

Decodifica di HER2 nel NSCLC: progressi nei test dei biomarcatori e nelle terapie mirate

Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di USF Health e touchIME*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

Discussione tra:



Prof. Enriqueta Felip

Oncologo medico,
Ospedale universitario Vall d'Hebron,
Barcellona, Spagna



Prof. Keith Kerr

Consulente patologo,
Aberdeen University Medical School
e Aberdeen Royal Infirmary,
Aberdeen, Regno Unito



Ordine del giorno

Attivazione delle alterazioni di HER2 nel NSCLC

Test per alterazioni di HER2 nel NSCLC

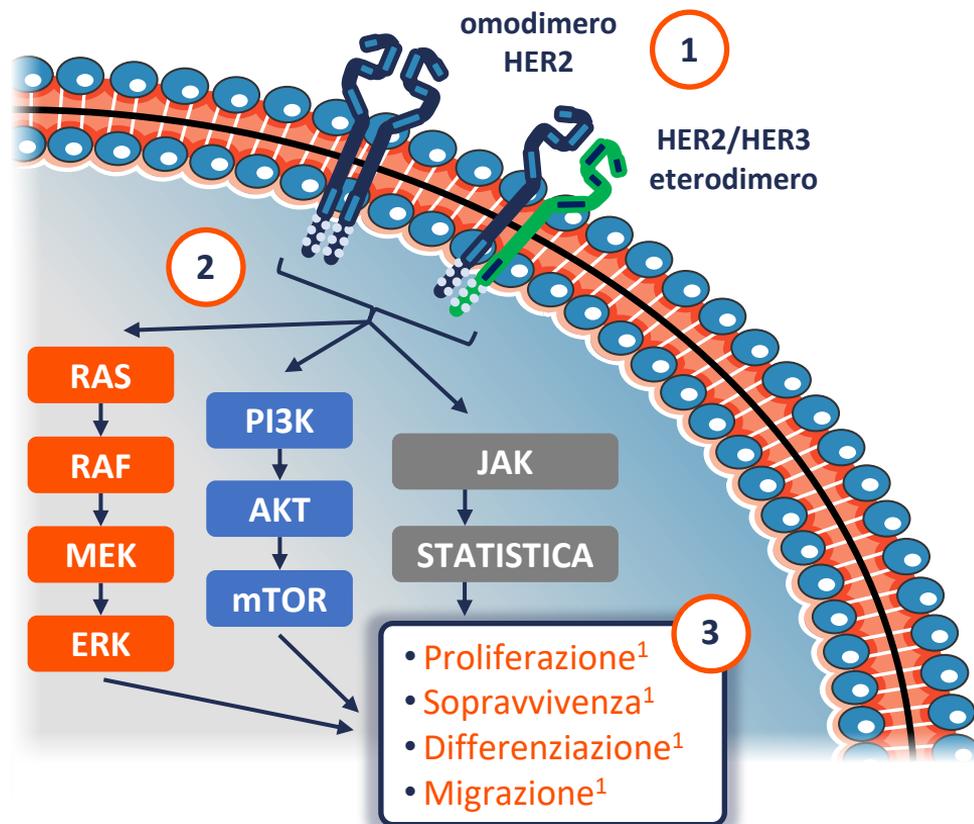
Valutazione del trattamento mirato HER2 nel NSCLC

Attivazione delle alterazioni di HER2 nel NSCLC

Prof. Enriqueta Felip
Oncologo medico,
Ospedale universitario Vall d'Hebron,
Barcellona, Spagna



HER2 media il processo cancerogeno nel NSCLC



- 1
 - HER2 non ha ligando noto¹⁻³
 - Attivato tramite eterodimerizzazione con altri recettori della famiglia HER o omodimerizzazione^{1,2}

- 2
 - Attiva percorsi di segnalazione a valle¹⁻³

- 3
 - Regola i processi cellulari^{1,3}

- Le alterazioni di HER2 che ne aumentano l'attività contribuiscono alla carcinogenesi e alla progressione del tumore¹

HER, recettore del fattore di crescita epidermico umano; NSCLC, cancro polmonare non a piccole cellule.

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.

