont reçu le tepotinib en 1re ligne de traitement, à une dose de 500 mg/jour. Cet effectif était décrit en bon état général (PS 0-1), avec un âge médian de 74 ans (bornes : 47-94). Le taux de réponse objective était de 57,3 % ($IC_{95\,\%}$: 49,4-65,0), avec une durée de réponse médiane de 46,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,8-NA). Le taux de contrôle de la maladie était, quant à lui, de 78,7 % ($IC_{95\,\%}$: 71,6-84,7). La survie sans progression médiane était de 12,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,7-17,7). Les résultats de survie globale ont rapporté une médiane de 21,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,2-25,9), ainsi que des taux de survie à 12 mois et à 24 mois de 65 % ($IC_{95\,\%}$: 57-72) et de 44 % ($IC_{95\,\%}$: 36-52). Dans les résultats de tolérance, mesurés sur la population totale de l'étude (n = 313), le taux d'effets indésirables liés au traitement de tous grades et de grade ≥ 3 étaient respectivement de 91,7 % et de 34,8 %. Trois toxicités ayant conduit à un décès ont été rapportées (1 cas d'insuffisance respiratoire aiguë, 1 cas d'insuffisance hépatique aiguë et 1 cas d'aggravation de la dyspnée). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %), liés au traitement ou non et tous grades confondus, étaient l'œdème périphérique (67,1 %, dont 11,2 % de grade ≥ 3), les nausées (23,3 %), la diarrhée (22,4 %), l'hypoalbuminémie (23,6 %), l'augmentation de la créatininémie (22,0 %), la diminution de l'appétit (11,2 %) et l'augmentation des ALAT (14,1 %) [MAZIÈRES2023] **(NP3)**.

L'essai clinique international de phase II **GEOMETRY**, également non comparatif et multi-cohortes, avait pour objectif d'évaluer le **capmatinib** chez des patients présentant un CBNPC au stade avancé avec une mutation de MET. Les données publiées en 2024 ont rapporté les résultats finaux observés dans l'effectif de 160 patients avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET, parmi lesquels 60 étaient naïfs de traitement systémique lors de leur inclusion dans l'étude (cohortes 5b et 7) et 100 avaient préalablement reçu une ou plusieurs lignes de traitement (cohortes 4 et 6). Le capmatinib était administré à une dose de 400 mg, 2 fois/jour, pendant des cycles de 21 jours. Les 60 patients non prétraités présentaient un âge médian de 72,9 ans et un score ECOG 0-1 dans la totalité des cas. Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie dans cette population étaient respectivement de 68,0 % ($IC_{95\,\%}$: 55,0-79,7) et de 98,0 % ($IC_{95\,\%}$: 91,1-100,0). La durée de réponse médiane était de 16,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,4-22,1). La survie sans progression et la survie globale médianes étaient respectivement de 12,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,3-18,0) et de 21,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 15,2-30,5). L'analyse de tolérance menée dans cette population a rapporté une survenue de toxicités liées au traitement de grades 1-2 chez 35 % des patients, de grade 3 chez 47 % des patients et de grade 4 chez 12 % des patients. Aucune toxicité de grade 5 n'a été observée. Les effets indésirables de grade 3 les plus rapportés étaient l'œdème périphérique (17 %), l'augmentation des ALAT (8 %), la dyspnée (7 %) et l'augmentation du taux de lipase (5 %)[20]. [WOLF2024] **(NP3)**.

Un essai clinique de phase IIIb mono-bras et multi-cohortes, exclusivement mené en Chine, a évalué le **savolitinib** en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade avancé avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET chez 87 patients (cohorte 2). Cet effectif était décrit en bon état général (PS 0-1) et avait un âge médian de 70 ans (EI : 65,2-75,8). Les sujets dont le poids était < 50 kg ont reçu une dose de 400 mg/jour de savolitinib, tandis que les patients dont le poids était ≥ 50 kg ont reçu une dose de 600 mg/jour, par cycles de 21 jours. Les résultats d'efficacité ont rapporté un taux de réponse objective de 62 % ($IC_{95\,\%}$: 51-72), avec une durée de réponse

[20] Les effets indésirables de tous grades les plus fréquents n'étaient pas rapportés.

médiane de 12,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,3-15,2), ainsi qu'un taux de contrôle de la maladie de 92 % ($IC_{95\,\%}$: 84-97). À l'issue d'un suivi médian de 18,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 16,6-19,3), la médiane de survie sans progression était de 13,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 8,5-16,6). Les résultats de survie globale étaient encore immatures, avec une médiane non atteinte et des taux de survie respectifs à 12 mois et à 24 mois de 78 % ($IC_{95\,\%}$: 68-86) et de 57 % ($IC_{95\,\%}$: 45-67). Au total, 98 % des patients ont présenté un effet indésirable lié au traitement par savolitinib, tous grades confondus, parmi lesquels 68 % ont présenté un effet de grade ≥ 3. Les toxicités de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportées étaient un dysfonctionnement hépatique (22 %), une augmentation des ALAT (16 %), une augmentation des ASAT (14 %) et un œdème périphérique (8 %). Deux toxicités de grade 5 ont également été rapportées (1 cas d'insuffisance cardiaque et 1 cas de cause inconnue) [YU2024] **(NP3)**.

Enfin, les toutes premières données concernant le traitement des CBNPC par un inhibiteur de MET proviennent d'une cohorte d'expansion de l'essai clinique non comparatif de phase I **PROFILE 1001**, dont l'objectif était initialement d'évaluer le **crizotinib** dans le traitement du CBNPC avec un réarrangement de ALK ou de ROS1. Cette cohorte a inclus un effectif total de 69 patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET, sans réarrangement ALK ou ROS1, d'un âge médian de 72 ans (bornes : 34-91) et en bon état général (PS 0-1, à l'exception d'un patient avec un PS 2). Au total, 38 patients ont reçu le crizotinib dans le cadre d'une 1re ligne. Le crizotinib était administré à la dose standard de 250 mg, 2 fois/jour, pendant des cycles de 28 jours. L'analyse d'efficacité menée dans le sous-groupe de patients naïfs de traitement et pour lesquels la réponse tumorale était évaluable (n = 24) a rapporté un taux de réponse objective de 25,0 % ($IC_{95\,\%}$: 9,8-46,7). Aucun résultat de survie sans progression ou de survie globale n'était rapporté pour cette population (médiane de SSP dans l'ensemble de la cohorte de l'étude : 7,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,4-9,1) ; médiane de SG : 20,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,3-21,8)). Le profil de sécurité du produit, évalué dans l'ensemble de la cohorte, était similaire à ceux précédemment rapportés pour le crizotinib chez les patients avec des réarrangements de ALK ou de ROS1, avec un taux de survenue d'effets indésirables liés au traitement de tous grades de 94 %. La majorité d'entre eux étaient de grades 1-2, tandis que des toxicités de grade 3 et de grade 4 ont été observées chez respectivement 25 % et 4 % des patients. Les toxicités de grade ≥ 3 les plus fréquentes étaient une augmentation des transaminases (4 %) et une dyspnée (4 %). Un cas de pathologie pulmonaire interstitielle de grade 5 a également été rapporté [DRILON2020] **(NP3)**.

Il est à noter que le **crizotinib** a également été évalué chez des patients atteints de CBNPC avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET dans l'étude de phase II **AcSé**. Cependant, seul un individu parmi les 25 inclus dans cette population était naïf de traitement systémique [MORO-SIBILOT 2019][21].

TABLEAU 13. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les essais cliniques ayant évalué un ITK anti-MET en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET.

Nom de l'étude	Phase	Schéma thérapeutique	Nb de patients	ORR (%)	DOR médiane (mois)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
VISION [MAZIÈRES2023]	Phase II	Tepotinib	164	57,3 ($IC_{95\,\%}$: 49,4-65,0)	46,4 ($IC_{95\,\%}$: 13,8-NA)	12,6 ($IC_{95\,\%}$: 9,7-17,7)	21,3 ($IC_{95\,\%}$: 14,2-25,9)
GEOMETRY [WOLF2024]	Phase II	Capmatinib	60	68,0 ($IC_{95\,\%}$: 55,0-79,7)	16,6 ($IC_{95\,\%}$: 8,4-22,1)	12,5 ($IC_{95\,\%}$: 8,3-18,0)	21,4 ($IC_{95\,\%}$: 15,2-30,5)
[YU2024]‡	Phase IIIb	Savolitinib	87	62 ($IC_{95\,\%}$: 51-72)	12,5 ($IC_{95\,\%}$: 8,3-15,2),	13,7 ($IC_{95\,\%}$: 8,5-16,6).	NA ($IC_{95\,\%}$: NA-NA)
DRILON2020 [PROFILE1001]	Phase I	Crizotinib	24	25,0 ($IC_{95\,\%}$: 9,8-46,7)	Non rapportée	Non rapportée	Non rapportée

‡ *Étude menée sur une population exclusivement asiatique.*

[21] Moro-Sibilot D *et al.* Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. Ann Oncol. 2019;30(12):1985-91.

En l'absence de données comparatives issues d'études prospectives, plusieurs études menées en vie réelle ont cherché à comparer rétrospectivement l'efficacité des ITK anti-MET par rapport à celle du traitement standard par immunothérapie ou chimio-immunothérapie en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET.

C'est le cas de l'étude multicentrique et internationale de Pecci *et al.* 2025, conduite dans 5 centres américains aux États-Unis, en Italie et en Suisse, qui a inclus une population totale de 158 patients, parmi lesquels 80 avaient reçu un ITK anti-MET (capmatinib ou tepotinib chez 53 patients, crizotinib chez 22 patients et un autre ITK non précisé chez 5 patients) et 78 avaient reçu un schéma contenant de l'immunothérapie (immunothérapie seule chez 41 patients et chimio-immunothérapie chez 37 patients, sans précision sur les agents thérapeutiques). Ces deux groupes présentaient des caractéristiques comparables, avec notamment des âges médians de 71,5 ans et une proportion de patients avec un score ECOG 0-1 de 89,5 %, à l'exception de la part de sujets avec un antécédent tabagique (57,3 % dans le groupe « ITK » *vs* 38,8 % dans le groupe « immunothérapie » ; p = 0,03). À l'issue d'un suivi médian de 37,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 34,5-49,6), les patients traités en 1re ligne par un ITK anti-MET présentaient un taux de réponse objective significativement supérieur à celui observé chez les patients traités par un schéma contenant de l'immunothérapie (ORR : 57 % (n = 45/79) *vs* 40 % (n = 30/75) (IC non indiqués) ; OR : 1,99 ; $IC_{95\,\%}$: 1,05-3,80 ; p = 0,04)[22]. En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux stratégies thérapeutiques pour la durée de réponse (DOR médianes : 14,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,2-28,8) *vs* 19,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 12,0-NA) ; p = 0,1), pour la survie sans progression (médianes de SSP : 8,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,8-12,2) *vs* 5,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 4,4-8,2) ; HR = 0,85 ; $IC_{95\,\%}$: 0,59-1,22 ; p = 0,4) ou pour la survie globale (médianes de SG : 19,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,0-34,6) *vs* 22,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 14,8-40,0) ; HR = 0,97 ; $IC_{95\,\%}$: 0,65-1,45 ; p = 0,9). Les analyses menées en sous-groupes en fonction du niveau d'expression de PD-L1 suggèrent que les schémas contenant de l'immunothérapie seraient plus efficaces en survie sans progression chez les patients dont l'expression de PD-L1 est ≥ 80 % (HR = 0,50 ; $IC_{95\,\%}$: 0,27-0,92 ; p = 0,03)[23], tandis que les ITK anti-MET seraient plus efficaces chez les patients avec une expression de PD-L1 < 50 %, à la fois en survie sans progression (HR = 0,40 ; $IC_{95\,\%}$: 0,21-0,76 ; p = 0,005) et en survie globale (HR = 0,49 ; $IC_{95\,\%}$: 0,26-0,95 ; p = 0,03). Les analyses en sous-groupes menées en fonction de l'extension de la maladie suggèrent que les ITK anti-MET sont associés à une meilleure survie sans progression (HR = 0,39 ; $IC_{95\,\%}$: 0,17-0,88) et à une meilleure survie globale (HR = 0,36 ; $IC_{95\,\%}$: 0,14-0,92) chez les patients avec des métastases cérébrales. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les incidences de toxicités de grade élevé (p = 0,9) ou les taux d'arrêt définitif de traitement liés à la tolérance (p = 0,2) [PECCI2025] **(NP4)**.

♦ Immunothérapies

La présence d'une mutation de MET ne constituait pas un critère d'exclusion dans les essais cliniques de phase III ayant comparé les immunothérapies, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique. Néanmoins, cette altération n'était pas recherchée lors de l'inclusion dans chacune de ces études et les effectifs de patients concernés ne sont pas connus.

- *ANTI-PD-1 OU ANTI-PD-L1 EN MONOTHÉRAPIE*

L'étude rétrospective française **GFPC 01-20** a cherché à évaluer l'efficacité du **pembrolizumab** administré en 1re ligne de traitement du CBNPC de stade IV, avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % et une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET, à partir des données de patients initialement inclus dans les études IMAD2 (GFPC 01-2018), AFONMET (GFPC 03-2018) et ESCKEYP (GFPC 05-2018). Cependant, l'effectif total inclus (n = 24)

[22] Les taux de réponse objective détaillés pour chaque traitement sont de 57,7 % pour le capmatinib ou tepotinib, de 63,6 % pour le crizotinib, de 41,0 % pour l'immunothérapie administrée en monothérapie et de 38,9 % pour l'association immunothérapie/chimiothérapie.

[23] Les résultats en survie globale, bien que numériquement en faveur des schémas contenant de l'immunothérapie dans cette population avec une expression de PD-L1 ≥ 80 %, n'étaient pas statistiquement significatifs (médianes de SG : 43,8 mois *vs* 15,8 mois ; HR = 0,52 ; $IC_{95\,\%}$: 0,26-1,04 ; p = 0,07).

était insuffisant pour satisfaire aux critères d'inclusion dans cette synthèse des données (< 35 patients) [GUISIER2022][24].

