

事例検討⑧ 資料

MET増幅

アカデミア・アセンブリ 全体会議 検討日
2024年8月22日 (木)

注意事項

- この資料は、アカデミア・アセンブリ全体会議における事例検討の際に提示されたものです（一部修正が加えられている場合があります）。
- 薬剤の使用に関しては、必ず最新の添付文書をご参照ください。本資料には本邦未承認の情報が含まれる場合がありますが、そのような使用を推奨するものではありません。
- 医学・薬学の知見は日々更新されるため、本資料の内容が最新の科学的根拠と一致しているとは限りません。必ず最新の研究やガイドラインを確認してください。
- 本資料の利用によって生じた損害や不利益について、アカデミア・アセンブリおよび資料作成者は一切の責任を負いかねます。
- 許可なく本資料を二次利用または配布することはご遠慮ください。
- 本資料の情報には、外部文献やガイドラインを参照したものが含まれています。詳細については、該当する出典をご確認ください。
- 本資料は一般的な情報提供を目的としたものであり、特定の患者への適用可否については、必ず専門家の判断を仰いでください。
- また、アカデミア・アセンブリにおいて実施したアンケート調査の結果は、特定の治療を推奨するものではありません。

アカデミア・アセンブリ事例検討 *MET*増幅

2024年8月22日

本日の内容

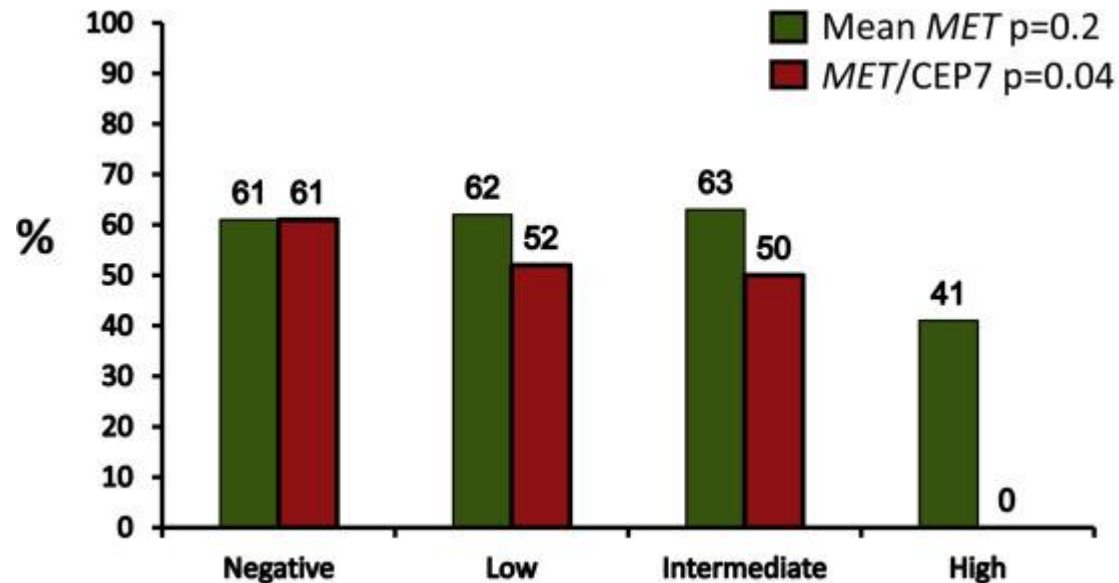
- *MET*増幅について
- チバンチニブ(未承認)
- クリゾチニブ
- カプマチニブ
- テポチニブ
- サボリチニブ(未承認)

(グマロンチニブ、アミバンタマブはデータなし)

(カボザンチニブ: *MET*増幅を伴うHCCで効いた症例報告あり)

- *EGFR*変異 + *MET*増幅

*MET*増幅は他のドライバーと併存することが多い



- *MET*増幅をFISHで判断
- 他のドライバーの併存割合
- J Thorac Oncol 2016;11:1293

*MET*コピー数: <5, 5-6, 6-7, >7

MET/CEP7: <1.8, 1.8-2.2, 2.2-5, >5

(CEP7: chromosome 7 centromere)