Prevalenza delle alterazioni di HER2 nel NSCLC

Mutazione *HER2*

1-4%

Sovraespressione di HER2

2-30%

Amplificazione *HER2*

2-5%

Linee guida per il test HER2 nel NSCLC



ESMO¹

- Il test della mutazione *HER2* deve essere eseguito per il NSCLC metastatico non squamoso
- Sono preferibili le piattaforme Multiplex (NGS)

ASCO²

- Test NGS su tessuti e/o sangue per alterazioni di *HER2*

NCCN³

- Genotipizzazione completa incluso *HER2* in pazienti avanzati/ adenocarcinoma metastatico a grandi cellule e NSCLC NAS
- Può essere considerato in mSCC
- Sono preferibili approcci basati su NGS

ASCO, Società Americana di Oncologia Clinica; ESMO, Società Europea di Oncologia Medica; HER2, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano; mSCC, carcinoma a cellule squamose metastatico; NAS, non diversamente specificato; NCCN, Rete nazionale completa contro il cancro; NGS, sequenziamento di nuova generazione; NSCLC, cancro polmonare non a piccole cellule.

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). Disponibile su: www.nccn.org (accesso 25 giugno 2024).

Test per alterazioni di HER2 nel NSCLC

Prof. Keith Kerr

Consulente patologo,
Aberdeen University Medical School
e Aberdeen Royal Infirmary,
Aberdeen, Regno Unito



Tecniche per rilevare alterazioni di HER2

Mutazione

- **NGS (preferito)^{1,2}**
- **Sequenziamento di Sanger^{1,2}**
- **ARMS-PCR¹**
- **PCR digitale Droplet¹**
- **Pirosequenziamento²**
- **RT-PCR²**
- **qPCR²**

Amplificazione

- **PESCE^{1,2}**
- **NGS^{1,2}**
- **qRT-PCR¹**

Sovraespressione

- **IHC^{1,2}**

ARMS, sistema di mutazione refrattaria all'amplificazione; FISH, ibridazione in situ fluorescente; HER2, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano; IHC, immunistochemica; NGS, sequenziamento di nuova generazione; PCR, reazione a catena della polimerasi; q, quantitativo; qRT-PCR, PCR quantitativa in tempo reale; RT-PCR, PCR a trascrizione inversa.

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

Valutazione dei trattamenti mirati HER2 nel NSCLC

Prof. Keith Kerr

Consulente patologo,
Aberdeen University Medical School
e Aberdeen Royal Infirmary,
Aberdeen, Regno Unito



Trattamenti mirati HER2 approvati



Trastuzumab deruxtecan



NSCLC avanzato con **mutazione attivante HER2** e che richiede terapia sistemica dopo chemioterapia a base di platino \pm immunoterapia¹



NSCLC non resecabile o metastatico con **mutazioni attivanti HER2** dopo precedente terapia sistemica²



Tumori solidi non resecabili o metastatici **HER2 positivi (IHC 3+)** dopo precedente trattamento sistemico e senza opzioni terapeutiche soddisfacenti²

HER2, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano; IHC, immunistochimica; NSCLC, cancro polmonare non a piccole cellule.

1. EMA. RCP di Trastuzumab deruxtecan. Disponibile presso: <https://bit.ly/3VSnhXU> (ultima consultazione il 28 maggio 2024);

2. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponibile all'indirizzo: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf (ultima consultazione 28 maggio 2024).

Direzioni future per i trattamenti mirati HER2

Esempi di agenti mirati HER2 nella sperimentazione clinica

Inibitori della tirosina chinasi



Coniugati anticorpo-farmaco



Prima linea

- Trastuzumab deruxtecan in pazienti con la/mNSCLC non reseccabile con mutazioni *HER2* (DESTINY-Lung04)⁷

HER2, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano; la/mNSCLC, cancro polmonare non a piccole cellule localmente avanzato o metastatico.

1. NCT05650879; 2. NCT05099172; 3. NCT06151574; 4. NCT04447118; 5. Vathiotis IA, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:1286; 6. NCT06185400; 7. NCT05048797).