- *TOUS SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES CONTENANT DE L'IMMUNOTHÉRAPIE*

Une étude rétrospective de registre américaine, qui cherchait à apporter des informations sur les protocoles d'immunothérapie de 1re ligne administrés en vie réelle chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec altérations ciblables, a inclus 117 sujets présentant une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET. Cet effectif avait un âge médian de 76 ans (bornes : 43-84), avec une majorité de patients décrits en bon état général (77,2 % de PS 0-1, 22,8 % de PS ≥ 2). Au total, 80,0 % des patients présentaient un CBNPC à un stade avancé d'emblée (IIIB-IV) au moment du diagnostic, avec des métastases cérébrales dans 28,2 % des cas. Le statut PD-L1 était connu chez 90 patients sur 117, parmi lesquels 13,3 % des sujets présentaient une expression < 1 %, 26,7 % présentaient une expression comprise entre 1 % et 49 % et 60 % présentaient une expression ≥ 50 %. Les stratégies thérapeutiques contenant de l'immunothérapie, en monothérapie ou en association, représentaient les traitements les plus administrés dans cette cohorte (44,4 % ; n = 52, dont 46 avec un schéma thérapeutique à base de pembrolizumab)[25]. Une cohorte de 691 patients sans addiction oncogénique a également été incluse afin de comparer les résultats dans cette population à ceux observés dans la population avec un CBNPC muté. Elle présentait un âge médian de 68 ans (bornes : 23-84), ainsi qu'un état général, un stade de la maladie au diagnostic et une incidence de métastases cérébrales comparables à ceux de la cohorte avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET (78,4 % de PS 0-1, 21,6 % de PS ≥ 2 ; 75,5 % de CBNPC à un stade avancé d'emblée ; 27,6 % de métastases cérébrales). Le statut PD-L1 était connu chez 510 patients sur 691, avec une majorité de patients présentant une expression < 1 % (43,3 %) et respectivement 33,5 % et 23,1 % présentant une expression de 1 à 49 % et ≥ 50 %. Les résultats rapportés de temps sous traitement (TST) apparaissaient comparables entre les deux cohortes, que le traitement de 1re ligne soit un anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en association à la chimiothérapie. Davantage de patients restaient sous monothérapie à 12 mois dans la cohorte avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET que dans la cohorte sans addiction oncogénique (37,9 % ($IC_{95\,\%}$: 20,2-55,5) *vs* 24,0 % ($IC_{95\,\%}$: 17,2-31,5)), tandis que l'inverse était observé en cas de traitement par une chimio-immunothérapie (17,4 % ($IC_{95\,\%}$: 5,4-35,0) *vs* 23,4 % ($IC_{95\,\%}$: 17,8-29,4)). Le délai jusqu'au traitement de 2e ligne (TTNT) apparaissait également similaire entre les deux cohortes en cas de traitement par chimio-immunothérapie, mais présentait une valeur légèrement supérieure en cas de traitement par immunothérapie seule chez les patients sans mutation de MET (11,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,8-14,0) *vs* 7,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,3-20,3)). Enfin, dans cet effectif, il est à souligner que le taux de patients sans traitement de 2e ligne à 12 mois était plus important en cas de traitement par une immunothérapie en monothérapie que par une chimio-immunothérapie (42,2 % ($IC_{95\,\%}$: 23,8-59,6) *vs* 26,1 % ($IC_{95\,\%}$: 10,6-44,7)). Les résultats observés pour le temps sous traitement (TST) et pour le délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) dans les deux cohortes pour chaque protocole thérapeutique sont rapportés dans le tableau 14 [GARASSINO2023] **(NP4)**.

[24] Guisier F *et al.* Brief Report: First-line Pembrolizumab in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Habouring MET Exon 14 Skipping Mutation and PD-L1 ≥50% (GFPC 01-20 Study). Clin Lung Cancer. 2022;23(8):e545-9.

[25] Les autres stratégies administrées en 1re ligne, pour lesquelles aucun résultat n'a été rapporté dans cette publication, étaient les thérapies ciblées (18,8 % d'ITK anti-ALK, 5,1 % d'inhibiteurs de MET et 0,9 % d'un autre type de thérapie ciblée), les chimiothérapies (23,1 % à base de sels de platine et 3,1 % sans sels de platine) et les thérapies contenant un anti-VEGF (4,3 %).

TABLEAU 14. Résultats de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) chez les patients présentant une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET et les patients sans addiction oncogénique dans l'étude de Garassino *et al.* 2023 (NP4).

Schémas thérapeutiques	n	TST médian (mois)	Taux de patients sous traitement à 12 mois (%)	TTNT médian (mois)	Taux de patients sans traitement de 2e ligne à 12 mois (%)
Effectif avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET	**117**	**Suivi médian : 35,3 mois (bornes : 9,3-66,3)**			
Anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie	**28**	**5,6 ($IC_{95\ \%}$: 3,0-14,9)**	**37,9 ($IC_{95\ \%}$: 20,2-55,5)**	**7,1 ($IC_{95\ \%}$: 5,3-20,3)**	**42,2 ($IC_{95\ \%}$: 23,8-59,6)**
Pembrolizumab	25	5,6 ($IC_{95\ \%}$: 2,8-17,3)	38,5 ($IC_{95\ \%}$: 19,7-57,1)	7,1 ($IC_{95\ \%}$: 4,1-20,3)	43,2 ($IC_{95\ \%}$: 23,5-61,5)
Anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie	**24**	**5,6 ($IC_{95\ \%}$: 3,5-6,5)**	**17,4 ($IC_{95\ \%}$: 5,4-35,0)**	**7,0 ($IC_{95\ \%}$: 6,4-11,8)**	**26,1 ($IC_{95\ \%}$: 10,6-44,7)**
Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed	21	5,6 ($IC_{95\ \%}$: 2,3-11,7)	20,0 ($IC_{95\ \%}$: 6,2-39,3)	7,2 ($IC_{95\ \%}$: 5,5-19,4)	30,0 ($IC_{95\ \%}$: 12,3-50,1)
Effectif sans addiction oncogénique	**687***	**Suivi médian : 37,0 mois (bornes : 7,1-68,0)**			
Anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie	**140**	**4,6 ($IC_{95\ \%}$: 3,7-6,0)**	**24,0 ($IC_{95\ \%}$: 17,2-31,5)**	**11,3 ($IC_{95\ \%}$: 6,8-14,0)**	**46,7 ($IC_{95\ \%}$: 38,1-54,8)**
Pembrolizumab	91	5,6 ($IC_{95\ \%}$: 4,1-6,9)	25,6 ($IC_{95\ \%}$: 17,0-35,0)	12,0 ($IC_{95\ \%}$: 7,6-16,0)	49,2 ($IC_{95\ \%}$: 38,2-59,1)
Anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie	**221**	**5,2 ($IC_{95\ \%}$: 4,4-6,5)**	**23,4 ($IC_{95\ \%}$: 17,8-29,4)**	**7,6 ($IC_{95\ \%}$: 6,5-8,7)**	**33,7 ($IC_{95\ \%}$: 27,3-40,1)**
Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed	184	5,1 ($IC_{95\ \%}$: 4,2-6,2)	20,5 ($IC_{95\ \%}$: 14,7-27,0)	7,4 ($IC_{95\ \%}$: 6,3-8,7)	31,9 ($IC_{95\ \%}$: 25,1-39,0)

** Au total, 4 patients ont été exclus de l'analyse en raison de la date trop tardive de la première administration du traitement dans la cohorte sans addiction oncogénique.*

Une étude rétrospective récemment publiée, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des immunothérapies de 1re ligne spécifiquement dans le traitement du CBNPC avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET, a inclus un large effectif de 110 patients issus de 10 centres académiques en Allemagne. L'âge médian de l'effectif était de 72 ans (bornes : 49-87) et le score ECOG était de 0 ou 1 chez 76 % des patients (19 % et 4 % de scores ECOG 2 et 3 respectivement). Quatre sous-groupes ont été définis en fonction du traitement de 1re ligne administré : 26 patients avec une expression de PD-L1 < 50 % ont reçu une association immunothérapie/ chimiothérapie (24 % de l'effectif total), 9 patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % ont reçu une association immunothérapie/chimiothérapie (8 %), 43 patients avec une expression de PD-L1 ≥ 50 % ont reçu une immunothérapie en monothérapie (39 %) et 32 patients ont reçu une chimiothérapie (29 %). Les agents thérapeutiques concernés n'étaient pas précisés. À l'issue d'un suivi médian de 34 mois ($IC_{95\ \%}$: 28-42), la médiane de survie globale pour l'ensemble de la population de l'étude était de 15 mois ($IC_{95\ \%}$: 10,7-19,3). Les comparaisons effectuées entre chaque sous-groupe ont rapporté des écart non significatifs entre les patients traités par chimio-immunothérapie (PD-L1 < 50 % ou PD-L1 ≥ 50 %) et les patients traités par une immunothérapie en monothérapie (PD-L1 ≥ 50 %) à la fois sur le taux de réponse objective (46 % ou 56 % *vs* 35 % respectivement ; IC non indiqués ; p = 0,407), la survie sans progression (6 ou 4 mois *vs* 3 mois ; IC non indiqués ; p = 0,670) et la survie globale médiane (16 ou 5 mois *vs* 14 mois ; IC non indiqués ; p = 0,600) [BLASI2024] **(NP4)**.

2.2.2. Quelles données sont rapportées chez les patients présentant une amplification de MET ?

♦ **Points-clés et niveaux de preuve des études sélectionnées**

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ETUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-MET			
ITK ANTI-MET EN MONOTHÉRAPIE			
Pas d'études éligibles	-	-	-
Immunothérapies			
[GARASSINO2023]	• Type d'étude : étude rétrospective de registre (États-Unis). • Traitement(s) étudié(s) : **anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en association à la chimiothérapie.**	130	NP4
[DING2024]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique (Chine). • Traitement(s) étudié(s) : **tous traitements de 1re ligne.**	36	NP4

** Effectif de patients présentant une amplification de MET et traités en 1re ligne dans l'étude.*

♦ **Thérapies ciblées anti-MET**

- *ITK ANTI-MET EN MONOTHÉRAPIE*

Trois des quatre essais non comparatifs qui ont évalué des ITK anti-MET en 1re ligne dans le traitement du CBNPC métastatique ont rapporté des résultats chez les patients avec une amplification de MET. Cependant, leurs effectifs étaient limités et insuffisants pour satisfaire aux critères d'inclusion dans cette synthèse des données (< 35 patients).

La cohorte B de l'essai **VISION**, qui a évalué le **tepotinib** chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une amplification de MET (nombre de copies du gène (GCN) ≥ 2,5 dans la biopsie liquide), a inclus un total de 24 patients, parmi lesquels 7 sujets étaient naïfs de traitement systémique [LE2023][26].

La cohorte 5a de l'essai **GEOMETRY**, qui a évalué le **capmatinib** chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une amplification de MET (GCN ≥ 10 dans la biopsie tissulaire) et naïfs de traitement systémique, a inclus un total de 15 patients [WOLF2020][27].

Enfin, une analyse menée sur une des cohortes d'expansion de l'essai **PROFILE 1001** a évalué le **crizotinib** chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec une amplification de MET. Elle a inclus 38 patients, parmi lesquels 7 sujets étaient naïfs de traitement systémique [CAMIDGE2021][28].

[26] Le X *et al.* Tepotinib in patients with non-small cell lung cancer with high-level MET amplification detected by liquid biopsy: VISION Cohort B. Cell Rep Med. 2023;4(11):101280.

[27] Wolf J *et al.* Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020;383(10):944-57.

[28] Camidge R *et al.* Crizotinib in Patients With MET-Amplified NSCLC. J Thorac Oncol. 2021;16(6):1017-29.

Il est également à noter que l'ensemble des patients présentant une amplification de MET (GCN > 6) et traités par **crizotinib** dans l'étude de phase II **AcSé** (n = 25) avaient préalablement reçu au moins une ligne de traitement systémique [MORO-SIBILOT 2019][29].

♦ Immunothérapies

La présence d'une mutation de MET ne constituait pas un critère d'exclusion dans les essais cliniques de phase III ayant comparé les immunothérapies, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique. Néanmoins, cette altération n'était pas recherchée lors de l'inclusion dans chacune de ces études et les effectifs de patients concernés ne sont pas connus.

L'étude rétrospective de registre américaine de Garassino *et al.* 2023, qui cherchait à apporter des informations sur les protocoles d'immunothérapie de 1re ligne administrés en vie réelle chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec altérations ciblables, a inclus 130 sujets avec une amplification de MET (GCN minimal non précisé). Ces derniers avaient un âge médian de 67 ans (bornes : 38-84), étaient majoritairement décrits en bon état général (76,4 % de PS 0-1, 23,6 % de PS ≥ 2) et présentaient un CBNPC au stade avancé d'emblée (IIIB-IV) au moment du diagnostic dans 84,5 % des cas. Un patient sur 3 présentait des métastases cérébrales (33,9 %). Le statut PD-L1 était connu chez 89 patients sur 130, parmi lesquels 16,9 % des sujets présentaient une expression < 1 %, 12,4 % présentaient une expression comprise entre 1 % et 49 % et 70,8 % présentaient une expression ≥ 50 %. Les stratégies thérapeutiques contenant de l'immunothérapie, en monothérapie ou en association, représentaient plus de la moitié des traitements administrés dans cette cohorte (53,6 % ; n = 70, dont 57 avec un schéma thérapeutique à base de pembrolizumab)[30]. Comme décrit dans le chapitre 2.2.1 (page 39), une cohorte de 691 patients sans addiction oncogénique a également été incluse afin de comparer les résultats dans cette population à ceux observés dans la population avec un CBNPC muté. Elle présentait un âge médian et un état général similaires à celui de la cohorte avec une amplification de MET, avec un pourcentage légèrement plus faible de sujets avec un CBNPC au stade IIIB-IV d'emblée et de sujets avec des métastases cérébrales. Davantage de patients présentaient une expression de PD-L1 < 1 % (43,3 %), avec une part réduite de patients dont l'expression de PD-L1 était ≥ 50 % (23,1 %). Les résultats de l'étude suggèrent que les patients avec une amplification de MET traités par une chimio-immunothérapie restent plus longtemps sous traitement de 1re ligne que les patients sans addiction oncogénique, notamment en cas d'association pembrolizumab/sels de platine/pemetrexed, avec des taux respectifs de patients sous traitement à 12 mois de 35,1 % ($IC_{95\,\%}$: 17,2-53,6) *vs* 20,5 % ($IC_{95\,\%}$: 14,7-27,0), des délais jusqu'au traitement suivant (TTNT) médians de 12,5 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,5-23,1) *vs* 7,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,3-8,7) et des taux de patients sans traitement de 2e ligne à 12 mois de 47,4 % ($IC_{95\,\%}$: 27,0-65,3) *vs* 31,9 % ($IC_{95\,\%}$: 25,1-39,0). L'inverse est observé chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie avec un TTNT médian et un taux de patients sans traitement de 2e ligne à 12 mois de 8,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 4,5-16,7) et de 31,9 % ($IC_{95\,\%}$: 15,2-50,2) chez les patients avec une amplification de MET, *vs* 12,0 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,6-16,0) et 49,2 % ($IC_{95\,\%}$: 38,2-59,1) chez les patients sans addiction oncogénique. Les résultats observés pour le temps sous traitement (TST) et pour le délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) dans les deux cohortes pour chaque protocole thérapeutique sont rapportés dans le tableau 15 [GARASSINO2023] **(NP4)**.

[29] Moro-Sibilot D *et al.* Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. Ann Oncol. 2019;30(12):1985-91.

[30] Les autres stratégies administrées en 1re ligne, pour lesquelles aucun résultat n'a été rapporté dans cette publication, étaient les thérapies ciblées (4,6 % d'ITK anti-ALK et 1,5 % d'ITK anti-EGFR), les chimiothérapies (30,8 % à base de sels de platine et 1,5 % sans sels de platine) et les thérapies contenant un anti-VEGF (7,7 %).

TABLEAU 15. Résultats de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) chez les patients présentant une amplification de MET et les patients sans addiction oncogénique dans l'étude de Garassino *et al.* 2023 (NP4).