MET高度増幅は免疫染色3+と一致？

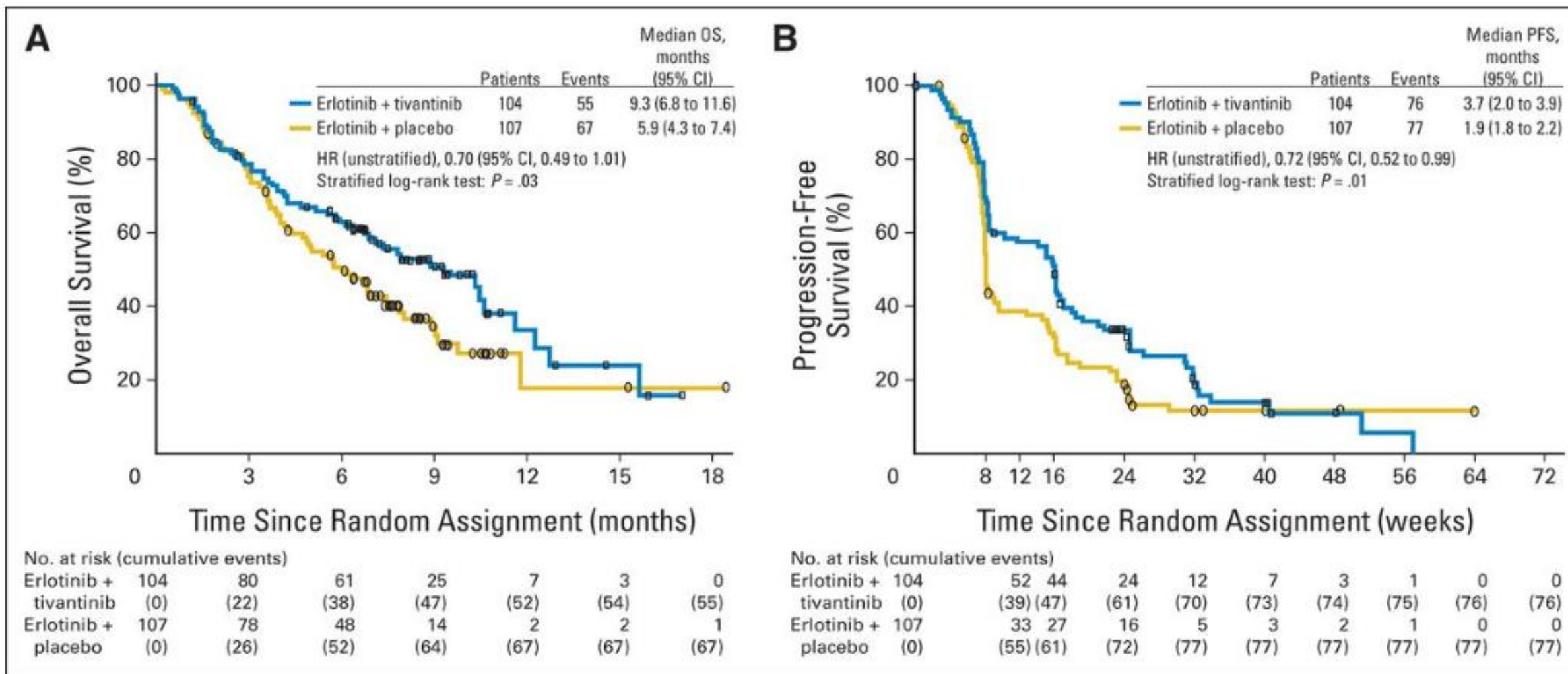
- MET増幅をFISHで判断
(コピー数、CEP7補正、細胞割合を考慮)
- SP44 anti-MET mono-Ab (Ventana)
- Clin Cancer Res 2015;21:907

Correlation of *MET* amplification status with MET protein expression

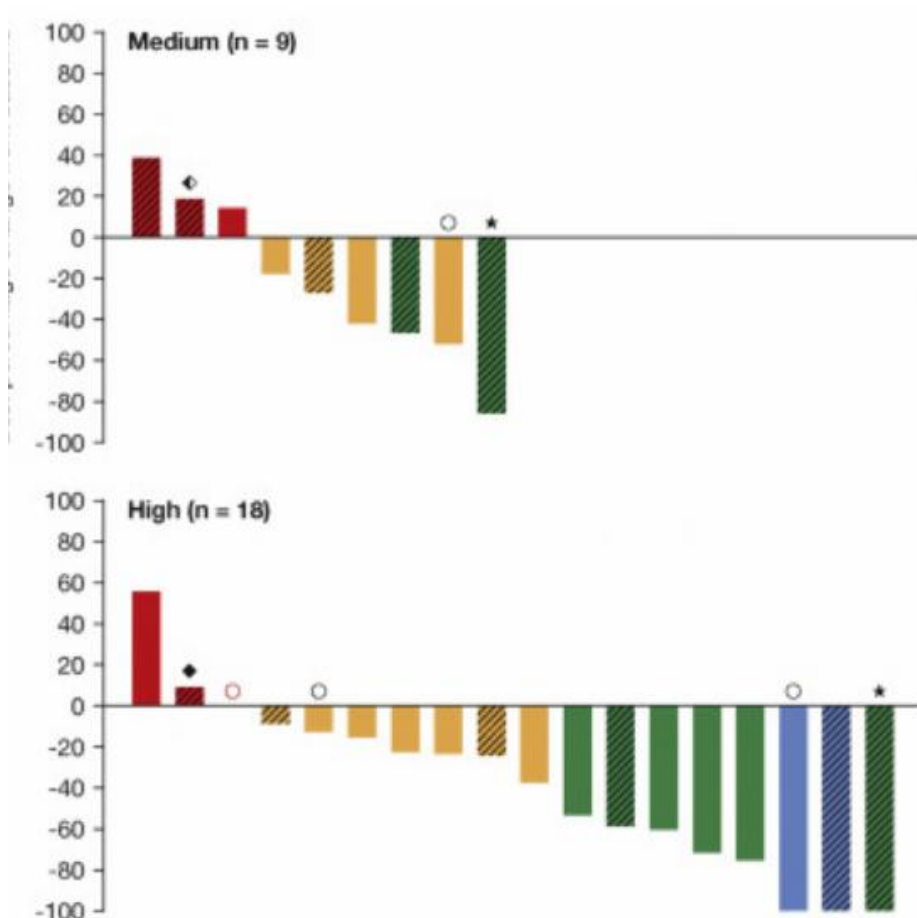
	FISH				
IHC	Negative	Low level	Intermediate level	High level	Total
0	10	0	1	0	11
1	35	0	1	0	36
2	10	2	1	1	14
3	0	0	0	4	4
Total	55	2	3	5	65

