

# Novas terapias direcionadas para NSCLC: Exploração da desregulação *HER2*

# Isenção de responsabilidade

- *Produtos não aprovados ou usos não aprovados de produtos aprovados podem ser discutidos pelo corpo docente; essas situações podem refletir a condição de aprovação em uma ou mais jurisdições.*
- *O corpo docente apresentador foi aconselhado pela USF Health e touchIME® a garantir que não sejam reveladas quaisquer referências feitas a uso não rotulado ou não aprovado*
- *Nenhum endosso pela USF Health ou touchIME para quaisquer produtos não aprovados ou usos não aprovados, seja em menção feita ou implícita desses produtos ou usos em atividades da USF Health ou touchIME®*
- *A USF Health ou touchIME® não aceita qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

# Painel de especialistas



**Prof. Egbert Smit (Presidente)**

Professor de Medicina pulmonar,  
Netherlands Cancer Institute,  
Hospital Antoni van Leeuwenhoek,  
Amsterdã, Holanda



**Dra. Jarushka Naidoo**

Consultora médica oncologista,  
Beaumont Hospital,  
Dublim, Irlanda



**Dra. Katerina Politi**

Professora associada de patologia,  
Yale School of Medicine,  
New Haven, CT, EUA



# Agenda

Como *HER2* é desregulado e qual é a sua relevância clínica em pacientes com NSCLC?

Quais são os desafios atuais no tratamento de pacientes de NSCLC com mutação *HER2*?

Quais são os dados mais recentes sobre terapias direcionadas a *HER2* para pacientes de NSCLC com mutação *HER2*?

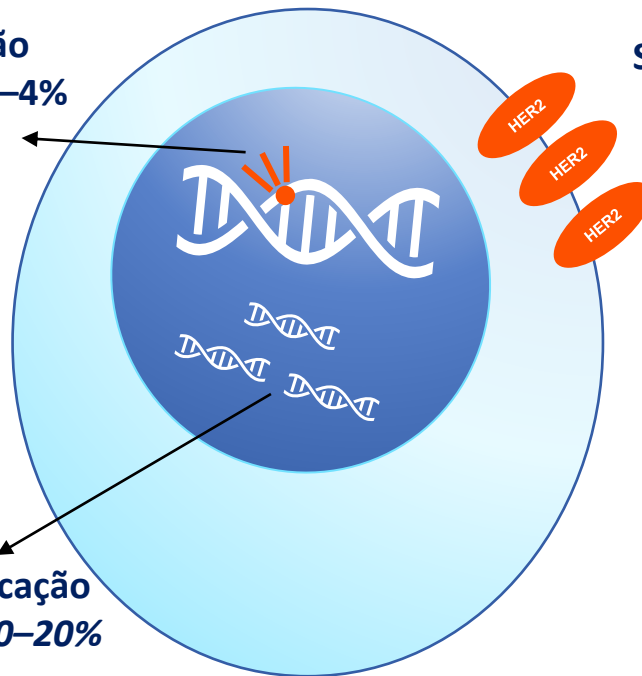
# Desregulação de *HER2* em pacientes com NSCLC<sup>1-3</sup>

- A maioria das mutações ocorre no exon 20 (80–90%) e com menor frequência nos exons 18–19 e 21–23
- Mais comum em mulheres, asiáticas, nunca fumantes e pacientes com adenocarcinoma

**Mutação  
*HER2* 2–4%**

- A amplificação adquirida de *HER2* foi mais alta em pacientes resistentes a EGFR-TKIs versus de novo *HER2*
- Independente de mutação *HER2*

**Amplificação  
*HER2* 10–20%**



**Superexpressão  
*HER2* 2–38%**

- Alta expressão (pontuação IHC de 3+) observada em 2–6% dos pacientes com NSCLC

EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico; HER2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; IHC, imunohistoquímica; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; TKI, inibidor da tirosina-quinase.