Schémas thérapeutiques	n	TST médian (mois)	Taux de patients sous traitement à 12 mois (%)	TTNT médian (mois)	Taux de patients sans traitement de 2e ligne à 12 mois (%)
Effectif avec une amplification de MET	**130**	**Suivi médian : 32,4 mois (bornes : 9,6-66,9)**			
Anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie	**35**	**4,9 ($IC_{95\ \%}$: 1,5-9,3)**	**22,7 ($IC_{95\ \%}$: 9,9-38,7)**	**8,0 ($IC_{95\ \%}$: 4,9-13,8)**	**32,4 ($IC_{95\ \%}$: 17,1-48,8)**
Pembrolizumab	29	4,2 ($IC_{95\ \%}$: 1,2-9,9)	24,6 ($IC_{95\ \%}$: 10,0-42,6)	8,0 ($IC_{95\ \%}$: 4,5-16,7)	31,9 ($IC_{95\ \%}$: 15,2-50,2)
Anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie	**35**	**6,0 ($IC_{95\ \%}$: 2,8-10,4)**	**27,5 ($IC_{95\ \%}$: 13,4-43,7)**	**7,0 ($IC_{95\ \%}$: 4,5-16,8)**	**37,0 ($IC_{95\ \%}$: 20,7-53,4)**
Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed	28	7,6 ($IC_{95\ \%}$: 4,7-15,9)	35,1 ($IC_{95\ \%}$: 17,2-53,6)	12,5 ($IC_{95\ \%}$: 5,5-23,1)	47,4 ($IC_{95\ \%}$: 27,0-65,3)
Effectif sans addiction oncogénique	**687***	**Suivi médian : 37,0 mois (bornes : 7,1-68,0)**			
Anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie	**140**	**4,6 ($IC_{95\ \%}$: 3,7-6,0)**	**24,0 ($IC_{95\ \%}$: 17,2-31,5)**	**11,3 ($IC_{95\ \%}$: 6,8-14,0)**	**46,7 ($IC_{95\ \%}$: 38,1-54,8)**
Pembrolizumab	91	5,6 ($IC_{95\ \%}$: 4,1-6,9)	25,6 ($IC_{95\ \%}$: 17,0-35,0)	12,0 ($IC_{95\ \%}$: 7,6-16,0)	49,2 ($IC_{95\ \%}$: 38,2-59,1)
Anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie	**221**	**5,2 ($IC_{95\ \%}$: 4,4-6,5)**	**23,4 ($IC_{95\ \%}$: 17,8-29,4)**	**7,6 ($IC_{95\ \%}$: 6,5-8,7)**	**33,7 ($IC_{95\ \%}$: 27,3-40,1)**
Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed	184	5,1 ($IC_{95\ \%}$: 4,2-6,2)	20,5 ($IC_{95\ \%}$: 14,7-27,0)	7,4 ($IC_{95\ \%}$: 6,3-8,7)	31,9 ($IC_{95\ \%}$: 25,1-39,0)

** Au total, 4 patients ont été exclus de l'analyse en raison de la date trop tardive de la première administration du traitement dans la cohorte sans addiction oncogénique.*

♦ Tous schémas thérapeutiques

Une étude rétrospective monocentrique chinoise publiée en 2024 a cherché à évaluer et à comparer l'efficacité de plusieurs traitements de 1re ligne du CBNPC de stade avancé chez des patients avec une amplification de MET. À cet effet, elle a identifié et inclus 36 patients d'un âge médian de 65 ans et en bon état général (PS 0-1), parmi lesquels 27 sujets présentaient une maladie au stade IV et 9 au stade IIIC. Le GCN moyen était de 4,6 (≥ 10 chez 4 patients). La répartition des niveaux d'expression de PD-L1 était équilibrée au sein de l'effectif, avec respectivement 13, 12 et 11 patients présentant une expression < 1 %, de 1 à 49 % ou ≥ 50 %. Les traitements de 1re ligne administrés étaient une chimio-immunothérapie (n = 14), une chimiothérapie (n = 9), une thérapie ciblée anti-MET (n = 7) ou une chimiothérapie associée à un anti-VEGF (n = 6)[31]. Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie rapportés dans l'ensemble de la population de l'étude étaient respectivement de 50,0 % et de 77,8 % (IC non indiqués). Chez les 32 patients évaluables pour la survie, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 5,8 mois et de 11,7 mois (IC non indiqués). La chimio-immunothérapie était associée à une survie sans progression et à une survie globale plus élevées que les autres stratégies de 1re ligne (p = 0,021 et p = 0,023 respectivement). Les résultats d'efficacité détaillés pour chaque sous-groupe sont rapportés dans le tableau 16 [DING2024] **(NP4)**.

[31] Les schémas de chimio-immunothérapie administrés contenait du camrelizumab (n = 5), du tislelizumab (n = 4), du sintilimab (n = 3) ou du pembrolizumab (n = 2). Les schémas de chimiothérapie n'étaient pas précisés. Les thérapies ciblées était le capmatinib (n = 3), le tepotinib (n = 2) ou le crizotinib (n = 4).

TABLEAU 16. Résultats de réponse objective (ORR), de taux de contrôle de la maladie (DCR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) en fonction du schéma thérapeutique administré dans l'étude de Ding *et al.* 2024 [DING2024] (NP4).

Schémas thérapeutiques	**n**	**ORR (%)**	**DCR (%)**	**SSP médiane (mois)**	**SG médiane (mois)**
Chimio-immunothérapie	**14**	64,3 (IC non indiqué)	100 (IC non indiqué)	8,63 (IC non indiqué)	15,10 (IC non indiqué)
Chimiothérapie	**9**	33,4 (IC non indiqué)	66,7 (IC non indiqué)	3,53 (IC non indiqué)	9,93 (IC non indiqué)
Thérapie ciblée anti-MET	**7**	71,4 (IC non indiqué)	71,4 (IC non indiqué)	5,50 (IC non indiqué)	13,93 (IC non indiqué)
Chimiothérapie + VEGF	**6**	16,7 (IC non indiqué)	50,0 (IC non indiqué)	3,73 (IC non indiqué)	11,73 (IC non indiqué)

NB : IC non indiqués pour l'ensemble des résultats de l'étude.

2.3. Conclusions de la littérature

Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET

♦ Thérapies ciblées anti-MET

- *ITK ANTI-MET EN MONOTHÉRAPIE :*

  Sur ce sujet, 4 essais cliniques non comparatifs de phase I/II/IIIB ont été retrouvés et ont montré que :

  - Le **tepotinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 57,3 %, durée de réponse médiane de 46,4 mois), avec une médiane de survie sans progression de 12,6 mois et une médiane de survie globale de 21,3 mois. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 34,8 % **(NP3)**.
  - Le **capmatinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 68,0 %, durée de réponse médiane de 16,6 mois), avec une médiane de survie sans progression de 12,5 mois et une médiane de survie globale de 21,4 mois. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 59 % **(NP3)**.
  - Le **savolitinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 62 %, durée de réponse médiane de 12,5 mois), avec une médiane de survie sans progression de 13,7 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 68 % **(NP3)**.
  - Le **crizotinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 25,0 %). Les médianes de durée de réponse, de survie sans progression et de survie globale n'étaient pas rapportées. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 29 % **(NP3)**.

♦ Immunothérapies

Dans une étude rétrospective, le taux de patients avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET sans traitement de 2e ligne à 12 mois était plus important en cas de traitement de 1re ligne par une immunothérapie administrée en monothérapie qu'en cas de traitement par une chimio-immunothérapie. Les patients avec une mutation entraînant un saut de l'exon 14 de MET présentaient un délai jusqu'au traitement de 2e ligne comparable à celui des patients sans addiction oncogénique en cas de traitement de 1re ligne par une immunothérapie en monothérapie, et inférieur en cas de traitement par une association chimiothérapie/immunothérapie **(NP4)**.

Dans une étude rétrospective, l'immunothérapie administrée en monothérapie semblait présenter des résultats d'efficacité sur la réponse tumorale, la survie sans progression et la survie globale comparables à ceux des chimio-immunothérapies **(NP4)**.

Traitement de 1re ligne chez les patients présentant une amplification de MET

♦ Thérapies ciblées anti-MET

- *ITK ANTI-MET EN MONOTHÉRAPIE :*

  Le manque de données disponibles et la taille des effectifs traités en 1re ligne dans les essais cliniques non comparatifs de phase I/II publiés ne permettent pas de conclure formellement sur l'efficacité

des ITK anti-MET (tepotinib, capmatinib et crizotinib) chez les patients présentant une amplification de MET **(NP4)**.

♦ Immunothérapies

Dans une étude rétrospective, les patients avec une amplification de MET présentaient un temps sous traitement plus long en cas de traitement de 1re ligne par chimio-immunothérapie et plus court en cas de traitement par immunothérapie en monothérapie par rapport aux patients sans addiction oncogénique **(NP4)**.

Dans une étude rétrospective menée sur un effectif limité, les chimio-immunothérapies semblaient associées à une meilleure survie sans progression et à une meilleure survie globale chez les patients avec une amplification de MET par rapport aux chimiothérapies (± anti-VEGF) ou aux ITK anti-MET **(NP4)**.

Références bibliographiques

[BLASI2024] Blasi M *et al.* First-line immunotherapy for lung cancer with MET exon 14 skipping and the relevance of TP53 mutations. Eur J Cancer. 2024;199:113556.

[DING2024] Ding K *et al.* Exploration of efficacy of the first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer with primary MET-amplification: Retrospective evaluation of 36 cases. Int Immunopharmacol. 2024;143(2):113391.

[DRILON2020] Drilon A *et al.* Antitumor Activity of Crizotinib in Lung Cancers Harboring a MET Exon 14 Alteration. Nat Med. 2020 January ; 26(1):47-51.

[GARASSINO2023] Garassino MC *et al.* Real-World Treatment Patterns and Outcomes of First-Line Immunotherapy Among Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC Harboring BRAF, MET, or HER2 Alterations. JTO Clin Res Rep. 2023;4(10):100568.

[MAZIERES2023] Mazières J *et al.* Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14–Skipping Non–Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2023;9(9):1260-6.

[PECCI2025] Pecci F *et al.* First-Line MET Tyrosine Kinase Inhibitors versus Immunotherapy ± Chemotherapy for Patients with MET Exon 14 Skipping Mutant Metastatic NSCLC. Clin Cancer Res. 2025;31(22):4802-13.

[WOLF2024] Wolf J *et al.* Capmatinib in MET exon 14-mutated non-small-cell lung cancer: final results from the open-label, phase 2 GEOMETRY mono-1 trial. Lancet Oncol. 2024;25(10):1357-70.

[YU2024] Yu Y *et al.* Savolitinib in patients in China with locally advanced or metastatic treatment-naive non-small-cell lung cancer harbouring MET exon 14 skipping mutations: results from a single-arm, multicohort, multicentre, open-label, phase 3b confirmatory study. Lancet Respir Med. 2024;12(12):958-66.

3. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE MUTATION DE HER2

3.1. Sélection bibliographique

3.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2016 et le 1er juin 2026, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de la synthèse (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication]

Une seconde équation dédiée, ne reprenant que les termes spécifiques aux altérations KRAS, MET, HER2, NTRK et NRG1 a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « KRAS/MET/HER2/NTRK/NRG1 ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR immunotherap*[Title] OR ICI[Title] OR

ICIs[Title] OR "immune checkpoint inhibitor*"[Title] OR "immune checkpoint blockade*"[Title] OR anti-PD1[Title] OR anti-PD-L1[Title] OR anti-PD1/L1[Title] OR pembrolizumab[Title] OR atezolizumab[Title] OR cemiplimab[Title] OR chemoimmunotherapy[Title] OR chemo-immunotherapy[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 3.1.3).

3.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologie concernée : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec mutation de HER2 (effectif ≥ 50).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées et immunothérapies, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'une mutation de HER2, autres cancers bronchopulmonaires ;
- période : études antérieures à 2016, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des analyses intégrées ou à des méta-analyses plus récentes ;
- population : populations étudiées non naïves de traitement systémique, études avec un effectif inclus insuffisant (< 50 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

3.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

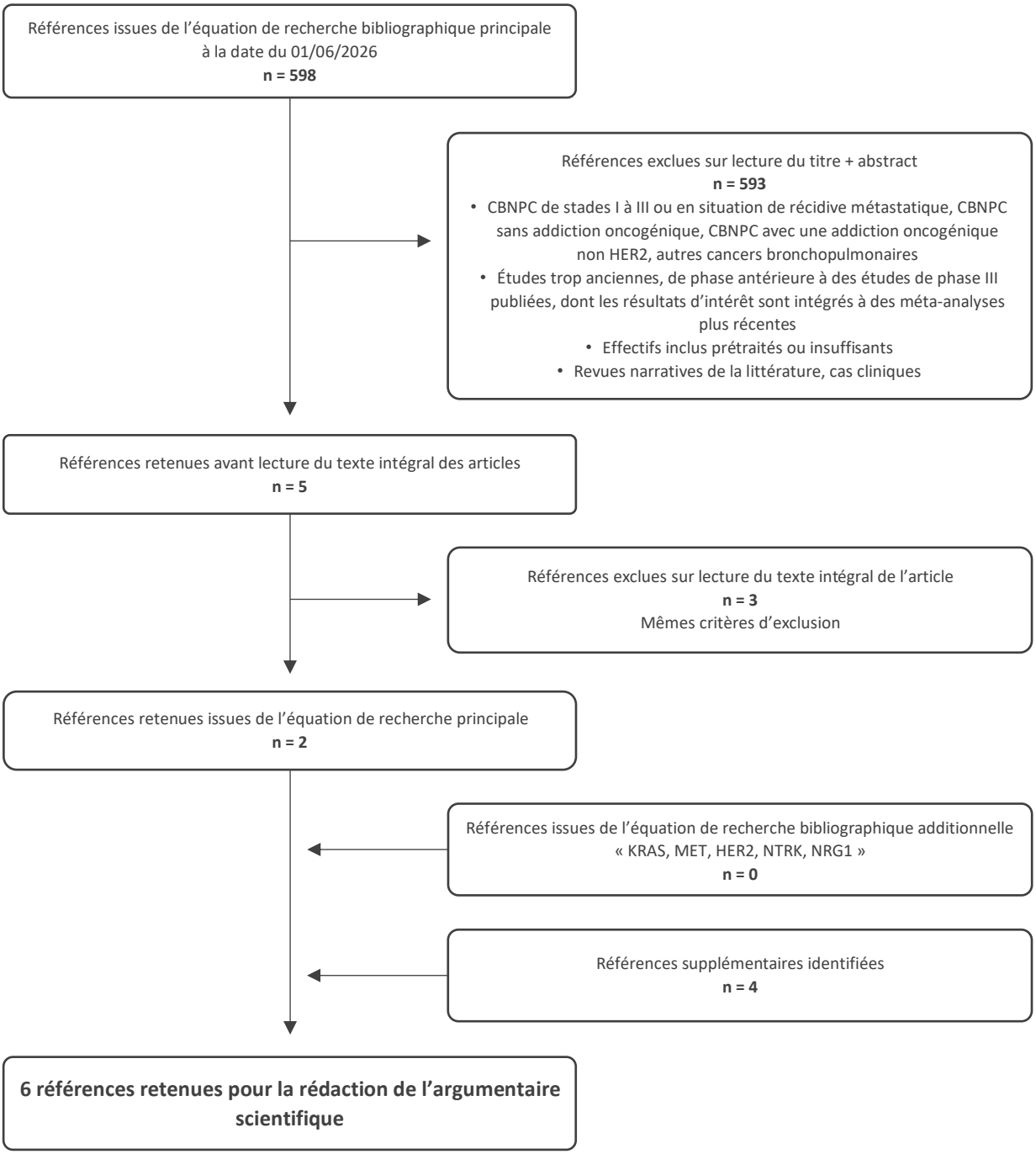
La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 1er juin 2026.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 598 références, parmi lesquelles 593 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 3 références ont été exclues après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères ; 2 articles ont donc été conservés pour l'analyse de la littérature.
- L'équation « KRAS, MET, HER2, NTRK, NRG1 » a fait remonter 62 références, parmi lesquelles 49 ont été exclues car précédemment identifiées par l'équation principale et les 13 autres ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.

- Par ailleurs, 4 références supplémentaires, toutes issues des références bibliographiques des articles sélectionnés, ont été intégrées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 6 références. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 3. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 3 (HER2).



3.2. Synthèse des données de la littérature

Si plusieurs études ont permis d'apporter des résultats ces dernières années à partir de la 2e ligne de traitement chez les patients présentant un CBNPC métastatique avec une mutation de HER2, les données disponibles en 1re ligne sont, à la date de publication de cette synthèse, peu nombreuses, non comparatives, et le plus souvent réalisées sur des effectifs réduits en raison de la rareté de cette addiction oncogénique (2,3 % des patients atteints de cancer du poumon selon les chiffres repris par la HAS[32] ; 1,6 % sur biopsie tissulaire et 0,8 % sur ADN tumoral circulant selon les derniers chiffres publiés par l'Institut national du cancer[33]).