チバンチニブ

- 第3相試験のサブグループ解析(主解析はnegative)
- MET免染(SP44抗体)
- J Clin Oncol 2015;33:2667



クリゾチニブ



- PROFILE 1001試験のMETamp
- Medium: $2.2 < \text{MET/CEP7} < 4.0$
→ 9例中2例がPR(22%)
- High: $\text{MET/CEP7} \geq 4.0$
→ 18例中8例がPR以上(44%)
- J Thorac Oncol 2021;6:1017

食道癌／胃癌におけるクリゾチニブ

Esogastric adenocarcinoma screened
 $N = 570$

↓ 6%

MET amplified
 $N = 35$

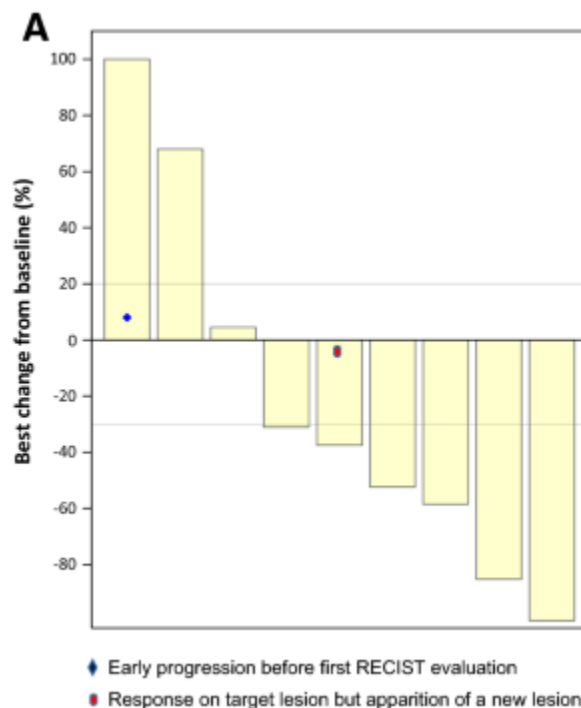
- 29/523 gastric
- 6/47 esophagus

↓ 31%

Enrolled in the trial
 $N=11$

2 patients included but
died before treatment

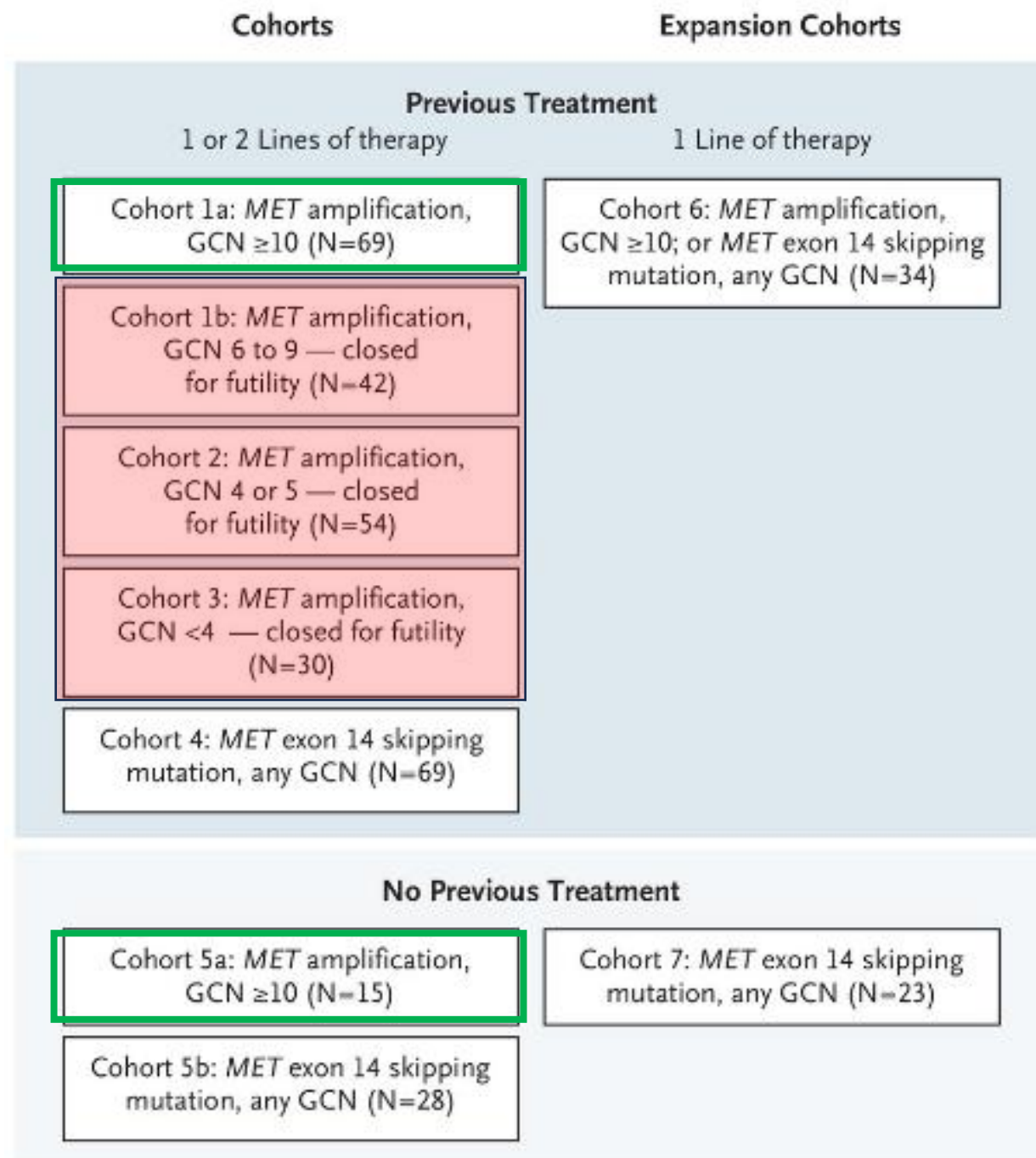
Analyzed for efficacy and safety
 $N = 9$



