

Décoder HER2 dans le CPNPC : progrès dans les tests de biomarqueurs et les thérapies ciblées

Clause de non-responsabilité

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations pouvant correspondre au statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Une conversation entre :



Professeure Enriqueta Felip

Oncologue médicale,
Hôpital universitaire Vall d'Hebron,
Barcelone, Espagne



Professeur Keith Kerr

Pathologiste consultant,
Faculté de médecine de l'Université
d'Aberdeen et Aberdeen Royal Infirmary,
Aberdeen, Royaume-Uni



Ordre du jour

Activation des altérations de HER2 dans le CPNPC

Test des altérations de HER2 dans le CPNPC

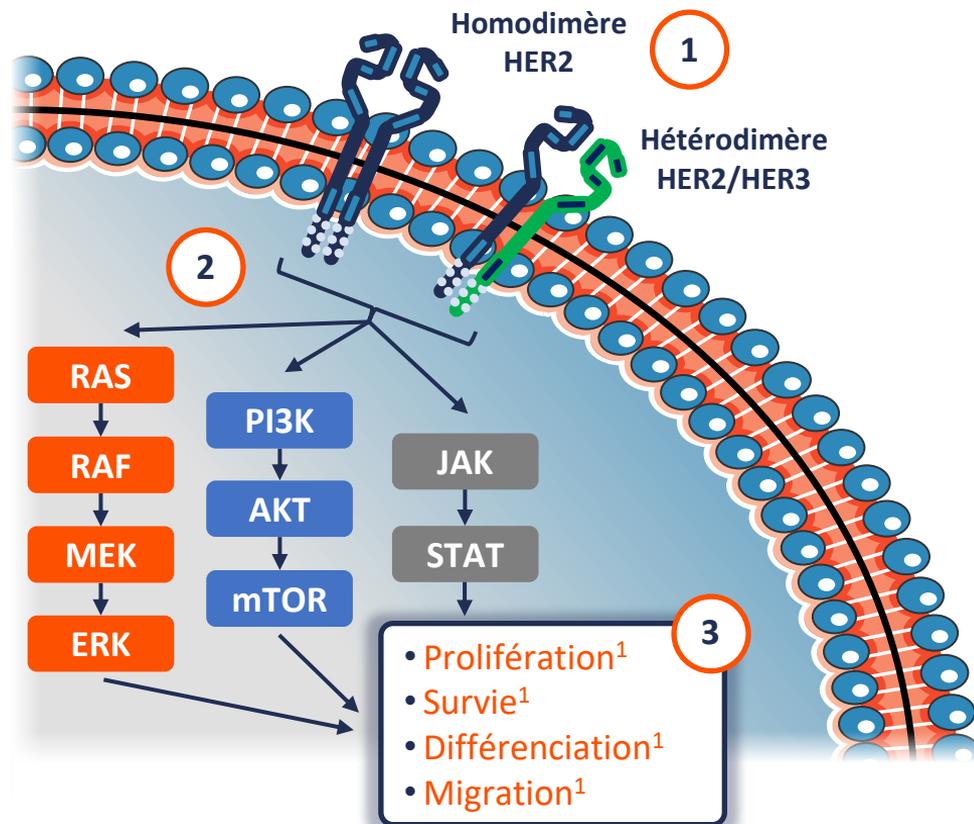
Évaluation du traitement ciblé sur HER2 dans le CPNPC

Activation des altérations de HER2 dans le CPNPC

Professeure Enriqueta Felip
Oncologue médicale,
Hôpital universitaire Vall d'Hebron,
Barcelone, Espagne



HER2 intervient dans le processus cancérigène du CPNPC



- 1**
- HER2 n'a pas de ligand connu¹⁻³
 - Activé par hétérodimérisation avec d'autres récepteurs de la famille HER ou homodimérisation^{1,2}

- 2**
- Active les voies de signalisation en aval¹⁻³

- 3**
- Régule les processus cellulaires^{1,3}

- ⚡**
- Les altérations de HER2 qui régulent positivement son activité contribuent à la carcinogenèse et à la progression tumorale¹

CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; HER, récepteur du facteur de croissance épidermique humain.