1. Zhao J, Xia Y. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:411–25; 2. Garrido-Castro AC, Felip E. *Transl Lung Cancer Res.* 2013;2:122–7;

3. Peters S, Zimmerman S. *Transl Lung Cancer Res.* 2014;3:84–8.

# Desregulação e desfechos clínicos de *HER2* em NSCLC

- O impacto prognóstico da mutação exon 20 é desconhecido<sup>1</sup>
- As mutações por inserção podem ser resistentes a TKIs direcionados a *HER2*<sup>2</sup>

## Mutação



- A superexpressão é um indicador de prognóstico insatisfatório<sup>3</sup>
- Possível associação com a quimiorresistência intrínseca<sup>1</sup>

## Superexpressão



- O valor prognóstico da amplificação de *HER2* é ambíguo e baseado em relatórios empíricos<sup>4</sup>

## Amplificação



- Embora a superexpressão *HER2* seja relatada como um indicador de prognóstico insatisfatório em NSCLC, é necessária uma pesquisa adicional para entender como a desregulação de *HER2* afeta os resultados em NSCLC avançado

ESMO, European Society for Medical Oncology; *HER2*, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; TKI, inibidor de tirosina-quinase.

1. Zhao J, Xia Y. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:411–25; 2. ESMO. Metastatic NSCLC Clinical Practice Guidelines. 2020. Disponível em: [www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf](http://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf) (acessado em 1º de setembro de 2021); 3. Liu L, et al. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1922–32; 4. Kim EK, et al. *PLoS One.* 2017;12:e0171280.

# Testes genéticos em NSCLC: recomendações de orientação

Alteração genética	ESMO <sup>1</sup>	NCCN <sup>2</sup>
Mutação <i>EGFR</i>	I, A	Sim
Rearranjo <i>ALK</i>	I, A	Sim
Rearranjo <i>ROS1</i>	II, A	Sim
Mutação <i>BRAF</i>	II, A	Sim
Rearranjo <i>NTRK</i>	II, A	Não
Fusões <i>NTRK1/2/3</i>	Não	Sim
Mutação <i>KRAS</i>	Não	Sim
Mutação <i>MET</i>	Não	Sim
Rearranjo <i>RET</i>	Não	Sim
Mutação <i>HER2</i>	Não	Não

- As diretrizes recomendam o perfil genético amplo antes do início da terapia para NSCLC avançado<sup>1,2</sup>
- Os testes de *HER2* não são recomendados atualmente em razão de dados limitados, mas o recrutamento para estudos clínicos é incentivado<sup>1,2</sup>
- Um estudo de revisão de gráfico observacional retrospectivo (MYLUNG; 2018–2020) de 3.474 pacientes com NSCLC avançado nos EUA avaliaram taxas de testes para cinco biomarcadores: *ALK*, *BRAF*, *EGFR*, *ROS1* e PD-L1<sup>3</sup>



Menos da metade dos pacientes (46%) receberam todos os cinco testes de biomarcadores<sup>3</sup>

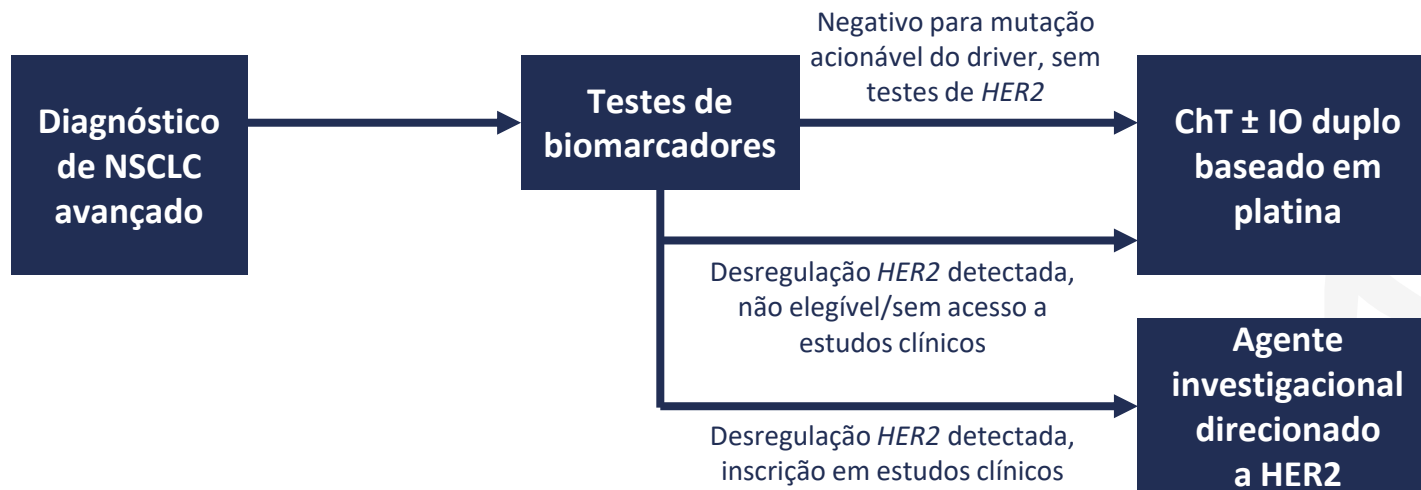
ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células.