- 仏AcSé-Crizotinibプログラム
- FISHでコピー数6以上
- ORR 9例中3例、BOR 5例
- Targeted Oncol 2021;16:381

カプマチニブ

- GEOMETRY mono-1試験
- 第2相試験のMET増幅コホート
- METコピー数はFISHで判断
- N Engl J Med 2020;383:944



カプマチニブ

- Cohort 1a: 既治療
- Cohort 5a: 未治療

Best

NSCLC with *MET* Amplification

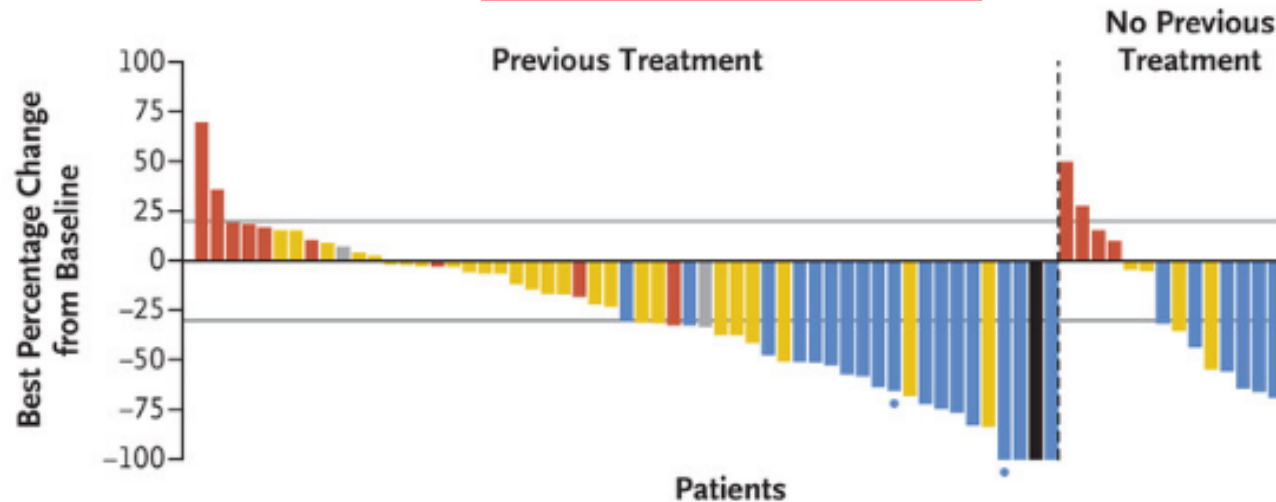
Cohort 1a (N=69)	Cohort 5a (N=15)	Cohort 1b (N=42)	Cohort 2 (N=54)	Cohort 3 (N=30)
1 (1)	0	0	0	0
19 (28)	6 (40)	5 (12)	5 (9)	2 (7)
28 (41)	4 (27)	17 (40)	20 (37)	14 (47)
1 (1)	0	1 (2)	0	0
12 (17)	4 (27)	15 (36)	21 (39)	6 (20)
8 (12)	1 (7)	4 (10)	8 (15)	8 (27)

Overall

20	6	5	5	2
29 (19–41)	40 (16–68)	12 (4–26)	9 (3–20)	7 (1–22)