♦ Points-clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-HER2			
ITK ANTI-HER2 EN MONOTHÉRAPIE			
[HEYMACH2026] BEAMION-LUNG-1	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase Ia/Ib. • Traitement(s) étudié(s) : **zongertinib**.	74	NP3
[LIU2023]	• Type d'étude : essai clinique « ombrelle » de phase II. • Traitement(s) étudié(s) : **pyrotinib.**	40	NP3
Immunothérapies			
[GARASSINO2023]	• Type d'étude : étude rétrospective de registre (États-Unis). • Traitement(s) étudié(s) : **anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie ou en association à la chimiothérapie.**	91	NP4
Tous schémas thérapeutiques			
[MAZIÈRES2016]	• Type d'étude : étude rétrospective multicentrique (Europe). • Traitement(s) étudié(s) : **chimiothérapie standard de 1re ligne.**	93	NP4
[WANG2024]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique (Chine). • Traitement(s) étudié(s) : **tous traitements de 1re ligne.**	89	NP4
POLISH [YANG2022]	• Type d'étude : étude rétrospective monocentrique (Chine). • Traitement(s) étudié(s) : **tous traitements de 1re ligne.**	210	NP4

** Effectif de patients présentant une mutation de HER2 et traités en 1re ligne dans l'étude.*

[32] HAS. Séquençage à haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon. Mai 2024. Selon les données de Tan *et al.* 2022.

[33] Institut national du cancer. Activité des plateformes de génétique moléculaire des cancers en 2019-2020. Avril 2023.

♦ Thérapies ciblées anti-HER2

- *ITK ANTI-HER2 EN MONOTHÉRAPIE*

Deux essais cliniques ont évalué un ITK anti-HER2 en monothérapie chez des patients présentant un CBNPC métastatique avec une mutation de HER2. Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 17.

BEAMION-LUNG-1 est un essai clinique non comparatif et multi-cohortes de phase Ia/Ib dont l'objectif était d'évaluer le **zongertinib** chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde au stade avancé. Au total, 74 patients naïfs de traitement systémique ont été inclus dans l'étude (cohorte 2) et ont reçu le zongertinib à une dose journalière de 120 mg jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement. Cet effectif présentait un âge médian de 67 ans (bornes : 35-88), un PS 0 ou 1 et des métastases cérébrales dans 30 % des cas (n = 22). Un peu plus de deux tiers des patients présentaient une mutation de HER2 liée à la mutation A775_G776insYVMA (68 %). À l'issue d'une durée de traitement médiane de 14,0 mois (bornes : 0-21), le taux de réponse objective rapporté était de 70 % ($IC_{96,98\,\%}$: 58-80), avec 8 patients en réponse complète et 48 en réponse partielle. Parmi ces 56 sujets, 36 % recevaient toujours le traitement par zongertinib au moment du *cut-off*. La durée de réponse médiane et la survie sans progression médiane étaient respectivement de 15,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 13,7-16,5) et de 14,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 11,1-NA). Les résultats de survie globale étaient encore immatures et n'ont pas été rapportés. L'analyse de tolérance a rapporté une incidence de 91 % d'effets indésirables liés au traitement de tous grades, avec 19 % d'effets de grade ≥ 3. Les toxicités de tous grades les plus rapportées (≥ 15 %) étaient la diarrhée (55 %), le rash cutané (24), l'augmentation des ALAT (18 %), la dysgueusie (18 %), la nausée (18 %) et l'augmentation des ASAT (16 %) [HEYMACH2026] **(NP3)**.

Le **pyrotinib** (400 mg/jour) a été évalué en 1re ligne dans une étude « ombrelle » et non comparative de phase II menée en Chine, sur un effectif total de 48 patients non prétraités qui présentaient un CBNPC de stade avancé avec une mutation de HER2. Cette étude reposait sur une cohorte de patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion initiaux de l'étude (cohorte « critères », n = 28), une cohorte de patients ayant reçu le traitement par pyrotinib dans le cadre d'un accès compassionnel (cohorte « compassionnel », n = 12) et une cohorte de patients évaluée prospectivement en vie réelle (n = 8). Les cohortes « critères » et « compassionnel » présentaient respectivement un âge médian de 57,5 ans (bornes : 40-75) et de 56 ans (bornes : 35-79), ainsi qu'un score ECOG 0-1 pour l'ensemble des patients (à l'exception d'un individu avec un PS 2 dans la cohorte « compassionnel »). Au total, 8 sujets présentaient des métastases cérébrales dans la cohorte « critères » (28,6 %), tandis qu'un seul sujet était concerné dans la cohorte « compassionnel » (8,3 %). Les mutations de HER2 par insertion dans l'exon 20 étaient les plus fréquemment retrouvées, chez respectivement 89,3 % et 91,7 % des patients. Le suivi médian pour les deux cohortes était de 17,7 mois (bornes : 1,8-33,8). Dans la cohorte « critères », les résultats d'efficacité ont rapporté un taux de réponse objective de 35,7 % ($IC_{95\,\%}$: 18,0-53,5), un taux de contrôle de la maladie de 89,3 % ($IC_{95\,\%}$: 71,8-97,7), une durée de réponse médiane de 6,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 0,9-12,0), une survie sans progression médiane de 7,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 1,3-11,6) et une survie globale médiane de 14,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,0-22,7). Dans la cohorte « compassionnel », le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient respectivement de 16,7 % ($IC_{95\,\%}$: 2,1-48,4) et de 83,4 % ($IC_{95\,\%}$: 51,6-97,9), avec une durée de réponse médiane non calculable. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 4,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 1,9-7,9) et de 14,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,7-22,5). Les taux de survenue de toxicités liées au traitement de tous grades et de grades 3-4 étaient respectivement de 96,4 % et 10,7 % dans la cohorte « critères » et de 91,7 % et 33,3 % dans la cohorte « compassionnel ». Les effets de tous grades les plus fréquents dans chaque cohorte étaient la diarrhée (85,7 % et 91,7 %), le rash cutané (32,1 % et 41,7 %), l'augmentation des ASAT (25,0 % et 8,3 %), l'augmentation de la créatininémie (21,4 % et 16,7 %) et l'augmentation de la bilirubine conjuguée (17,9 % et 25,0 %) [LIU2023] **(NP3)**.

TABLEAU 17. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les essais cliniques ayant évalué un ITK anti-HER2 en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de HER2.

Nom de l'étude	Phase	Schéma thérapeutique	Nb de patients	ORR (%)	DOR médiane (mois)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
BEAMION-LUNG-1 [HEYMACH2026]	Phase Ia/Ib	Zongertinib	74	70 ($IC_{96,98\ \%}$: 58-80)	15,2 ($IC_{95\ \%}$: 13,7-16,5)	14,4 ($IC_{95\ \%}$: 11,1-NA)	Non rapporté
[LIU2023]	Phase II « ombrelle »	Pyrotinib	28*	35,7 ($IC_{95\ \%}$: 18,0-53,5)	6,4 ($IC_{95\ \%}$: 0,9-12,0)	7,3 ($IC_{95\ \%}$: 1,3-11,6)	14,3 ($IC_{95\ \%}$: 6,0-22,7)
			12**	16,7 ($IC_{95\ \%}$: 2,1-48,4)	Non calculable	4,7 mois ($IC_{95\ \%}$: 1,9-7,9)	14,1 ($IC_{95\ \%}$: 5,7-22,5)

** Cohorte « critères » de l'étude.*
*** Cohorte « compassionnel » de l'étude.*

- *CONJUGUÉS ANTICORPS-MÉDICAMENT (ADC)*

Plusieurs conjugués anticorps-médicaments ont été développés ces dernières années dans le traitement du CBNPC de stade avancé avec une mutation de HER2. Néanmoins, les essais cliniques dédiés ont tous été conduits à partir de la 2e ligne de traitement et il n'existe pas de données éligibles en 1re ligne à la date de publication de cette synthèse.

Le **trastuzumab deruxtecan** a été évalué chez des patients ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique dans les études DESTINY-LUNG01 (essai clinique non comparatif de phase II, dose de 4,8 mg/kg) et DESTINY-LUNG02 (essai clinique comparatif et randomisé de phase II, doses de 5,4 mg/kg *vs* 6,4 mg/kg) [LI2022][34] [GOTO2023][35]. Il est à noter que le trastuzumab deruxtecan a également été évalué chez des patients présentant une amplification de HER2 dans l'étude DESTINY-LUNG01 [LI2022], ainsi que chez des patients présentant une surexpression de HER2 dans les études DESTINY-LUNG01 [SMIT2024][36] et DESTINY-LUNG03 Part1 (essai clinique non comparatif de phase IB, dose de 5,4 mg/kg[37])[PLANCHARD2026][38].

Le **trastuzumab rezetecan** a été évalué chez des patients ayant progressé après au moins une précédente ligne de traitement systémique dans l'essai HORIZON-LUNG (essai clinique non comparatif de phase II) [LI2025][39].

Il est également à noter que les données disponibles spécifiques à la 1re ligne de traitement et issues de vie réelle pour les conjugués anticorps-médicaments sont très limitées et ne répondent pas aux critères d'éligibilité à la date de publication de cette synthèse (revues de cas cliniques ou effectifs insuffisants).

♦ Immunothérapies

La présence d'une mutation de HER2 ne constituait pas un critère d'exclusion dans les essais cliniques de phase III ayant comparé les immunothérapies, en monothérapie ou en association à la chimiothérapie standard à base de sels de platine, en 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique. Néanmoins, cette altération n'était pas

[34] Li BT *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386:241-51.

[35] Goto K *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. J Clin Oncol. 2023;41(31):4852-63.

[36] Smit EF *et al.* Trastuzumab deruxtecan in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (DESTINY-Lung01): primary results of the HER2-overexpressing cohorts from a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2024;25(4):439-54.

[37] L'essai DESTINY-LUNG03 Part1 évaluait également le trastuzumab deruxtecan en association au durvalumab et au cisplatine (bras 1A) et en association au durvalumab et au carboplatine (bras 1B). Le trastuzumab deruxtecan en monothérapie était évalué dans le bras 1D.

[38] Planchard D *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Overexpressing NSCLC: Results From Part 1 of the Open-Label, Multicenter, Phase 1b DESTINY-Lung03 Trial. J Thorac Oncol. 2026;21(5):103541.

[39] Li Z *et al.* Trastuzumab rezetecan, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer (HORIZON-Lung): phase 2 results from a multicentre, single-arm study. Lancet Oncol. 2025;26(4):437-46.

recherchée lors de l'inclusion dans chacune de ces études et les effectifs de patients concernés ne sont pas connus.

L'étude rétrospective de registre américaine de Garassino *et al.* 2023, qui cherchait à apporter des informations sur les protocoles d'immunothérapie de 1re ligne administrés en vie réelle chez des patients présentant un CBNPC de stade avancé avec altérations ciblables, a inclus 91 sujets présentant une mutation de HER2. Cet effectif avait un âge médian de 68 ans (bornes : 35-84), avec une majorité de patients en bon état général (81,9 % de PS 0-1, 18,1 % de PS ≥ 2) et dont le CBNPC était à un stade avancé d'emblée (IIIB-IV) au moment du diagnostic (80,0 %). Plus d'un patient sur 3 présentait des métastases cérébrales (39,6 %). Le statut PD-L1 était connu chez 65 patients, parmi lesquels 56,1 % des sujets présentaient une expression < 1 %, 24,2 % présentaient une expression comprise entre 1 % et 49 % et 19,7 % présentaient une expression ≥ 50 %. Les stratégies thérapeutiques contenant de l'immunothérapie, en monothérapie ou en association, représentaient les traitements les plus administrés dans cette cohorte (48,4 % ; n = 44, dont 35 avec un schéma thérapeutique à base de pembrolizumab)[40]. Une cohorte de 691 patients sans addiction oncogénique a également été incluse afin de comparer les résultats dans cette population à ceux observés dans la population avec un CBNPC muté. Elle présentait un âge médian de 68 ans (bornes : 23-84), un état général et un stade de la maladie au diagnostic comparables à ceux de la cohorte avec une mutation de HER2 (78,4 % de PS 0-1, 21,6 % de PS ≥ 2 ; 75,5 % de CBNPC au stade avancé d'emblée), avec une proportion plus faible de patients présentant des métastases cérébrales (27,6 %). Le statut PD-L1 était connu chez 510 patients sur 691, avec une majorité de patients présentant une expression < 1 % (43,3 %) et respectivement 33,5 % et 23,1 % présentant une expression de 1 à 49 % et ≥ 50 %. La proportion de patients avec une mutation de HER2 qui recevaient toujours leur traitement de 1re ligne à 12 mois apparaissaient inférieure à celle retrouvée chez les patients sans addiction oncogénique, que l'anti-PD-1/anti-PD-L1 soit administré en monothérapie (10,7 % ($IC_{95\,\%}$: 0,8-35,4) *vs* 24,0 % ($IC_{95\,\%}$: 17,2-31,5)) ou en association à une chimiothérapie (13,9 % ($IC_{95\,\%}$: 4,4-28,8) *vs* 23,4 % ($IC_{95\,\%}$: 17,8-29,4)). C'était également le cas de la proportion de patients qui ne recevaient pas de traitement de 2e ligne à 12 mois, avec des taux de 19,0 % ($IC_{95\,\%}$: 3,6-43,7) *vs* 46,7 % ($IC_{95\,\%}$: 38,1-54,8) en cas de traitement par immunothérapie seule et de 17,4 % ($IC_{95\,\%}$: 6,3-33,0) *vs* 33,7 % ($IC_{95\,\%}$: 27,3-40,1) en cas de chimio-immunothérapie. Enfin, il est à souligner que le temps sous traitement (TST) de 1re ligne et le délai jusqu'au traitement suivant (TNNT) étaient plus réduits chez les patients avec une mutation de HER2 par rapport aux patients sans addiction oncogénique (TST médian : 2,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 0,8-9,5) *vs* 4,6 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,7-6,0) ; TNNT médian : 4,2 mois ($IC_{95\,\%}$: 1,9-14,1) vs 11,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 6,8-14,0)). Les résultats observés pour le temps sous traitement (TST) et pour le délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) dans les deux cohortes pour chaque protocole thérapeutique sont rapportés dans le tableau 18 [GARASSINO2023] **(NP4)**.

TABLEAU 18. Résultats de temps sous traitement (TST) et de délai jusqu'au traitement suivant (TTNT) chez les patients présentant une mutation de HER2 et les patients sans addiction oncogénique dans l'étude de Garassino *et al.* 2023 (NP4).

Schémas thérapeutiques	**n**	**TST médian (mois)**	**Taux de patients sous traitement à 12 mois (%)**	**TTNT médian (mois)**	**Taux de patients sans traitement de 2e ligne à 12 mois (%)**
Effectif avec une mutation de HER2	**90***	**Suivi médian : 42,1 mois (bornes : 11,2-65,5)**			
Anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie	**14**	**2,9 ($IC_{95\,\%}$: 0,8-9,5)**	**10,7 ($IC_{95\,\%}$: 0,8-35,4)**	**4,2 ($IC_{95\,\%}$: 1,9-14,1)**	**19,0 ($IC_{95\,\%}$: 3,6-43,7)**
Pembrolizumab	8	Non rapporté	Non rapporté	Non rapporté	Non rapporté
Anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie	**30**	**6,0 ($IC_{95\,\%}$: 3,9-7,8)**	**13,9 ($IC_{95\,\%}$: 4,4-28,8)**	**7,1 ($IC_{95\,\%}$: 4,9-9,2)**	**17,4 ($IC_{95\,\%}$: 6,3-33,0)**
Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed	27	5,7 ($IC_{95\,\%}$: 3,5-7,7)	7,8 ($IC_{95\,\%}$: 1,4-21,9)	6,7 ($IC_{95\,\%}$: 4,4-8,4)	15,6 ($IC_{95\,\%}$: 4,9-31,7)

[40] Les autres stratégies administrées en 1re ligne, pour lesquelles aucun résultat n'a été rapporté dans cette publication, étaient les thérapies ciblées (5,5 % d'ITK anti-EGFR et 1,1 % d'ITK anti-ALK), les chimiothérapies (27,5 % à base de sels de platine et 3,3 % sans sels de platine) et les thérapies contenant un anti-VEGF (7,7 %).