1. ESMO. Metastatic NSCLC Clinical Practice Guidelines. 2020. Disponível em: [www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf](http://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf)

(acessado em 1° de setembro de 2021); 2. NCCN. NSCLC Guidelines Version 5.2021. Disponível em: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

(acessado em 1° de setembro de 2021). 3. Robert NJ, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl.):9004.

# Desregulação de *HER2* e diretrizes atuais para tratamento<sup>1,2</sup>



- Atualmente não há um padrão de atendimento para pacientes com NSCLC e desregulação *HER2*, no entanto, as diretrizes incentivam o recrutamento em estudos clínicos com agentes direcionados para *HER2*

ChT, quimioterapia; ESMO, European Society for Medical Oncology; *HER2*, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; IO, imunoterapia;

NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células.

1. ESMO. Metastatic NSCLC Clinical Practice Guidelines. 2020. Disponível em: [www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf](http://www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf)

(acessado em 1° de setembro de 2021); 2. NCCN. NSCLC Guidelines Version 5.2021. Disponível em: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

(acessado em 1° de setembro de 2021).



# ADCs direcionados a HER2: dados mais recente de eficácia e segurança

ADC direcionado a HER2	Detalhes do estudo	Resultados de eficácia	Resultados de segurança
<b>Ado-trastuzumabe entansina (T-DM1)</b>	Estudo basket de fase II incluindo pacientes com adenocarcinoma pulmonar metastático com amplificação ou mutação <i>HER2</i> <sup>1,2</sup>	N=18 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 44% (95% CI, 22–69)</li> <li>• mPFS: 5 meses (95% CI, 3–9)</li> </ul>	Os EAs incluíram reações de infusão de baixo grau, trombocitopenia e transaminases hepáticas elevadas
<b>Trastuzumabe deruxtecano (T-DXd)</b>	Estudo DESTINY-Lung01 de fase II em pacientes com NSCLC refratário metastático para tratamento padrão e com superexpressão <i>HER2</i> ou mutação por ativação <i>HER2</i> <sup>3–5</sup>	N=91 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 54,9% (95% CI, 44,2–65,4)</li> <li>• mPFS: 8,2 meses (95% CI, 6,0–11,9)</li> <li>• mOS: 17,8 meses (95% CI, 13,8–22,1)</li> <li>• mDOR: 9,3 meses (95% CI, 5,7–14,7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRAEs ocorridos em 97% dos pacientes</li> <li>• 46% dos TRAEs foram de grau ≥3, incluindo neutropenia</li> <li>• ILD relacionado a medicamento ocorreu em 26% dos pacientes e resultou em 2 óbitos</li> </ul>
	O estudo DESTINY-Lung02 de fase II está atualmente recrutando pacientes com NSCLC metastático com mutação <i>HER2</i> -que apresentam recidiva ou progressão durante/após ≥1 regime de terapia anticancerígena anterior (≥2L), que deve ter incluído um ChT baseado em Pt <sup>6</sup>		

2L, segunda linha; ADC, conjugado anticorpo-medicação; AE, evento adverso; ChT, quimioterapia; CI, intervalo de confiança; *HER2*, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; ILD, doença pulmonar intersticial; mDOR, duração média da resposta; mOS, sobrevida global mediana; mPFS, sobrevida mediana livre de progressão; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; ORR, taxa de resposta objetiva; Pt, platina; TRAE, evento adverso relacionado ao tratamento.

1. NCT02675829; 2. Li BT, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:2532–7; 3. NCT03505710; 4. Li BT, et al. *N Engl J Med*. 2021. doi:10.1056/NEJMoa2112431; 5. Li BT, et al.

Apresentado no: ESMO Virtual Congress 2021, 16 a 21 de setembro de 2021. Abstr. LBA45; 6. NCT04644237.

As informações do estudo por número NCT estão disponíveis em: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (acessado em 1° de setembro de 2021).