カプマチニブ

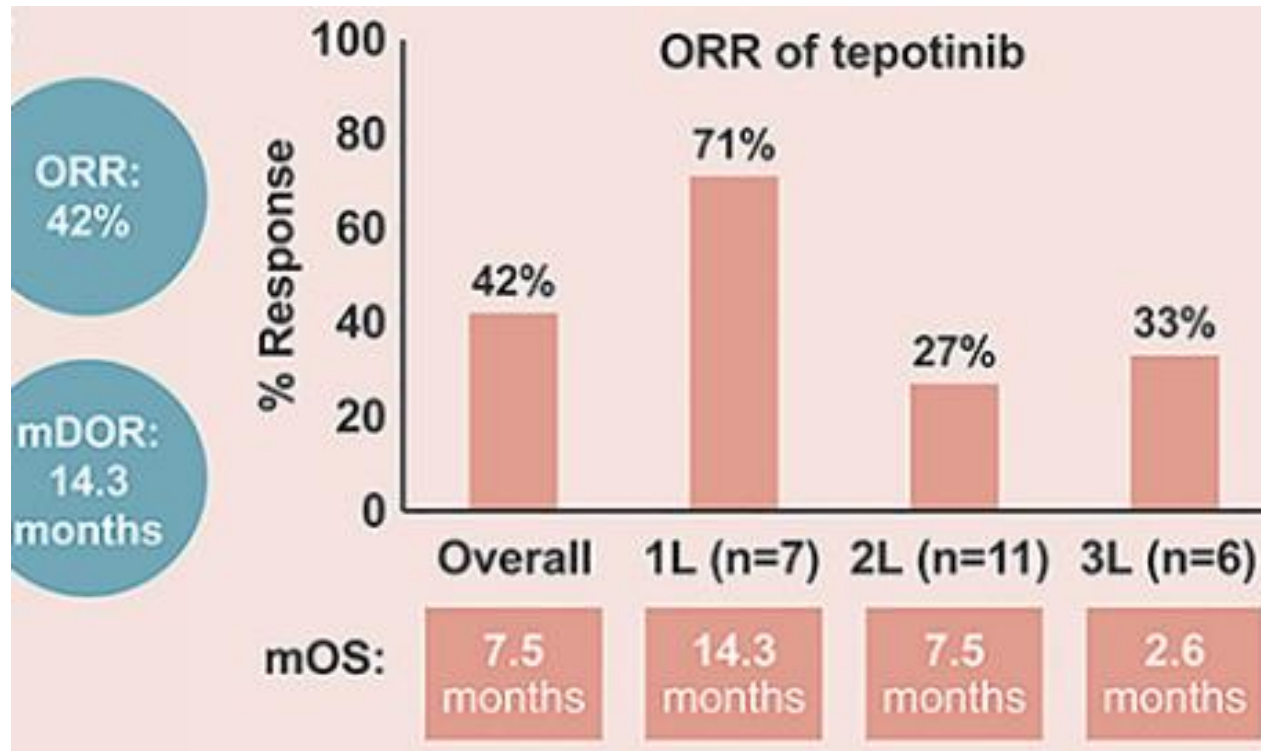
B Best Response to Capmatinib — MET Amplification with GCN ≥ 10



- Primary endpoint: ORR
既治療: 35% (95%CI >25%)
未治療: 55% (95%CI >35%)
- N Engl J Med 2020;383:944