1. Loeffler E, et al. *Life (Basel)*. 2023;14:64 ; 2. Yu Y, et al. *Cancer Treat Rev*. 2023;114:102520 ; 3. Bontoux C, et al. *J Pers Med*. 2022;12:1652.

Prévalence des altérations de HER2 dans le CPNPC

Mutation *HER2*

1 à 4 %

Surexpression de HER2

2 à 30 %

Amplification *HER2*

2 à 5 %

Lignes directrices pour les tests HER2 dans le CPNPC



ESMO¹

- Un test de mutation *HER2* doit être effectué pour le CPNPC non épidermoïde métastatique
- Les plateformes multiplexes (NGS) sont préférables

ASCO²

- Tests NGS sur tissus et/ou sang pour les altérations de *HER2*

NCCN³

- Génotypage complet incluant *HER2* dans l'adénocarcinome métastatique/avancé, CPNPC et à grandes cellules NOS
- Peut être pris en compte dans le mSCC
- Approches basées sur le NGS préférées

ASCO, American Society of Clinical Oncology ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; mSCC, carcinome épidermoïde métastatique ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network ; NGS, séquençage nouvelle génération ; NOS, non spécifié autrement.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57 ; 2. Jaiyesimi IA, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42:e1–22 ; 3. NCCN. NSCLC. V6.2024. Disponible sur : www.nccn.org (consulté le 25 juin 2024).

Test des altérations de HER2 dans le CPNPC

Professeur Keith Kerr

Pathologiste consultant,
Faculté de médecine de l'Université
d'Aberdeen et Aberdeen Royal Infirmary,
Aberdeen, Royaume-Uni



Techniques de détection des altérations de HER2

Mutation

- NGS (préféré)^{1,2}
- Séquençage de Sanger^{1,2}
- ARMS-PCR¹
- PCR numérique par gouttelettes¹
- Pyroséquençage²
- RT-PCR²
- qPCR²

Amplification

- FISH^{1,2}
- NGS^{1,2}
- qRT-PCR¹

Surexpression

- IHC^{1,2}

ARMS, système de mutation réfractaire par amplification ; FISH, hybridation in situ fluorescente ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; IHC, immunohistochimie ; NGS, séquençage nouvelle génération ; PCR, réaction en chaîne par polymérase ; q, quantitatif ; qRT-PCR, PCR quantitative en temps réel ; RT-PCR, PCR à transcription inverse.

1. Ren S, et al. *ESMO Open*. 2022;7:100482 ; 2. Bontoux C, et al. *J Pers Med*. 2022;12:1652.

Évaluation des traitements ciblés sur HER2 dans le CPNPC

Professeur Keith Kerr

Pathologiste consultant,
Faculté de médecine de l'Université
d'Aberdeen et Aberdeen Royal Infirmary,
Aberdeen, Royaume-Uni



Traitements ciblés HER2 approuvés



Trastuzumab déruxtécan



CPNPC avancé avec **mutation activatrice de HER2** et nécessitant un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine \pm immunothérapie¹



CPNPC non résécable ou métastatique avec **mutations activatrices de HER2** après un traitement systémique antérieur²



Tumeurs solides **HER2-positives (IHC 3+)** non résécables ou métastatiques après un traitement systémique antérieur et sans options de traitement satisfaisantes²

CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; IHC, immunohistochimie.

1. EMA. Trastuzumab deruxtecán SmPC. Disponible à l'adresse : <https://bit.ly/3VSnhXU> (consulté le 28 mai 2024) ;

2. FDA. Trastuzumab deruxtecán PI. Disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf (consulté le 28 mai 2024).

Orientations futures pour les traitements ciblés sur HER2

Exemples d'agents ciblés HER2 dans des essais cliniques

Inhibiteurs de la tyrosine kinase



Conjugués anticorps-médicament



Première ligne

- Trastuzumab déruxtécán chez les patients atteints d'un CPNPC la/m résecable avec mutations *HER2* (DESTINY-Lung04)⁷