Effectif sans addiction oncogénique	687*	Suivi médian : 37,0 mois (bornes : 7,1-68,0)			
Anti-PD-1/anti-PD-L1 en monothérapie	**140**	**4,6 ($IC_{95\ \%}$: 3,7-6,0)**	**24,0 ($IC_{95\ \%}$: 17,2-31,5)**	**11,3 ($IC_{95\ \%}$: 6,8-14,0)**	**46,7 ($IC_{95\ \%}$: 38,1-54,8)**
Pembrolizumab	91	5,6 ($IC_{95\ \%}$: 4,1-6,9)	25,6 ($IC_{95\ \%}$: 17,0-35,0)	12,0 ($IC_{95\ \%}$: 7,6-16,0)	49,2 ($IC_{95\ \%}$: 38,2-59,1)
Anti-PD-1/anti-PD-L1 + chimiothérapie	**221**	**5,2 ($IC_{95\ \%}$: 4,4-6,5)**	**23,4 ($IC_{95\ \%}$: 17,8-29,4)**	**7,6 ($IC_{95\ \%}$: 6,5-8,7)**	**33,7 ($IC_{95\ \%}$: 27,3-40,1)**
Pembrolizumab + sels de platine + pemetrexed	184	5,1 ($IC_{95\ \%}$: 4,2-6,2)	20,5 ($IC_{95\ \%}$: 14,7-27,0)	7,4 ($IC_{95\ \%}$: 6,3-8,7)	31,9 ($IC_{95\ \%}$: 25,1-39,0)

* *Au total, 5 patients ont été exclus de l'analyse en raison de la date trop tardive de la première administration du traitement (1 dans la cohorte HER2 et 4 dans la cohorte sans addiction oncogénique).*

♦ Tous schémas thérapeutiques

Face à la faible quantité de données prospectives disponibles chez les patients avec un CBNPC métastatique et une mutation de HER2 naïfs de traitement systémique, plusieurs études rétrospectives menées ont cherché à évaluer et à comparer l'efficacité de différents schémas thérapeutiques de 1re ligne en vie réelle.

Une cohorte de 101 patients présentant un adénocarcinome pulmonaire avec une mutation de HER2 (EUHER2), constituée à l'initiative de plusieurs centres européens (Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Suisse), a été rétrospectivement étudiée afin d'évaluer l'efficacité de plusieurs stratégies thérapeutiques dans cette population. Elle présentait un âge médian de 61 ans (bornes : 30-87), sans précision sur le score ECOG, et une importante proportion de sujets de sexe féminin (62,4 %). Si les CBNPC de tous stades pouvaient être inclus dans la cohorte, la majorité des patients présentaient une maladie au stade métastatique (80,2 %). Au total, 5 sujets exprimaient une co-mutation de l'EGFR et 2 sujets présentaient respectivement un réarrangement de ALK et un réarrangement de ROS1. Les résultats mesurés dans l'effectif ayant été traité en 1re ligne par une chimiothérapie standard[41] (n = 91) ou par un ITK anti-EGFR (n = 2) ont rapporté un taux de réponse objective de 43,5 % et un taux de contrôle de la maladie de 70,7 % (IC non indiqués). Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 6 mois ($IC_{95\ \%}$: 5-7,1) et de 24 mois ($IC_{95\ \%}$: 19,1-36,4) [MAZIÈRES2016] **(NP4)**.

Les deux autres études rétrospectives identifiées étaient comparatives, monocentriques et conduites en Chine. Elles ont toutes les deux rapporté une amélioration significative de la survie sans progression chez les patients traités par une chimiothérapie standard associée au bevacizumab par rapport aux patients traités par une chimiothérapie seule. Dans l'étude de Wang *et al.* 2024, un bénéfice en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie était également retrouvé pour le pyrotinib et pour la chimio-immunothérapie. Dans l'étude de Yang *et al.* 2022 (POLISH), le bénéfice induit par la chimio-immunothérapie n'était pas significatif [WANG2024] [YANG2022] **(NP4)**. Les limites induites par la nature rétrospective de ces études et par les biais associés aux effectifs inclus (par exemple : niveaux d'expression de PD-L1 ou scores ECOG non précisés) sont à souligner. Les caractéristiques des effectifs et les principaux résultats de chaque étude pour la survie sans progression sont reportés dans le tableau 19.

[41] Au total, 71 patients ont été traités par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (dont 54 avec du pemetrexed), 16 ont été traités par un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine associé au bevacizumab et 2 ont été traités par une monochimiothérapie.

TABLEAU 19. Résultats de survie sans progression dans les études rétrospectives ayant évalué les schémas thérapeutiques de 1re ligne de traitement du CBNPC métastatique avec une mutation de HER2 (NP4).

Nom de l'étude, période	Protocole de traitement	N	Caractéristiques des patients	SSP médiane (mois)	SSP (Hazard ratio *vs* CT)	SSP (Hazard ratio *vs* IT/CT)
[WANG2024] 2014-2023	Pyrotinib	10	• PS 0-1 : NP • Âge médian : 56,3 ans • PD-L1 ≥ 1 % : NP	7,10 (IC non indiqué)	0,5025 ($IC_{95\ \%}$: 0,2637-0,9575) *p = 0,0416*	HR non rapporté *p = 0,6147*
	Immunothérapie/ chimiothérapie* (IT/CT)	21	• PS 0-1 : NP • Âge médian : 58,3 ans • PD-L1 ≥ 1 % : NP	9,87 (IC non indiqué)	0,3543 ($IC_{95\ \%}$: 0,2012-0,6239) *p = 0,0004*	-
	Chimiothérapie/ bevacizumab*(CT/beva)	20	• PS 0-1 : NP • Âge médian : 56,4 ans • PD-L1 ≥ 1 % : NP	7,77 (IC non indiqué)	0,5715 ($IC_{95\ \%}$: 0,3279-0,9962) *p = 0,0484*	HR non rapporté *p = 0,2378*
	Chimiothérapie* (CT)	38	• PS 0-1 : NP • Âge médian : 57,6 ans • PD-L1 ≥ 1 % : NP	5,40 (IC non indiqué)	-	-
POLISH [YANG2022] 2015-2021	Immunothérapie/ chimiothérapie** (IT/CT)	46	• PS 0-1 : NP • Âge médian : 55,4 ans • PD-L1 ≥ 1 % : 30,4 %***	5,20 ($IC_{95\ \%}$: 3,64-6,76)	0,77 ($IC_{95\ \%}$: 0,52-1,14) *p = 0,20*	-
	Chimiothérapie/ bevacizumab** (CT/beva)	81	• PS 0-1 : NP • Âge médian : 54,4 ans • PD-L1 ≥ 1 % : 14,8 %***	5,63 ($IC_{95\ \%}$: 4,84-6,43)	0,64 ($IC_{95\ \%}$: 0,0,46-0,88) *p = 0,006*	0,84 ($IC_{95\ \%}$: 0,56-1,25) *p = 0,37*
	Chimiothérapie** (CT)	83	• PS 0-1 : NP • Âge médian : 54,6 ans • PD-L1 ≥ 1 % : 9,6 %***	4,03 ($IC_{95\ \%}$: 2,70-5,37)	-	-

NP : non précisé.

** Schémas thérapeutiques non précisés.*

*** Schémas thérapeutiques les plus fréquents : anti-PD-1/sels de platine/pemetrexed dans le groupe IT/CT (97,8 %), sels de platine/pemetrexed/bevacizumab dans le groupe CT/beva (85,2 %) et sels de platine/pemetrexed dans le groupe CT (85,5 %).*

**** Part de patients dont le niveau d'expression de PD-L1 était inconnu : 58,7 % dans le groupe IT/CT, 59,3 % dans le groupe CT/beva, 77,1 % dans le groupe CT.*

3.3. Conclusions de la littérature

♦ Thérapies ciblées anti-HER2

- *ITK ANTI-HER2 EN MONOTHÉRAPIE :*

  Sur ce sujet, 2 essais cliniques non comparatifs de phase I/II ont été retrouvés et ont montré que :

  - Le **zongertinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 70 %, durée de réponse médiane de 15,2 mois), avec une médiane de survie sans progression de 14,4 mois et une médiane de survie globale non atteinte. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 19 % **(NP3)**.
  - Le **pyrotinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale (taux de réponse objective de 35,7 %, durée de réponse médiane de 6,4 mois), avec une médiane de survie sans progression de 7,3 mois et une médiane de survie globale de 14,3 mois[42]. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 19 % **(NP3)**.

• Immunothérapies

Dans une étude rétrospective, la population avec une mutation de HER2 présentait à 12 mois un taux de patients maintenus sous traitement de 1re ligne et un taux de patients n'ayant pas entamé de 2e ligne inférieurs aux taux observés dans la population sans addiction oncogénique, que le traitement de 1re ligne ait reposé sur un anti-PD-1 ou anti-PD-L1 administré en monothérapie ou en association à une chimiothérapie. En cas de monothérapie, la présence d'une mutation de HER2 était également associée à un temps médian passé sous traitement et à un délai médian avant le traitement de 2e ligne inférieurs à ceux observés en cas d'absence de mutation **(NP4)**.

• Tous schémas thérapeutiques

Dans deux études rétrospectives, l'association de doublets de chimiothérapie standard au bevacizumab semblait associée à une survie sans progression améliorée par rapport aux chimiothérapies administrées seules chez les patients présentant une mutation de HER2. Le bénéfice induit par les chimio-immunothérapies par rapport aux chimiothérapies était significatif dans une étude et non significatif dans l'autre **(NP4)**.

[42] Résultats issus de la cohorte de patients répondant aux critères d'inclusion de l'essai « ombrelle » de phase II ayant évalué le pyrotinib en 1re ligne de traitement [LIU2023].

Références bibliographiques

[GARASSINO2023] Garassino MC *et al.* Real-World Treatment Patterns and Outcomes of First-Line Immunotherapy Among Patients With Advanced Nonsquamous NSCLC Harboring BRAF, MET, or HER2 Alterations. JTO Clin Res Rep. 2023;4(10):100568.

[HEYMACH2026] Heymach JV *et al.* First-Line Zongertinib in Advanced HER2-Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2026:394(17):1675-84.

[LIU2023] Liu SYM *et al.* First-line pyrotinib in advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer: a patient-centric phase 2 trial. Nat Med. 2023;29:2079-86.

[MAZIERES2016] Mazières J *et al.* Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Ann Oncol. 2016;27(2):281-6.

[WANG2024] Wang L *et al.* A retrospective study of first-line therapy and subsequent pyrotinib treatment in advanced lung adenocarcinoma with HER2 mutations. Cancer Med. 2024;13(12):e7335.

[YANG2022] POLISH. Yang G *et al.* First-line immunotherapy or angiogenesis inhibitor plus chemotherapy for HER2-altered NSCLC: a retrospective real-world POLISH study. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:1-13.

4. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE FUSION NTRK

4.1. Sélection bibliographique

4.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2016 et le 1er juin 2026, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de la synthèse (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication]

Une seconde équation dédiée, ne reprenant que les termes spécifiques aux altérations KRAS, MET, HER2, NTRK et NRG1 a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « KRAS/MET/HER2/NTRK/NRG1 ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR immunotherap*[Title] OR ICI[Title] OR

ICIs[Title] OR "immune checkpoint inhibitor*"[Title] OR "immune checkpoint blockade*"[Title] OR anti-PD1[Title] OR anti-PD-L1[Title] OR anti-PD1/L1[Title] OR pembrolizumab[Title] OR atezolizumab[Title] OR cemiplimab[Title] OR chemoimmunotherapy[Title] OR chemo-immunotherapy[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title])

Une troisième équation dédiée aux fusions NTRK, non exhaustive aux cancers bronchiques, a également été construite dans l'objectif d'obtenir un plus grand nombre de résultats pour ce chapitre (équation « NTRK »)

(cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR NTRK[Title/Abstract] OR TRK[Title/Abstract] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title/Abstract]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2026/06/01[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title] OR BRCA[Title] OR RAS[Title] OR ESR1[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 4.1.3).

4.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologie concernée : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec fusion NTRK (effectif ≥ 20).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées et immunothérapies, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'une fusion NTRK, autres cancers bronchopulmonaires ;
- période : études antérieures à 2016, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des analyses intégrées ou à des méta-analyses plus récentes ;

- population : populations étudiées non naïves de traitement systémique, études avec un effectif inclus insuffisant (< 20 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

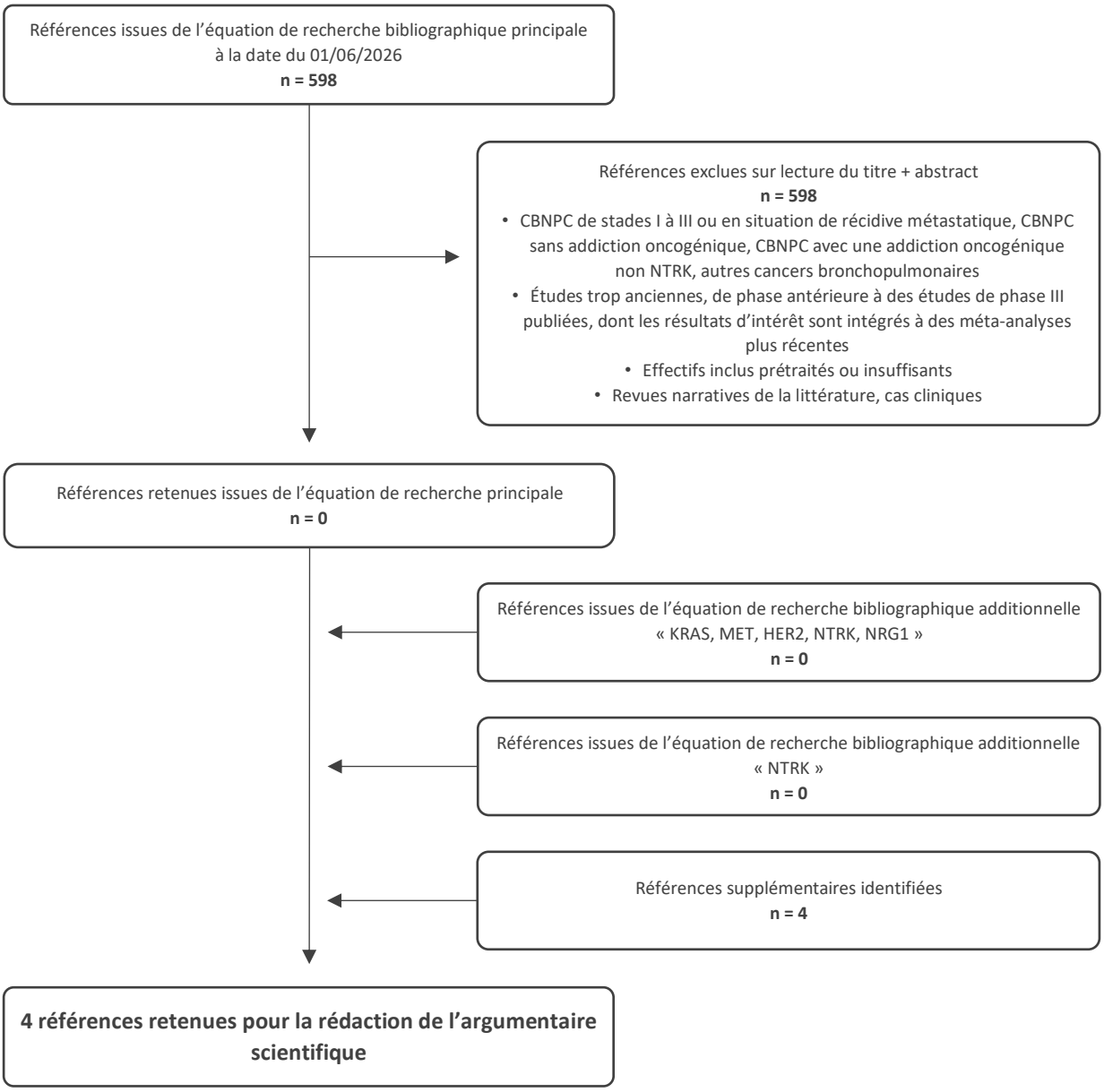
4.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 1er juin 2026.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 598 références, toutes exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Aucun article n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- L'équation « KRAS, MET, HER2, NTRK, NRG1 » a fait remonter 62 références, parmi lesquelles 49 ont été exclues car précédemment identifiées par l'équation principale et les 13 autres ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- L'équation « NTRK » a fait remonter 40 références, toutes exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Aucun article n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- Enfin, 4 références ont été intégrées à la sélection bibliographique, toutes issues des références bibliographiques de revues narratives de la littérature identifiées au cours de la recherche bibliographique.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 4 références. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de ces publications.