MET増幅に対するカプマチニブはprimary endpointを満たさなかった

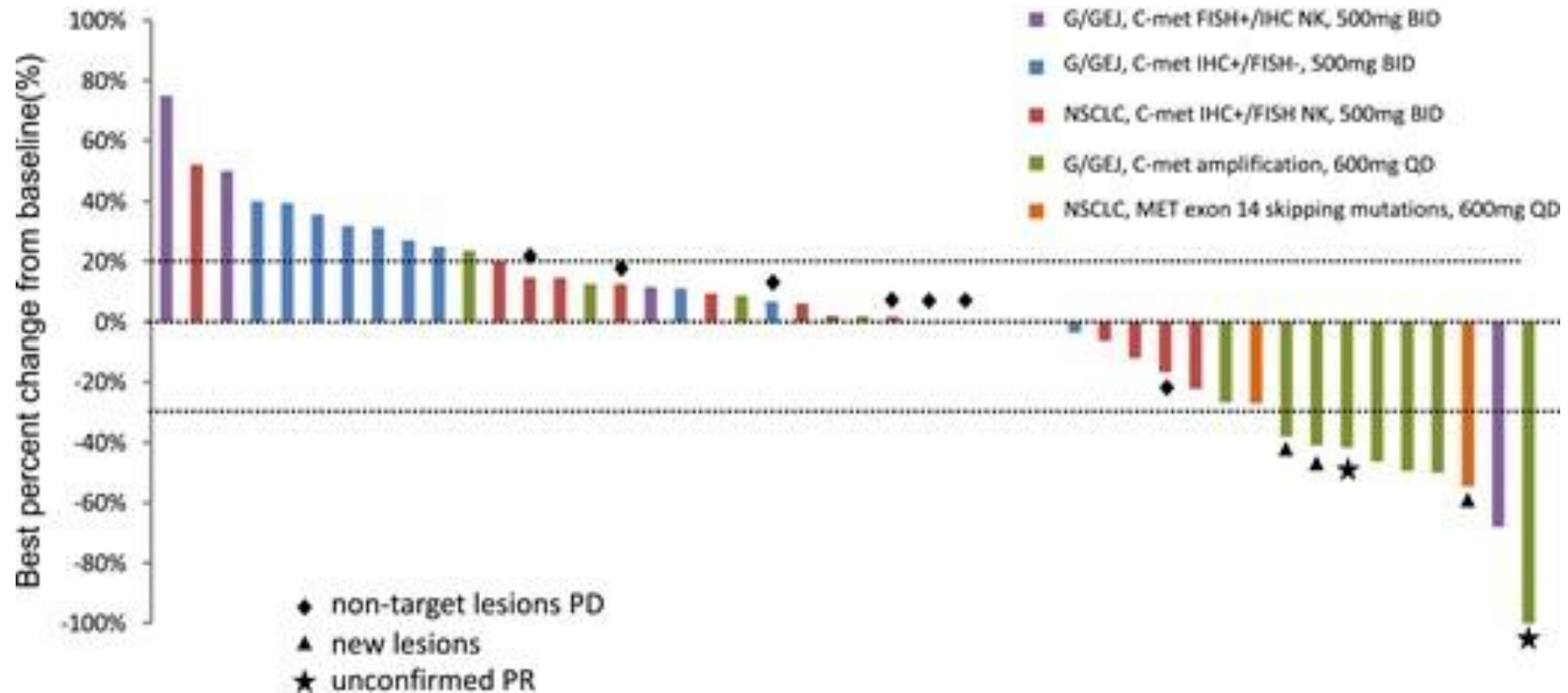
テポチニブ



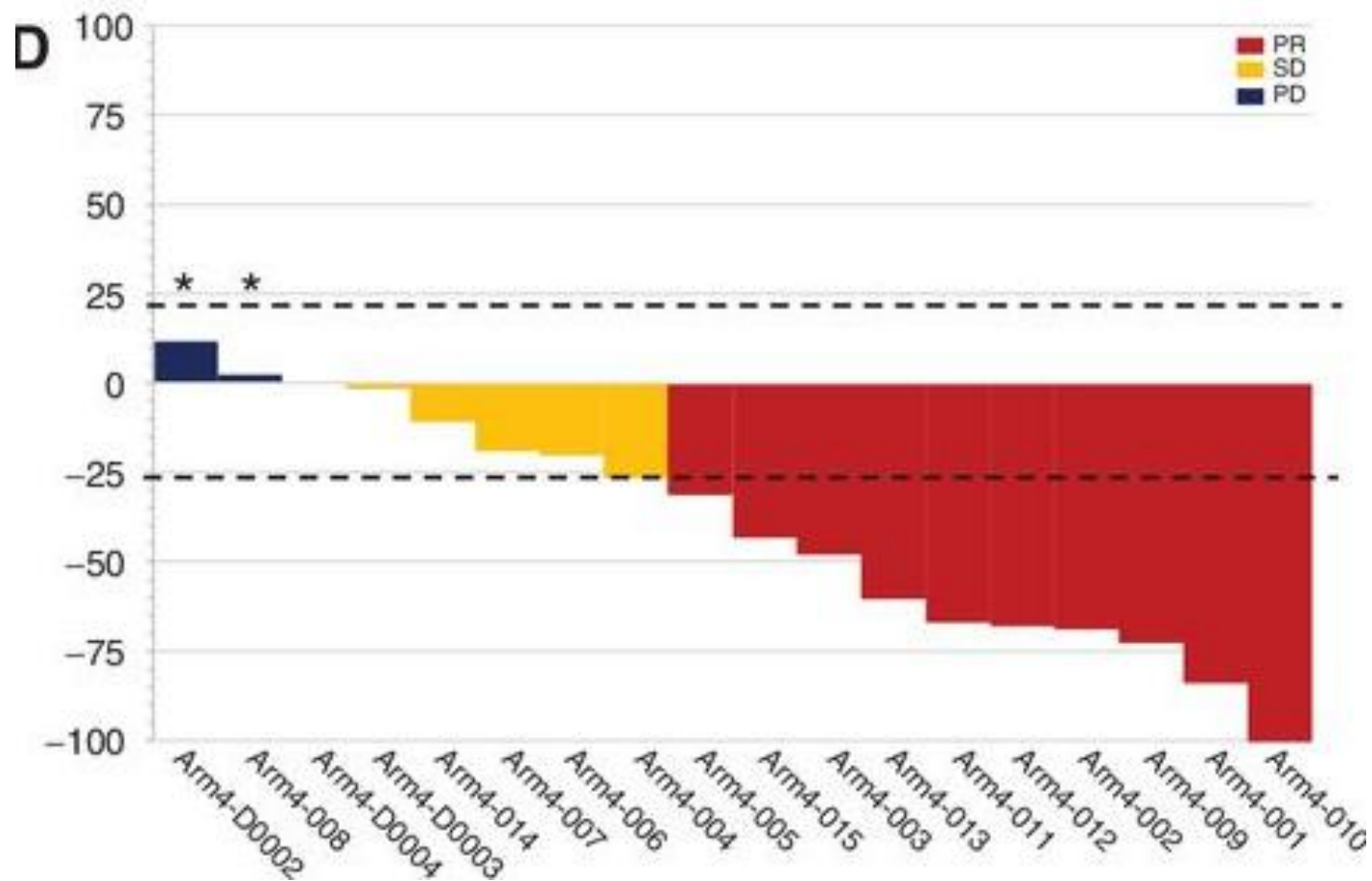
- Vision試験コホートB
- Guardant360でコピー数 ≥ 2.5
- 1st lineは7例中5例がPR以上
- Cell Rep Med 2023;4:101280

サボリチニブ

- 第1相試験(胃癌、肺癌)
- MET増幅はFISHで確認
- Responderのコピー数中央値13.2、Non-responder 14.7
- Oncologist 2022;27:342



サボリチニブ



- 韓国VIKTORY Umbrella Trial
- 300遺伝子のCGPパネル(AZ)とIHCで判断(詳細不明)
- ORR 10/20
- Cancer Discov 2019;9:1388