Trastuzumab déruxtécan dans le CPNPC avec mutation de *HER2*

DESTINY-Lung01

Résultats de la cohorte avec mutation de *HER2*¹



Patients atteints de CPNPC métastatique avec mutation de *HER2* réfractaires au traitement standard

6,4 mg/kg
(n=91)

TROc	55 %
mDoR	9,3 mois
mPFS	8,2 mois
mOS	17,8 mois

DESTINY-Lung02

Analyse finale présentée à l'ASCO 2024²



Patients atteints d'un CPNPC métastatique avec mutation de *HER2* déjà traité

5,4 mg/kg
(n=102)

6,4 mg/kg
(n=50)

TROc	50 %	56 %
mDoR	12,6 mois	12,2 mois
mPFS	10,0 mois	12,9 mois
mOS	19,0 mois	17,3 mois

ASCO, American Society of Clinical Oncology ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; DoR, durée de réponse ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; m, médiane ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TROc, taux de réponse objective confirmée.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51 ; 2. Jänne PA, et al. Présenté lors de la Réunion annuelle 2024 de l'ASCO, Chicago, Illinois, États-Unis. 31 mai au 4 juin 2024. Abstr. 8543.

Trastuzumab déruxtécan dans le CPNPC avec surexpression de HER2

DESTINY-Lung01

Résultats des cohortes avec surexpression de HER2



Patients atteints de CPNPC avec surexpression de HER2 (IHC 3+ ou 2+ sans mutation de *HER2* connue) non résécable ou métastatique en rechute/réfractaire au traitement standard ou aucun traitement standard disponible

	5,4 mg/kg (n=41)	6,4 mg/kg (n=49)
TROc	34,1 %	26,5 %
mDoR	6,2 mois	5,8 mois
mPFS	6,7 mois	5,7 mois
mOS	11,2 mois	12,4 mois

Données pour les agents ciblés sur HER2 expérimentaux

Résultats de survie

	Médicament	Essai	Population de patients	TRO (%)	TCM (%)	mDoR (mois)	mPFS (mois)	mOS (mois)
ADC	Trastuzumab emtansine ¹	JapicCTI-194620 (n=22)	Mutation par insertion dans l'exon 20 de <i>HER2</i> et une ou deux lignes de chimiothérapie antérieures	38,1	52,4	3,5	2,8	8,1
	Pyrotinib ²	ChiCTR1800020262 (n=78)	CPNPC de stade IIIB–IV hébergeant des mutations <i>HER2</i>	19,2	74,4	9,9	5,6	10,5
ITK	BAY 2927088 ³	SOHO-01 (n=34) Analyse d'efficacité n=33	CPNPC avancé hébergeant une mutation activatrice de <i>HER2</i> et connaissant une progression de la maladie après un traitement systémique ≥ 1, mais un traitement ciblé sur <i>HER2</i> naïf	70	82	NR	8,1	-
	Zongertinib ⁴	Beamion LUNG-1 (n=41)	Tumeurs solides avancées/non résécables/métastatiques avec aberration <i>HER2</i> positive, y compris CPNPC à mutation <i>HER2</i> positive, réfractaire/inadapté au traitement standard	44	93	15,8	2x/j : 13,8 1x/j : 12,3	-

1x/j, une fois par jour ; 2x/j, deux fois par jour; ADC, conjugué anticorps-médicament ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; DoR, durée de réponse ; *HER2*, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; ITK, inhibiteur de la tyrosine kinase ; m, médiane ; NR, non atteint ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TCM, taux de contrôle de la maladie ; TRO, taux de réponse objective.

1. Iwama E, et al. *Eur J Cancer*. 2022;162:99–106 ; 2. Song Z, et al. *BMC Med*. 2022;20:42 ; 3. Girard N, et al. Présenté lors de la Réunion annuelle 2024 de l'ASCO, Chicago, Illinois, États-Unis. 30 mai au 4 juin 2024. Abstr. LBA8598 ; 4. Heymach J, et al. Présenté lors de la Réunion annuelle 2024 de l'ASCO, Chicago, Illinois, États-Unis. 30 mai au 4 juin 2024. Abstr. 8514.