FIGURE 4. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 4 (NTRK).



4.2. Synthèse des données de la littérature

En raison de la rareté des fusions NTRK chez les patients atteints d'un cancer du poumon (0,23 % selon les chiffres repris par la HAS[43]), les données disponibles dans cette population sont limitées à des études non spécifiques à cette localisation et/ou non spécifiques à la 1re ligne de traitement à la date de publication de cette synthèse.

♦ Points-clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-TRK			
INHIBITEURS DE TRK DE 2E GÉNÉRATION EN MONOTHÉRAPIE			
TRIDENT-1 [BESSE2025]	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **repotrectinib.** • Population : patients présentant un CBNPC ou naïfs de traitement systémique.	27 (CBNPC) 18 (1re ligne)	NP3
INHIBITEURS DE TRK DE 1RE GÉNÉRATION EN MONOTHÉRAPIE			
[DRILON2022] NCT02576431 NAVIGATE	• Type d'étude : analyse intégrée de 3 essais cliniques de phase I/II non comparatifs. • Traitement(s) étudié(s) : **larotrectinib.** • Population : patients présentant un CBNPC.	20 (CBNPC)	NP3
[HONG2025] NCT02576431 SCOUT NAVIGATE	• Type d'étude : analyse intégrée de 3 essais cliniques non comparatifs de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **larotrectinib.** • Population : patients naïfs de traitement systémique.	101 (1re ligne)	NP3
[DEMETRI2022] ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2	• Type d'étude : analyse intégrée de 3 essais cliniques non comparatifs de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **entrectinib**. • Population : patients présentant un CBNPC ou naïfs de traitement systémique.	22 (CBNPC) 37 (1re ligne)	NP3

** Effectif de patients présentant une fusion NTRK dans l'étude*

♦ Thérapies ciblées anti-TRK

- *INHIBITEURS DE TRK DE 2E GÉNÉRATION EN MONOTHÉRAPIE*

Deux inhibiteurs de TRK de 2e génération ont été évalués chez des patients exprimant une fusion NTRK dans des essais « basket » de phase I/II non comparatifs.

L'essai pivot non comparatif de phase I/II **TRIDENT-1** avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du **repotrectinib** dans le traitement de plusieurs types de cancers de stade avancé, et notamment chez 144 patients présentant une tumeur solide avec une fusion NTRK. L'analyse principale d'efficacité de l'étude dans cette population a été conduite sur un effectif total de 120 patients, parmi lesquels 9 sujets avaient été

[43] HAS. Séquençage à haut débit ciblé d'un panel de gènes dans la prise en charge médicale du cancer du poumon. Mai 2024. Selon les données de Tan *et al.* 2022.

traités lors de la phase I et 111 sujets avaient été traités lors de la phase II. Ces derniers ont été divisés en deux cohortes : - la première cohorte regroupait les patients naïfs de traitement par ITK (n = 51, dont 18 naïfs de tout traitement systémique et 30 prétraités avec au moins une ligne de chimiothérapie) (cohorte « ITK naïve ») ; - la seconde cohorte regroupait les patients naïfs de traitement par chimiothérapie et prétraités par larotrectinib ou entrectinib en 1re ligne (n = 69) (cohorte « ITK prétraitée »). La dose administrée de repotrectinib, indiquée uniquement sur la part de patients traitée en phase II, était de 160 mg, 1 fois par jour pendant 14 jours, puis 2 fois par jour (chez 112 patients sur 135), jusqu'à survenue d'une progression, d'une toxicité inacceptable ou d'un retrait du consentement. La population étudiée dans la cohorte « ITK naïve » présentait un âge médian de 61 ans (bornes : 25-84) et était décrite en bon état général (PS 0-1). Les patients inclus présentaient majoritairement un cancer au stade métastatique (96 %), avec des métastases cérébrales au diagnostic dans 20 % des cas. À l'issue d'un suivi médian de 27,5 mois (bornes : 8,7-74,5), 29 patients sur 51 recevaient toujours le traitement par repotrectinib. Les résultats principaux de l'étude sont reportés dans le tableau 20. Le taux de réponse objective rapporté était de 59 % ($IC_{95\,\%}$: 44-72), avec 16 % de patients en réponse complète (n = 8), 43 % en réponse partielle (n = 22), 25 % en maladie stable (n = 13) et 10 % en progression (n = 5). La durée de réponse médiane n'était pas atteinte et la survie sans progression médiane était de 30,3 mois ($IC_{95\,\%}$: 9,0-NA). Dans le sous-groupe de patients naïfs de tout traitement systémique (n = 18), le taux de réponse objective était de 61 % ($IC_{95\,\%}$: 36-83), avec des médianes non atteintes pour la durée de réponse et pour la survie sans progression. Dans le sous-groupe de patients qui présentait un CBNPC (n = 27), le taux de réponse objective était de 63 % ($IC_{95\,\%}$: 42-81). Les résultats de survie globale étaient encore immatures au moment du cut-off et n'ont pas été rapportés. L'analyse de tolérance a été menée sur la totalité des 565 patients inclus dans TRIDENT-1 ayant reçu au moins une dose de repotrectinib[44]. Le taux de survenue d'effets indésirables de tous grades liés au traitement était de 95 %, les plus fréquemment retrouvés étant des vertiges (57 %), une dysgueusie (50 %) et une paresthésie (30 %). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement était de 29 %, les plus fréquemment retrouvés étant une anémie (4 %), des vertiges (3 %) et une augmentation de la créatine kinase (3 %) [BESSE2025] **(NP3)**.

TABLEAU 20. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR) et de survie sans progression (SSP) dans l'essai clinique ayant évalué le repotrectinib en 1re ligne de traitement chez des patients avec une fusion NTRK.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Effectif	Nb de patients	ORR (%)	DOR médiane (mois)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
TRIDENT-1 [BESSE2025]	Repotrectinib	Patients naïfs de traitement par ITK	51	79 ($IC_{95\,\%}$: 68-88)	NA ($IC_{95\,\%}$: NA-NA)	30,3 ($IC_{95\,\%}$: 9,0-NA)	Non rapportée
		Patients naïfs de tout traitement systémique	18	61 ($IC_{95\,\%}$: 36-83)	NA ($IC_{95\,\%}$: 12,9-NA)	NA ($IC_{95\,\%}$: 5,5-NA)	Non rapportée
		Patients avec un CBNPC	27	63 ($IC_{95\,\%}$: 42-81)	Non rapportée	Non rapportée	Non rapportée

Il est à noter que le **selitrectinib** a été évalué chez 31 patients présentant une tumeur solide avec une fusion NTRK dans un essai clinique de phase I, dont les résultats ne sont disponibles que sous forme d'abstract à la date de publication de cette synthèse.

[44] La population totale de l'étude TRIDENT-1 incluait, en plus des 144 patients présentant une fusion NTRK, 367 patients présentant un CBNPC avec un réarrangement de ROS1 et 54 patients présentant d'autres formes de cancers (notamment avec un réarrangement de ROS1 hors CBNPC, ou avec un réarrangement de ALK).

- *INHIBITEURS DE TRK DE 1RE GÉNÉRATION EN MONOTHÉRAPIE*

Deux inhibiteurs de TRK de 1re génération ont été évalués chez des patients exprimant une fusion NTRK dans des essais « basket » de phase I et/ou II non comparatifs.

Le **larotrectinib** a été évalué dans le traitement de patients atteints de cancer non résécable ou métastatique exprimant une fusion du gène NTRK dans trois essais cliniques mono-bras : une étude de phase I (patients ≥ 18 ans), l'essai de phase I/II **SCOUT** (patients ≤ 21 ans) et l'essai « basket » de phase II **NAVIGATE** (patients ≥ 12 ans). À l'exception de deux cas[45], le larotrectinib a été administré dans ces 3 essais à la dose de 100 mg, 2 fois par jour, chez les patients adultes et les patients pédiatriques avec une surface corporelle (BSA) ≥ 1 m² et à la dose de 100m/m², 2 fois par jour, chez les patients avec une BSA < 1 m². Ces 3 essais ont fait l'objet de plusieurs analyses intégrées ces dernières années, parmi lesquelles une a été spécifiquement conduite sur les effectifs de patients présentant un cancer bronchopulmonaire, toutes lignes de traitement confondues (Drilon *et al.* 2022), et une autre était spécifique à la 1re ligne de traitement et menée sur plusieurs localisations de cancer (Hong *et al.* 2025). Leurs résultats principaux sont reportés dans le tableau 21.

L'analyse intégrée de Drilon *et al*. 2022 a été menée sur les 20 patients atteints de cancer bronchopulmonaire identifiés dans l'essai de phase I et dans l'essai NAVIGATE. Leur âge médian était de 48,5 ans (bornes : 25,0-76,0), avec un PS 0-1 dans la majorité des cas (n = 18). L'ensemble de l'effectif présentait des adénocarcinomes pulmonaires, à l'exception d'un individu avec un carcinome neuroendocrine. Au total, seul un sujet était naïf de traitement systémique, avec respectivement 6, 3 et 10 patients ayant reçu 1, 2 et ≥ 3 précédentes lignes de traitement (bornes : 0-6). Au moment du *cut-off*, 11 patients recevaient toujours le larotrectinib. Le taux de réponse objective rapporté chez les 15 patients évaluables pour la réponse tumorale était de 73 % ($IC_{95\,\%}$: 45-92), avec un patient en réponse complète, 10 en réponse partielle, 3 en maladie stable et 1 en progression. La durée de réponse médiane était de 33,9 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,6-33,9). Les résultats de survie sans progression rapportent une médiane de 35,4 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,3-35,4), avec des taux à 12 mois et à 24 mois de 65 % et 55 % respectivement (IC non indiqués). À l'issue d'un suivi médian de 16,2 mois, la médiane de survie globale était de 40,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 17,2-NA), avec des taux de survie à 12 mois et à 24 mois de 86 % et 75 % (IC non indiqués). Le sous-groupe de patients avec des métastases du système nerveux central (n = 8) présentait un taux de réponse objective de 63 % ($IC_{95\,\%}$: 25-91). L'analyse de tolérance fait état d'une incidence d'effets indésirables de tous grades liés au traitement chez 16 patients, les plus fréquents (≥ 15 %) étant une myalgie (n = 6), des vertiges (n = 4), une augmentation des ALAT (n = 4), une constipation (n = 3), des nausées (n = 3) et une augmentation des ASAT (n = 3). Deux patients (10 %) ont présenté des toxicités de grade ≥ 3 liées au traitement (hypersensibilité, prise de poids et myalgie) [DRILON2022] **(NP3)**.

L'analyse intégrée de Hong *et al*. 2025 a inclus un effectif total de 101 patients naïfs de traitement systémique issus des trois essais cliniques qui ont évalué le larotrectinib (5 issus de la phase I, 42 issus de SCOUT et 54 issus de NAVIGATE). Ces derniers présentaient un âge médian de 37 ans (bornes : 0-90), avec 59 % de sujets adultes, et étaient majoritairement décrits en bon état général (94 % de PS 0-1). Près de deux-tiers des sujets présentaient une maladie au stade métastatique (61 %), avec des métastases cérébrales dans seulement 4 % des cas. L'analyse regroupait 14 différentes localisations cancéreuses et n'incluait qu'un sujet adulte avec un cancer bronchopulmonaire[46]. Au moment du *cut-off*, 47 % de l'effectif recevaient toujours le traitement par larotrectinib. Le taux de réponse objective était de 77 % ($IC_{95\,\%}$: 68-85), avec 47 % de réponses complètes, 30 % de réponses partielles, 11 % de maladies stables et 9 % de progression (3 patients n'étaient pas évaluables pour la réponse). La durée de réponse médiane était de 59 mois ($IC_{95\,\%}$: 33-NA). La médiane de survie sans progression était de 61 mois ($IC_{95\,\%}$: 33-NA), tandis que la médiane de survie globale était non atteinte, avec un taux de survie à 5 ans de 76 % ($IC_{95\,\%}$: 65-86). Chez les sujets adultes (n = 59), le taux de réponse objective était de 68 % ($IC_{95\,\%}$: 54-79), la durée de réponse médiane était de 59 mois ($IC_{95\,\%}$: 59-NA), la survie sans progression médiane était de 61 mois ($IC_{95\,\%}$: 15-NA) et le taux de survie globale à 5 ans était de 67 % ($IC_{95\,\%}$: 53-82). Au total, 88 %

[45] Durant la phase d'escalade de dose dans l'essai clinique de phase I, le larotrectinib a été administré à la dose de 150 mg, 2 fois par jour, chez un sujet adulte et à la dose de 125-150 mg/m², 2 fois/jour, chez un sujet pédiatrique.

[46] L'effectif incluait 30 % de sarcomes des tissus mous (hors fibrosarcomes infantiles), 18 % de fibrosarcomes infantiles, 18 % de carcinomes des glandes salivaires, 17 % de carcinomes thyroïdiens, 4 % de carcinomes du sein, 4 % de carcinomes du côlon, 2 % de carcinomes du col de l'utérus, 2 % néphromes mésoblastiques congénitaux et des cas indépendants (1 %) de sarcome osseux, de cholangiocarcinome, de cancer du conduit auditif externe, de cancer gastrique, de lipofibromatose et de carcinome bronchopulmonaire.

des patients ont présenté un effet indésirable lié au traitement, avec 36 % de cas de grades 3-4. Les plus fréquemment rapportés (≥ 15 %) étaient l'augmentation des ALAT (39 %), l'augmentation des ASAT (33 %), les nausées (21 %), la prise de poids (20 %), les vertiges (21 %), la constipation (19 %), la fatigue (16 %) et la myalgie (16 %) [HONG2025] **(NP3)**.