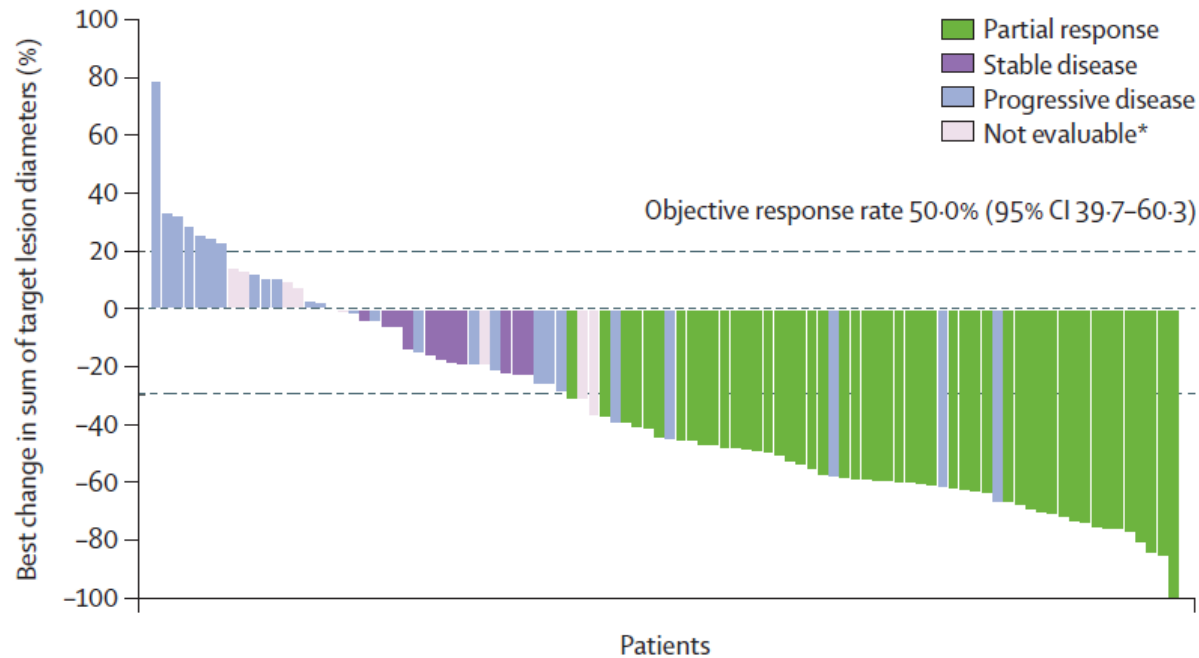
テリソツズマブ

- c-MET ADC Ph2
- Non-Sq NSCLC, EGFR WT
- IHC 3+が25-50%、 $\geq 50\%$
- primary endpoint: ORR
 $> 25\%$ ($95\%CI \geq 10\%$)
- J Clin Oncol (in press)

Table 2. Efficacy Summary in Patients With c-Met Protein–Overexpressing Nonsquamous *EGFR*-Wildtype NSCLC