Tutti gli studi clinici ricercabili in base al numero NCT. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicaltrials.gov/> (ultima consultazione il 28 maggio 2024)

Trastuzumab deruxtecan nel NSCLC con mutazione *HER2*

DESTINY-Lung01).

Risultati della coorte di mutanti *HER2*¹



Pazienti con mutazione *HER2* metastatica
NSCLC refrattario al trattamento standard

6,4 mg/kg
(n=91)

cORR	55%
mDoR	9,3 mesi
mPFS	8,2 mesi
mOS	17,8 mesi

DESTINY-Lung02).

Analisi finale presentata all'ASCO 2024²



Pazienti precedentemente trattati
NSCLC metastatico con mutazione *HER2*

5,4 mg/kg
(n=102)

6,4 mg/kg
(n=50)

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

ASCO, Società Americana di Oncologia Clinica; cORR, tasso di risposta obiettiva confermata; DoR, durata della risposta; *HER2*, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano; m, mediana; NSCLC, cancro polmonare non a piccole cellule; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 2. Jänne PA, et al. Presentato al: 2024 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA. 31 maggio–4 giugno 2024. Abstr. 8543.

Trastuzumab deruxtecan nel NSCLC HER2-overexpressing

DESTINY-Lung01

Risultati dalle coorti di sovraesposizione HER2



Pazienti con sovraesposizione HER2 (IHC 3+ o 2+ senza mutazione nota di *HER2*) non resecabile o metastatico recidivante/refrattario al trattamento standard o nessun trattamento standard disponibile

	5,4 mg/kg (n=41)	6,4 mg/kg (n=49)
cORR	34.1%	26.5%
mDoR	6,2 mesi	5,8 mesi
mPFS	6,7 mesi	5,7 mesi
mOS	11,2 mesi	12,4 mesi

cORR, tasso di risposta obiettiva confermata; DoR, durata della risposta; HER2, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano; IHC, immunisto chimica; m, mediana; NSCLC, cancro polmonare non a piccole cellule; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione.
Smit EF, et al. *Lancet Oncol.* 2024;25:439–54.

Dati per agenti HER2-targeted sperimentali

Risultati di sopravvivenza

	Farmaco	Studio clinico	Popolazione di pazienti	ORR (%)	DCR (%)	mDoR (mos)	mPFS (mesi)	mOS (mos)
ADC	Trastuzumab emtansine ¹	JapicCTI-194620 (N=22)	Mutazione per inserzione 20 nell'esone <i>HER2</i> e una o due precedenti linee di chemioterapia	38,1	52,4	3,5	2,8	8,1
TKI	Pirotinib ²	ChiCTR1800020262 (N=78)	NSCLC in stadio IIIB-IV che presenta mutazioni <i>HER2</i>	19,2	74,4	9,9	5,6	10,5
	BAY 2927088 ³	SOHO-01 (N=34) Analisi di efficacia n=33	NSCLC avanzato che ospita una mutazione attivante <i>HER2</i> e che presenta progressione della malattia dopo terapia sistemica ≥ 1 , ma naive alla terapia mirata <i>HER2</i>	70	82	NR	8,1	-
	Zongertinib ⁴	Beamion LUNG-1 (n=41)	Tumori solidi avanzati/non resecabili/metastatici positivi per l'aberrazione <i>HER2</i> , incluso NSCLC positivo per la mutazione <i>HER2</i> refrattario/non idoneo al trattamento standard	44	93	15,8	OFFERTA: 13.8 QD: 12,3	-

ADC, coniugato anticorpo-farmaco; BID, due volte al giorno; DCR, tasso di controllo della malattia; DoR, durata della risposta; *HER2*, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano; m, mediana; mos, mesi; NR, non raggiunto; NSCLC, cancro polmonare non a piccole cellule; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; QD, una volta al giorno; TKI, inibitore della tirosina chinasi.

1. Iwama E, et al. *Eur J Cancer*. 2022;162:99–106; 2. Canzone Z, et al. *BMC Med*. 2022;20:42; 3. Girard N, et al. Presentato al: 2024 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA. 30 maggio–4 giugno 2024. Abstr. LBA8598; 4. Heymach J, et al. Presented at: 2024 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL, USA. 30 maggio–4 giugno 2024. Abstr. 8514.