TABLEAU 21. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans les analyses intégrées des essais cliniques ayant évalué le larotrectinib en 1re ligne de traitement chez des patients avec une fusion NTRK.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	N cancers poumon	N 1re ligne	ORR (%)	DOR médiane (mois)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Analyse intégrée NAVIGATE + phase I [DRILON2022]	Larotrectinib	20*	1	73 ($IC_{95\ \%}$: 45-92)	33,9 ($IC_{95\ \%}$: 5,6-33,9)	35,4 ($IC_{95\ \%}$: 5,3-35,4)	40,7 ($IC_{95\ \%}$: 17,2-NA)
Analyse intégrée NAVIGATE + SCOUT + phase I [HONG2025]	Larotrectinib	1	101*	77 ($IC_{95\ \%}$: 68-85)	59 ($IC_{95\ \%}$: 33-NA)	61 ($IC_{95\ \%}$: 33-NA)	Non rapportée
		1	59**	68 ($IC_{95\ \%}$: 54-79)	59 ($IC_{95\ \%}$: 59-NA)	61 ($IC_{95\ \%}$: 15-NA)	Non rapportée

** Effectif total de l'analyse.*
*** Effectif de patients adultes (≥ 18 ans).*

L'entrectinib a également été évalué dans deux études de phase I (**ALKA-372-001**[47] et **STARTRK-1**[48]) et une étude « basket » pivot de phase II (**STARTRK-2**[49]), toutes non comparatives, dont les résultats ont été regroupés dans une analyse intégrée. Dans les derniers résultats publiés, l'analyse principale d'efficacité a été conduite sur un effectif de 121 patients adultes présentant des tumeurs solides de stade avancé ou métastatique avec une fusion NTRK. Ces derniers présentaient un âge médian de 57,0 ans (bornes : 21-88), avec un PS 0-1 dans 90,9 % des cas. Seulement 30,6 % de l'effectif était naïf de traitement systémique (n = 37), avec respectivement 28,9 %, 21,5 %, 9,9 % et 9,1 % des patients ayant reçu préalablement 1 ligne, 2 lignes, 3 lignes et ≥ 4 lignes de traitement[50]. Environ 1 patient sur 6 inclus dans l'analyse était atteint de CBNPC (n = 22, 18,2 %), avec 13 sujets présentant des métastases cérébrales (59,1 %) et une part non précisée de sujets traités en 1re ligne. À l'issue d'un suivi médian de 25,8 mois (bornes : 0,0-48,8), la durée médiane de traitement par entrectinib était de 11,0 mois (EI : 4,6-23,0). Les résultats d'efficacité mesurés dans l'ensemble de la population de l'analyse sont rapportés dans le tableau 22. Les résultats mesurés dans le sous-groupe de patients présentant un CBNPC font état d'un taux de réponse objective de 63,6 % ($IC_{95\ \%}$: 40,7-82,8), d'une durée de réponse médiane de 19,9 mois ($IC_{95\ \%}$: 10,4-29,4), d'une survie sans progression médiane de 14,9 mois ($IC_{95\ \%}$: 6,5-30,4) et d'une survie globale médiane non atteinte ($IC_{95\ \%}$: 20,8-NA). Dans l'analyse de tolérance menée sur l'effectif total avec une fusion NTRK (n = 121), 90,7 % des patients avaient rapporté un effet indésirable lié au traitement, avec 41,5 % de grade ≥ 3. Les toxicités liées au traitement les plus fréquentes, quel que soit leur grade, étaient la dysgueusie (35,2 %), la diarrhée (31,1 %), la fatigue (27,5 %) et la prise de poids (27,5 %, dont 8,3 % de grade ≥ 3) [DEMETRI2022] **(NP3)**.

[47] ALKA-372-001 est une étude mono-bras de phase I italienne (2 centres) avec escalade de dose (administration à jeun) dont l'objectif principal était de déterminer la toxicité dose-limitante au cycle 1 et la dose maximale tolérée de l'entrectinib chez des patients adultes présentant une tumeur solide avancée ou métastatique avec des altérations ROS1, ALK ou NTRK (1 patient avec une fusion NTRK à la date de l'analyse).

[48] STARTRK-1 est une étude mono-bras de phase I internationale (10 centres) avec escalade de dose (administration pendant le repas) et cohorte d'expansion, dont l'objectif principal était de déterminer la toxicité dose-limitante au cycle 1, la dose maximale tolérée et la dose recommandée pour la phase II de l'entrectinib chez des patients adultes présentant une tumeur solide avancée ou métastatique avec des altérations ROS1, ALK ou NTRK (2 patients avec une fusion NTRK à la date de l'analyse).

[49] STARTRK-2 est une étude mono-bras de phase II internationale (150 centres) dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective chez des patients adultes traités par entrectinib et présentant une tumeur solide avancée ou métastatique avec des altérations ROS1, ALK ou NTRK (118 patients avec une fusion NTRK à la date de l'analyse).

[50] Les traitements systémiques précédemment administrés étaient une chimiothérapie (72,7 %), une thérapie ciblée (19,8 %), une hormonothérapie (8,3 %) et/ou une immunothérapie (10,7 %).

TABLEAU 22. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) dans l'analyse intégrée des essais cliniques ayant évalué l'entrectinib en 1re ligne de traitement chez des patients avec une fusion NTRK.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Effectif	N 1re ligne	ORR (%)	DOR médiane (mois)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
Analyse intégrée ALKA-372-001 + STARTRK-1 + STARTRK-2 [DEMETRI 2022]	Entrectinib	Total	121	61,2 ($IC_{95\ \%}$: 51,9-69,9)	20,0 ($IC_{95\ \%}$: 13,0-38,2)	13,8 ($IC_{95\ \%}$: 10,1-19,9)	33,8 ($IC_{95\ \%}$: 23,4-46,4)
		Patients avec un CBNPC	22	63,6 ($IC_{95\ \%}$: 40,7-82,8)	19,9 ($IC_{95\ \%}$: 10,4-29,4)	14,9 ($IC_{95\ \%}$: 6,5-30,4)	NA ($IC_{95\ \%}$: 20,8-NA)

4.3. Conclusions de la littérature

RAPPELS

- En raison de la rareté des fusions NTRK dans les cancers bronchopulmonaires, il est à souligner qu'aucune étude dédiée à la fois à cette localisation et à la 1re ligne de traitement n'a été retrouvée à la date de publication de cette synthèse.
- Les effectifs de patients présentant un cancer bronchopulmonaire dans les études identifiées sont très limités (< 30 patients).
- Une vigilance doit être apportée à l'interprétation des résultats présentés dans ces conclusions.

♦ Thérapies ciblées anti-TRK

- *INHIBITEURS DE TRK DE 2E GÉNÉRATION EN MONOTHÉRAPIE :*

  Sur ce sujet, un essai non comparatif de phase I/II a été retrouvé et a montré que le **repotrectinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale chez les patients présentant un CBNPC et naïfs de traitement par entrectinib ou larotrectinib (taux de réponse objective de 63 %). Les patients traités en 1re ligne, toutes localisations de cancer confondues, présentent un taux de réponse objective de 61 %, avec une durée de réponse et une survie sans progression médianes non atteintes. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 29 % **(NP3)**.

- *INHIBITEURS DE TRK DE 1RE GÉNÉRATION EN MONOTHÉRAPIE :*

  Sur ce sujet, 3 essais de phase I, 1 essai de phase I/II et 2 essais « basket » de phase II non comparatifs ont été retrouvés et ont montré que :

  - Le **larotrectinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale chez les patients présentant un cancer bronchopulmonaire ayant reçu au moins une précédente ligne de traitement systémique (taux de réponse objective de 73 %, durée de réponse médiane de 33,9 mois), avec une médiane de survie sans progression de 35,4 mois et une médiane de survie globale de 40,7 mois. Les patients adultes traités en 1re ligne, toutes localisations de cancer confondues, présentent un taux de réponse objective de 68 % et une médiane de survie sans progression de 61 mois (la médiane de survie globale n'était pas atteinte dans cette population). Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement dans ces deux populations est de 36 % **(NP3)**.
  - L'**entrectinib** présente une activité systémique sur la réponse tumorale chez les patients présentant un cancer bronchopulmonaire[51] (taux de réponse objective de 63,6 %, durée de réponse médiane de 19,9 mois), avec une médiane de survie sans progression de 14,9 mois. La médiane de survie globale n'était pas atteinte. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement dans ces deux populations est de 41,5 % **(NP3)**.

[51] La part de patients naïfs de traitement systémique dans cet effectif n'était pas connue.

Références bibliographiques

[BESSE2025] Besse B *et al.* Repotrectinib in NTRK fusion–positive advanced solid tumors: a phase 1/2 trial. Nature. 2025;32:682-9.

[DEMETRI2022] Demetri GD *et al*. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res;2022;28(7).

[DRILON2022] Drilon A *et al.* Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. JCO Precis Oncol. 2022:6:e2100418.

[HONG2025] Hong DS *et al.* Efficacy and safety of larotrectinib as first-line treatment for patients with TRK fusion cancer. ESMO Open. 2025;10(6):105110.

5. TRAITEMENT DES PATIENTS AVEC UNE FUSION NRG1

5.1. Sélection bibliographique

5.1.1. Équation de recherche bibliographique

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données PubMed®, sur la période comprise entre le 1er janvier 2016 et le 1er juin 2026, en sélectionnant les publications en langue anglaise et française.

La stratégie de recherche a comporté les items présentés dans l'équation ci-dessous, commune à l'ensemble de la synthèse (équation principale) :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR afatinib[Title] OR erlotinib[Title] OR géfitinib[Title] OR osimertinib[Title] OR dacomitinib[Title] OR lazertinib[Title] OR amivantamab[Title] OR bevacizumab[Title] OR ramucirumab[Title] OR alectinib[Title] OR brigatinib[Title] OR ceritinib[Title] OR crizotinib[Title] OR lorlatinib[Title] OR entrectinib[Title] OR repotrectinib[Title] OR dabrafenib[Title] OR trametinib[Title] OR encorafenib[Title] OR binimetinib[Title] OR selpercatinib[Title] OR pralsetinib[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication]

Une seconde équation dédiée, ne reprenant que les termes spécifiques aux altérations KRAS, MET, HER2, NTRK et NRG1 a également été construite afin d'optimiser l'exhaustivité des résultats de la recherche pour ce chapitre (équation « KRAS/MET/HER2/NTRK/NRG1 ») :

((cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (lung[Title] OR pulmonary[Title]) AND "non small cell"[Title] OR NSCLC[Title] OR "lung Neoplasms"[MeSH]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR immunotherap*[Title] OR ICI[Title] OR

ICIs[Title] OR "immune checkpoint inhibitor*"[Title] OR "immune checkpoint blockade*"[Title] OR anti-PD1[Title] OR anti-PD-L1[Title] OR anti-PD1/L1[Title] OR pembrolizumab[Title] OR atezolizumab[Title] OR cemiplimab[Title] OR chemoimmunotherapy[Title] OR chemo-immunotherapy[Title]) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2016/01/01:2026/06/01[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title])

Une troisième équation dédiée aux fusions NRG1, non exhaustive aux cancers bronchiques, a également été construite dans l'objectif d'obtenir un plus grand nombre de résultats pour ce chapitre (équation « NRG1 »)

(cancer*[Title] OR tumor*[Title] OR tumour*[Title] OR neoplas*[Title] OR malign*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR carcinoma*[Title]) AND (metasta*[Title] OR "stage IV"[Title] OR "stage 4"[Title] OR advanced[Title]) AND ("oncogenic addiction*"[Title] OR "oncogene addiction*"[Title] OR "oncogenic driver*"[Title] OR "oncogene-addicted"[Title] OR "molecular alteration*"[Title] OR muta*[Title] OR NRG1[Title] OR "neuregulin 1"[Title] OR neuregulin-1[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title] OR drug[Title] OR protocol*[Title] OR management[Title] OR "targeted therap*"[Title] OR "tyrosine kinase inhibitor*"[Title] OR TKI[Title] OR chemotherapy[Title] OR antineoplastic*[Title] OR anti-neoplastic*[Title] OR cytotoxic[Title] OR "antibody-drug conjugate*"[Title] OR ADC[Title] OR "monoclonal antibod*"[Title] OR) AND ("first line"[Title] OR initial[Title] OR untreated[Title] OR naive[Title]) AND (english[Language] OR french[Language]) AND 2015/01/01:2026/06/01[Date - Publication] NOT (EGFR[Title] OR "epidermal growth factor receptor"[Title] OR "EGF receptor"[Title] OR ALK[Title] OR "anaplastic lymphoma kinase"[Title] OR ROS1[Title] OR RET[Title] OR BRAF[Title] OR KRAS[Title] OR K-RAS[Title] OR HER2[Title] OR HER-2[Title] OR "human epidermal growth factor receptor-2"[Title] OR MET[Title] OR NTRK[Title] OR TRK[Title] OR "neurotrophic tyrosine receptor kinase"[Title] OR BRCA[Title] OR RAS[Title] OR ESR1[Title])

Des références complémentaires spécifiques à ce chapitre ont également été incluses dans la sélection (voir détails en rubrique 5.1.3).

5.1.2. Critères de sélection des études

Population et pathologie concernée : patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade IV au moment du diagnostic, avec fusion NRG1 (effectif ≥ 20).

Types de traitements concernés : traitements systémiques (notamment thérapies ciblées et immunothérapies, en monothérapie ou en association).

Types d'études retenues : essais randomisés contrôlés, études prospectives ou rétrospectives, méta-analyses, revues systématiques de la littérature.

Critères de jugement retenus : survie globale, survie sans progression, taux de réponse, qualité de vie, facteurs pronostiques, facteurs prédictifs.

Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- pathologies non retenues : CBNPC de stades I à III ou en situation de récidive métastatique exclusivement, CBNPC sans addiction oncogénique, CBNPC avec une addiction oncogénique autre qu'une fusion NRG1, autres cancers bronchopulmonaires ;
- période : études antérieures à 2016, essais cliniques de phase I et II antérieurs à des essais de phase III inclus dans la synthèse, études dont les résultats d'intérêt sont intégrés à des analyses intégrées ou à des méta-analyses plus récentes ;

- population : populations étudiées non naïves de traitement systémique, études avec un effectif inclus insuffisant (< 20 patients) ;
- types d'études : revues narratives de la littérature, revues de cas cliniques.

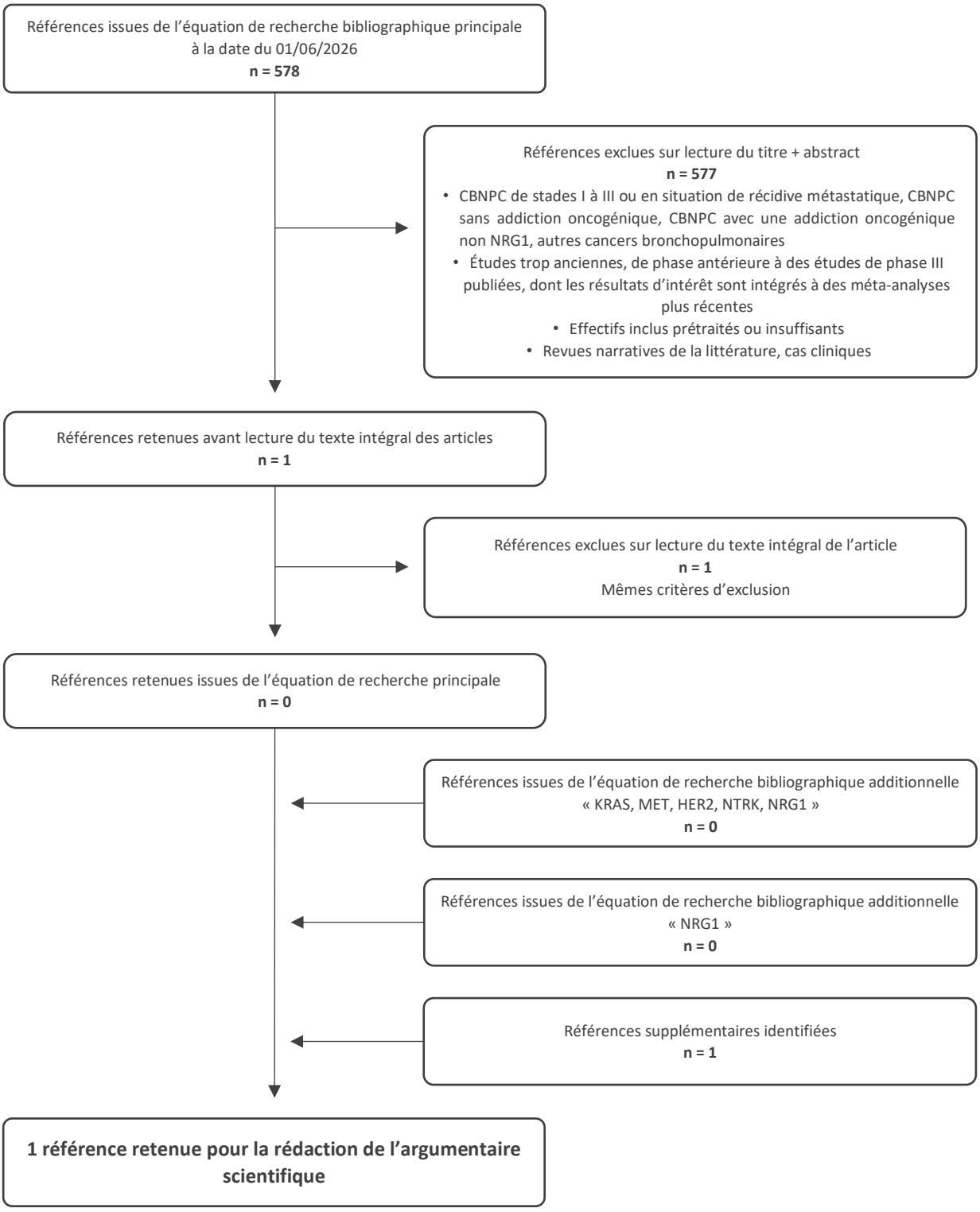
5.1.3. Résultats de la recherche bibliographique

La consultation de la base de données PubMed® a été réalisée le 1er juin 2026.