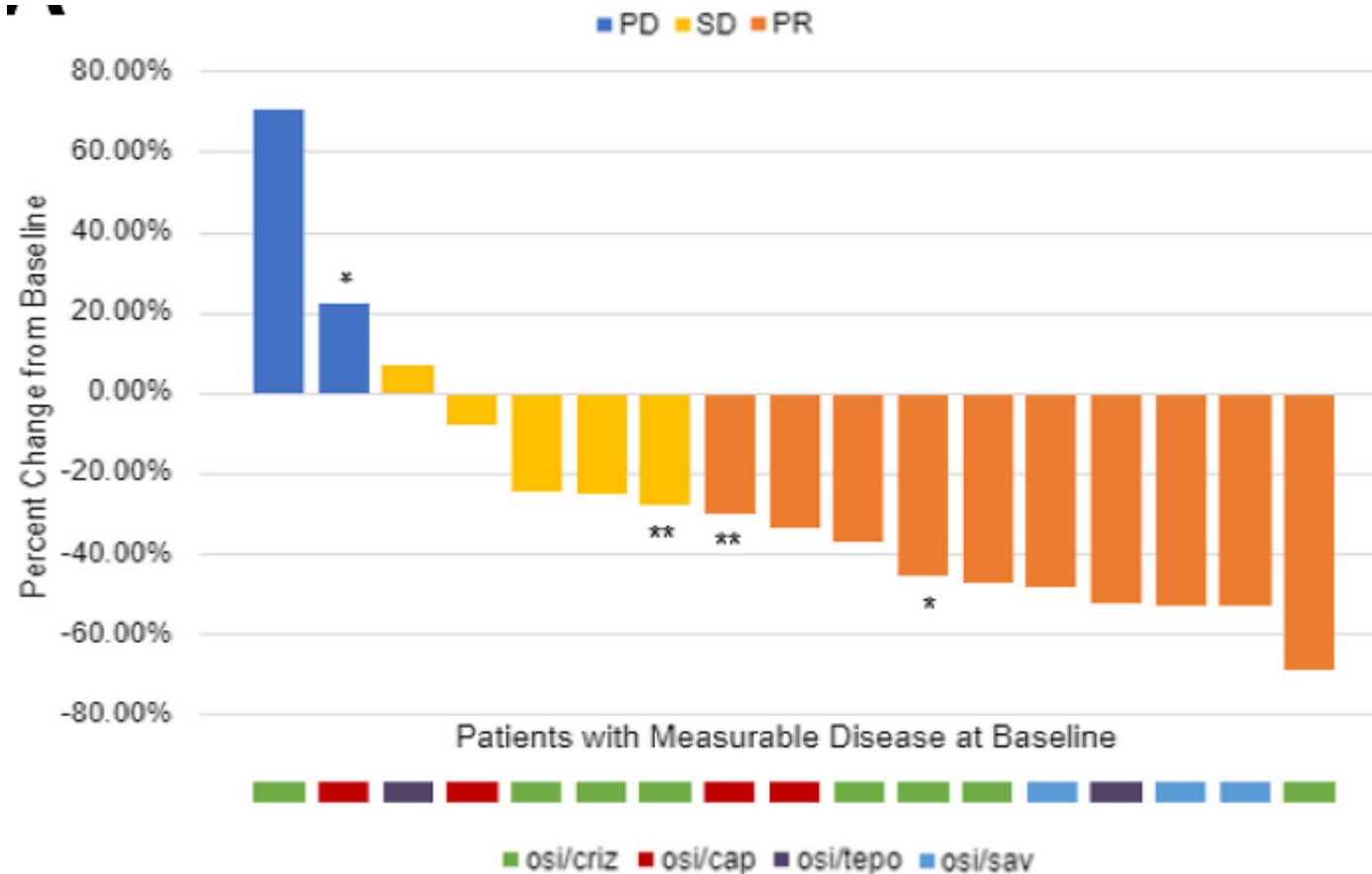
Outcome	c-Met High (n = 78)	c-Met Intermediate (n = 83)	c-Met OE Total (N = 161)
ORR, ^a % (95% CI)	34.6 (24.2 to 46.2)	22.9 (14.4 to 33.4)	28.6 (21.7 to 36.2)
DCR, ^a % (95% CI)	60.3 (48.5 to 71.2)	57.8 (46.5 to 68.6)	59.0 (51.0 to 66.7)
DOR, ^a months, median (95% CI)	9.0 (4.2 to 13.0)	7.2 (5.3 to 11.5)	8.3 (5.6 to 11.3)
DOR ≥ 6 months, ^a n/no. of responders (%)	17/27 (63.0)	9/19 (47.4)	26/46 (56.5)
PFS, ^a median, months (95% CI)	5.5 (4.1 to 8.3)	6.0 (4.5 to 8.1)	5.7 (4.6 to 6.9)
6-month PFS, ^{a,b} % (95% CI)	45.8 (33.8 to 57.1)	50.1 (37.9 to 61.1)	48.0 (39.5 to 56.1)
OS, months, median (95% CI)	14.6 (9.2 to 25.6)	14.2 (9.6 to 16.6)	14.5 (9.9 to 16.6)
12-month OS, ^b % (95% CI)	57.0 (45.0 to 67.4)	55.0 (43.5 to 65.2)	56.0 (47.7 to 63.4)

osimertinib + tepotinib



- INSIGHT2試験(Ph2)
- *EGFR*変異に対しOsimertinib
- → 耐性変化が*MET*増幅
 - FISH: コピー数 ≥ 5 、*MET*/*CEP7* ≥ 2
 - Liquid NGS (Archer): コピー数 ≥ 2
- ORR 49/98 = 50%
- コピー数 ≥ 10 56.6%、 $< 42.2\%$
- PFS 5.6m、OS 17.8m
- Lancet Oncol 2024;25:989

Osi + criz/cap/tepo/sav



*EGFR*変異に対しOsimertinib

→ 耐性変化が*MET*増幅

*MET*コピー数はNGSまたはFISH

NGSではコピー数 ≥ 5

PRが17例中10例(59%)

JTOCRR 2023;4:100533

現在進行中の治験

- jRCT2031210395／NCT05029882

ABBV-400(c-MET ADC) Ph1

非小細胞肺癌，進行固形癌，胃食道接合部腺癌，大腸癌

- jRCT2031220047／NCT04928846

Telisotuzumab Vedotin(ABBV-399) Ph3

非小細胞肺癌

- jRCT2031230534

ABBV-400(c-MET ADC) Ph1

肝細胞癌，膵管腺癌，胆道癌，食道扁平上皮癌，乳癌，頭頸部扁平上皮癌

まとめ

- *MET*は高度増幅(10コピー?)ではないと単独でドライバーになりにくい
- カプマチニブは有効な可能性があるがprimary endpointを満たさなかった
- *EGFR*変異 + *MET*増幅に対するEGFR-TKI + MET-TKIも有効な可能性
- 治療選択肢はc-MET ADCの治験とNCCH1901試験のカプマチニブ(クリゾチニブ)

CQ MET増幅に対して阻害薬を推奨しますか？

- ① 組織CGPでMETコピー数10以上で、他にドライバーを認めた場合、カプマチニブを推奨しますか？
(1) はい (2) いいえ (3) わからない

- ② 組織CGPでMETコピー数6～10で、他にドライバーを認めなかった場合、カプマチニブを推奨しますか？
(1) はい (2) いいえ (3) わからない

- ③ 組織CGPでMETコピー数10以上で、他にドライバーを認めなかった場合、クリゾチニブを推奨しますか？
(1) はい (2) いいえ (3) わからない