- L'équation de recherche principale a fait remonter 598 références, parmi lesquelles 597 ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Par la suite, 1 références a été exclue après lecture du texte intégral et sur la base des mêmes critères. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- L'équation « KRAS, MET, HER2, NTRK, NRG1 » a fait remonter 62 références, parmi lesquelles 49 ont été exclues car précédemment identifiées par l'équation principale et les 13 autres ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Aucun article supplémentaire n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- L'équation « NRG1 » a fait remonter 36 références, toutes exclues sur la base des critères présentés ci-dessus à partir des informations contenues dans leur résumé. Aucun article n'a donc été inclus dans la sélection bibliographique sur la base de cette recherche.
- Enfin, 1 référence issue des références bibliographiques de revues narratives de la littérature identifiées au cours de la recherche bibliographique a été intégrée à la sélection bibliographique.

Le processus de recherche et de sélection bibliographique a permis de retenir au final 1 référence. L'argumentaire scientifique a été rédigé sur la base de cette publication.

FIGURE 5. Diagramme de flux de sélection des études pour le chapitre 5 (NRG1).



5.2. Synthèse des données de la littérature

En raison de la rareté des fusions NRG1 chez les patients atteints d'un cancer du poumon, les données disponibles dans cette population sont limitées à des études non spécifiques à cette localisation et à la 1re ligne de traitement à la date de publication de cette synthèse.

♦ Points-clés et niveaux de preuve des études sélectionnées

PUBLICATIONS	DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	NB DE PATIENTS*	NIVEAUX DE PREUVE
Thérapies ciblées anti-TRK			
INHIBITEURS DE TRK DE 2E GÉNÉRATION EN MONOTHÉRAPIE			
[SCHRAM2025] ENRGY	• Type d'étude : essai clinique non comparatif de phase I/II. • Traitement(s) étudié(s) : **zenocutuzumab.**	94 (CBNPC) 12 (1re ligne)	NP3

** Effectif de patients présentant une fusion NRG1 dans l'étude*

♦ Thérapies ciblées anti-NRG1

- *ANTICORPS BISPÉCIFIQUES*

Un essai clinique a évalué un anticorps bispécifique administré en monothérapie chez des patients présentant un CBNPC métastatique avec une fusion NRG1. Ses résultats principaux sont reportés dans le tableau 23.

L'essai international de phase II **eNRGy** avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du **zenocutuzumab** dans le traitement de cancers de stade avancé avec une fusion NRG1. À cet effet, il a inclus une population totale de 204 patients représentant 12 différentes localisations cancéreuses. La population de l'étude incluse dans l'analyse d'efficacité était composée de 161 patients, majoritairement prétraités (n = 147), avec un âge médian de 62 ans (bornes : 21-88) et une majorité de scores ECOG 0 ou 1 (95 %). Le nombre médian de précédentes lignes administrées était de 2 (bornes : 0-10). Les patients présentant un CBNPC représentaient plus de la moitié de l'effectif (n = 94) et presque la totalité des patients naïfs de traitement systémique (n = 12/14)[52]. Le zenocutuzumab était administré à une dose de 750 mg, toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse, jusqu'à survenue d'une progression, de toxicité inacceptable ou de retrait du consentement. Au moment du *cut-off*, la durée médiane d'exposition au zenocutuzumab était de 5,5 mois (bornes : 0,1-42,3), avec 25 % de sujets toujours sous traitement. Les résultats de réponse tumorale rapportés selon l'investigateur chez les 93 patients présentant un CBNPC dont la maladie était mesurable étaient de 29 % ($IC_{95\,\%}$: 20-39), avec une durée de réponse médiane de 12,7 mois ($IC_{95\,\%}$: 7,4-20,4). La médiane de survie sans progression était de 6,8 mois ($IC_{95\,\%}$: 5,3-7,5). Le sous-groupe de patients présentant un CBNPC et traités en 1re ligne a présenté un taux de réponse objective de 33 % ($IC_{95\,\%}$: 10-65 ; n = 4/12), avec une durée de réponse médiane de 17,1 mois ($IC_{95\,\%}$: 3,7-NA). L'analyse de tolérance, conduite sur les 204 patients ayant reçu au moins une dose de zenocutuzumab, a rapporté une incidence d'effets indésirables liés au traitement de 66 %, tous grades confondus, avec 7 % d'effets de grades 3-4. Les toxicités imputées au zenocutuzumab les plus fréquemment rapportées (≥ 10 %) étaient la diarrhée (18 %), la fatigue (10 %) et la nausée (11 %) [SCHRAM2025] **(NP3)**.

[52] Les traitements les plus administrés chez les patients présentant un CBNPC avant leur inclusion dans l'essai étaient la chimiothérapie standard à base de sels de platine (76 %), l'immunothérapie (56 %) et l'afatinib (9 %).

TABLEAU 23. Résultats de réponse objective (ORR), de durée de réponse (DOR) et de survie sans progression (SSP) dans l'essai clinique ayant évalué un anticorps bispécifique en 1re ligne de traitement chez des patients avec une fusion NRG1.

Nom de l'étude	Schéma thérapeutique	Effectif	Nb de patients	ORR (%)	DOR médiane (mois)	SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
ENRGY [SCHRAM2025]	Zenocutuzumab	Tous les patients inclus dans l'étude	161	30 ($IC_{95\ \%}$: 23-37)	11,1 ($IC_{95\ \%}$: 7,4-12,9)	6,8 ($IC_{95\ \%}$: 5,5-9,1)	Non rapportée
		Patients avec un CBNPC	93	29 ($IC_{95\ \%}$: 20-39)	12,7 ($IC_{95\ \%}$: 7,4-20,4)	6,8 ($IC_{95\ \%}$: 5,3-7,5)	Non rapportée
		Patients avec un CBNPC et naïfs de traitement systémique	12	33 ($IC_{95\ \%}$: 10-65)	17,1 ($IC_{95\ \%}$: 3,7-NA)	Non rapportée	Non rapportée

5.3. Conclusions de la littérature

RAPPELS

- En raison de la rareté des fusions NRG1 dans les cancers bronchopulmonaires, il est à souligner qu'aucune étude dédiée à la fois à cette localisation et à la 1re ligne de traitement n'a été retrouvée à la date de publication de cette synthèse.
- Une vigilance doit être apportée à l'interprétation des résultats présentés dans ces conclusions.

♦ Thérapies ciblées anti-NRG1

- *ANTICORPS BISPÉCIFIQUES :*

  Sur ce sujet, un essai non comparatif de phase II a été retrouvé et a montré que le **zenocutuzumab** présente une activité systémique sur la réponse tumorale chez les patients présentant un CBNPC et naïfs de traitement systémique (taux de réponse objective de 33 %, durée de réponse médiane de 17,1 mois). Les patients avec un CBNPC, toutes lignes de traitement confondues, présentent un taux de réponse objective de 29 %, avec une durée de réponse médiane de 12,7 mois et une survie sans progression médiane de 6,8 mois. Le taux de survenue d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement est de 7 % **(NP3)**.

Références bibliographiques

[SCHRAM2025] Schram AM *et al.* Efficacy of Zenocutuzumab in NRG1 Fusion–Positive Cancer. N Engl J Med. 2025;392:566-76.

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie le coordinateur scientifique et les membres du groupe de travail pour leur participation à l'élaboration de cette synthèse de données.

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

Composition du groupe de travail

Pr GREILLIER Laurent, Pneumologue, AP-HM - Hôpital Nord, Marseille (coordinateur scientifique SPLF-GOLF)
Pr ALIFANO Marco, Chirurgien thoracique, AP-HP - Hôpital Cochin, Paris
Dr AUCLIN Édouard, Oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Pr AULIAC Jean-Bernard, Pneumologue, Centre Hospitalier Intercommunal (CHI) de Créteil
Dr AZOUZA Wakil, Pharmacien hospitalier, Hôpital Privé Arnault Tzanck, Mougins
Dr BASSE Clémence, Oncologue médicale, Institut Curie, Paris
Pr BLONS Hélène, Biologiste, AP-HP - Hôpital européen Georges Pompidou, Paris
Dr CORMIER Nicolas, Pharmacien hospitalier, Hôtel Dieu, CHU de Nantes
Pr COUDERC Anne-Laure, Gériatre, AP-HM - Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille
Dr DECROISETTE Chantal, Pneumologue, Centre Léon Bérard, Lyon
Pr GIRARD Nicolas, Pneumologue, Institut Curie, Paris
Dr LAVAUD Pernelle, Oncologue médicale, Gustave Roussy, Villejuif
Pr MASCAUX Céline, Oncologue médicale, Hôpital Civil, CHU de Strasbourg
Dr MERLE Patrick, Pneumologue, Hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand
Dr PARISI Claudia, Oncologue médicale, Centre Antoine Lacassagne, Nice
Dr PONS-TOSTIVINT Elvire, Oncologue médicale, Hôpital Nord Laennec, Nantes
Dr POUYPOUDAT Claudia, Oncologue radiothérapeute, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux
Pr THUREAU Sébastien, Oncologue radiothérapeute, Centre Henri Becquerel, Rouen
Pr VENISSAC Nicolas, Chirurgien thoracique, Institut Cœur-Poumon, CHU de Lille

Coordination du projet par l'Institut national du cancer

MATHIE Morgane, cheffe de projets au département Bonnes pratiques
DUPERRAY Marianne, directrice de la direction des Recommandations et du Médicament

ANNEXES

Annexe 1 : Classification TNM, 9e édition

Classification TNM, 9e édition (2024) :

T-TUMEUR PRIMITIVE		
TX	Tumeur dont la présence ne peut être affirmée, ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou dans le liquide de lavage bronchique sans que la lésion elle-même soit visible par imagerie ou bronchoscopie.	
T0	Pas de signe de tumeur primitive.	
Tis	Carcinome *in situ.*	
T1	**Tumeur ≤ 3 cm** dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans signe endoscopique d'infiltration en amont de la bronche lobaire (*ie* : pas dans la bronche principale).	
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement invasif.
	T1a	Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.
	T1b	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
	T1c	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension.
T2	**Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm** dans sa plus grande dimension OU tumeur présentant au moins une des caractéristiques suivantes : envahissement de la bronche principale quelle que soit la distance par rapport à la carène, mais sans atteinte de la carène ; envahissement de la plèvre viscérale ; association à un syndrome d'atélectasie ou à une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilaire impliquant une partie du poumon ou le poumon entier.	
	T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 4 cm dans sa plus grande dimension.
	T2b	Tumeur > 4 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
T3	**Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm** dans sa plus grande dimension OU tumeur avec extension directe aux structures adjacentes telles que la plèvre pariétale, la paroi thoracique (y compris les tumeurs de l'apex), le nerf phrénique, le péricarde pariétal OU tumeur associée à un ou plusieurs nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans le même lobe.	
T4	**Tumeur > 7 cm** dans sa plus grande dimension OU tumeur envahissant au moins l'un des sites suivants : diaphragme, médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène OU tumeur associée à un ou plusieurs nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un autre lobe du poumon.	

N-ADÉNOPATHIES RÉGIONALES		
NX	Absence des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux.	
N0	Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux.	
N1	Signes d'envahissement des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux et des ganglions intrapulmonaires y compris par une extension directe de la tumeur primitive.	
N2	Signes d'envahissement de ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaires.	
	N2a	**Envahissement d'une seule station N2.**
	N2b	**Envahissement de multiples stations N2.**
N3	Signes d'envahissement des ganglions médiastinaux, hilaires controlatéraux, des ganglions scaléniques homolatéraux ou controlatéraux ou sus-claviculaires.	

M-MÉTASTASES A DISTANCE			
M0	Pas de signe de métastase à distance.		
M1	Présence de métastase(s) à distance.		
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral ; présence de nodules tumoraux pleuraux ou péricardiques ; ou pleurésie ou épanchement péricardique malins.	
	M1b	Métastase unique dans un seul organe extra-thoracique.	
	M1c	Métastases multiples dans un seul ou plusieurs organes extra-thoraciques.	
		M1c1	**Métastases extra-thoraciques multiples dans un seul système d'organes.**
		M1c2	**Métastases extra-thoraciques multiples dans plusieurs systèmes d'organes.**

Les changements effectués par rapport à la 8e édition sont indiqués en souligné et gras.

Classification par stades (2024) :

Carcinome occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA-1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stade IA-2	T1b	N0	M0
Stade IA-3	T1c	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	**T1a-c**	**N1**	**M0**
	T2b	N0	M0
Stade IIB	**T1a-c**	**N2a**	**M0**
	T2a-b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	**T1a-c**	**N2b**	**M0**
	T2a-b	**N2a**	**M0**
	T3	N1	M0
	T3	**N2a**	**M0**
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stade IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	**N2b**	**M0**
	T2a-b	N3	M0
	T3	**N2b**	**M0**
	T4	**N2a-b**	**M0**

Stade IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stade IVA	N'importe quel T	N'importe quel N	M1a
	N'importe quel T	N'importe quel N	M1b
Stade IVB	N'importe quel T	N'importe quel N	M1c1-2

Les changements effectués par rapport à la 8e édition sont indiqués en souligné et gras.

Annexe 2 : Echelle d'indice de performance ECOG [53]

0	Patient pleinement actif, capable d'effectuer sans restriction l'ensemble de ses activités précédant la maladie.
1	Patient restreint dans les activités physiques soutenues, mais ambulatoire et capable d'effectuer des activités modérées ou sédentaires (par ex : travaux ménagers ou tâches administratives).
2	Patient incapable d'effectuer des activités d'ordre professionnel, mais ambulatoire et capable de réaliser ses soins personnels. Debout plus de 50 % de la journée.
3	Patient capable de réaliser ses soins personnels de manière limitée. Alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée.
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant assurer ses soins personnels. Complètement alité ou confiné au fauteuil.
5	Patient décédé.

[53] Oken MM *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-655.

TRAITEMENTS DE 1RE LIGNE DU CBNPC MÉTASTATIQUE
AVEC ADDICTION ONCOGÉNIQUE (KRAS, MET, HER2, NTRK, NRG1)

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés – Siren 185 512 777
Conception : INCa
Réalisation : INCa
ISBN : 978-2-38559-198-4
ISBN net : 978-2-38559-199-1

DÉPÔT LÉGAL JUILLET 2026

RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

Institut National du Cancer

Pour plus d'informations
cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

RECOCPNPCBIBLIO26

cancer.fr