# TKIs direcionados a HER2: dados mais recentes de eficácia e segurança

TKI direcionado a HER2	Detalhes do estudo	Resultados de eficácia	Resultados de segurança
<b>Poziotinibe</b>	Estudo <sup>1</sup> ZENITH20 de fase II incluindo pacientes com NSCLC metastático sem tratamento mutação exon 20 <i>EGFR</i> ou <i>HER2</i> . Os dados preliminares sobre eficácia e segurança foram relatados recentemente pela coorte ZENITH20-4 <sup>2</sup>	N=48 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 44% (95% CI, 29,5–58,8)</li> <li>• mPFS: 5,6 meses (faixa, 0–20,2+)</li> <li>• mDoR: 5,4 meses (faixa, 2,8–19,1+)</li> <li>• DCR: 75%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12% descontinuados devido a AEs</li> <li>• AEs incluem toxicidades GI e dérmicas de grau ≥3</li> </ul>
<b>Pirotinibe</b>	Estudo de fase II e grupo único em pacientes tratados com NSCLC avançado e mutações exon 20 <i>HER2</i> <sup>3,4</sup>	N=60 <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 30% (95% CI, 18,8–43,2)</li> <li>• mPFS: 6,9 meses (95% CI, 5,5–8,3)</li> <li>• mOS: 14,4 meses (95% CI, 12,3–21,3)</li> <li>• mDoR: 6,9 meses (95% CI, 4,9–11,1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEAEs de grau ≥3 em 28% dos pacientes</li> <li>• A maioria dos TEAEs comuns foi diarreia (20%)</li> </ul>
	O estudo de fase III (PIRÂMIDE-1) está recrutando pacientes com NSCLC e mutações <i>HER2</i> e exon 20 e irá comparar pirotinibe e docetaxel no cenário 2L <sup>5</sup>		
<b>Tarloxotinibe</b>	Estudo de fase II (RAIN-701) <sup>6</sup> em NSCLC avançado incluindo pacientes com mutação <i>HER2</i> exon 20, avaliando a atividade clínica de tarloxotinibe no cenário 2L <sup>7</sup>	A primeira análise mostrou 44% (n=9) pacientes com redução do tumor	A primeira análise mostrou baixas taxas de AEs relacionados a <i>EGFR</i> , como erupção de pele e diarreia

2L, segunda linha; CI, intervalo de confiança; DCR, taxa de controle da doença; *EGFR*, receptor de fator de crescimento epidérmico; GI, gastrointestinal; *HER2*, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; mDoR, duração média da resposta; mOS, sobrevida global mediana; mPFS, sobrevida mediana livre de progressão; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; ORR, taxa de resposta objetiva; TEAE, evento adverso relacionado a emergentes; TKI, inibidor da tirosina quinase. 1. NCT03318939; 2. Cornelissen R, et al. Apresentado no: ESMO Virtual Congress 2021, 16 a 21 de setembro de 2021. Abstr. LBA46; 3. NCT02834936; 4. Zhou C, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:2753–61; 5. NCT04447118; 6. NCT03805841; 7. Liu S. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S1142–215. As informações do estudo por NCT estão disponíveis em: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (acessado em 1° de setembro de 2021).

# Combinações direcionadas a HER2

Combinações direcionadas a HER2	Detalhes do estudo	Resultados de eficácia
<b>Pertuzumabe + trastuzumabe (HER2 mAb + HER2 mAb)</b>	Estudo basket de fase IIa (My Pathway) incluindo 30 pacientes com NSCLC refratário positivo para <i>HER2</i> ou mutação <i>HER2</i> <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mutação <i>HER2</i>: ORR 21%</li><li>• Positivo para <i>HER2</i>: ORR 13%</li></ul>
<b>Trastuzumabe deruxtecano + pembrolizumabe (HER2 ADC + ICI)</b>	Estudo de fase Ib, aberto, de duas partes, multicêntrico, não randomizado e múltiplas doses, incluindo duas coortes de pacientes de NSCLC com expressão <i>HER2</i> ou mutação <i>HER2</i> <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Em andamento</li><li>• Conclusão primária estimada: agosto de 2022</li></ul>
<b>Trastuzumabe + tucatinibe (HER2 mAb + TKI)</b>	Estudo basket de fase IIb de trastuzumabe e tucatinibe, avaliando a atividade clínica em tumores sólidos com alterações <i>HER2</i> , incluindo uma coorte para NSCLC <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Em andamento</li><li>• Conclusão primária estimada: janeiro de 2023</li></ul>

ADC, conjugado de anticorpo medicamento; *HER2*, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; ICI, inibidor do ponto de controle imunológico; mAb, anticorpo monoclonal; NSCLC, câncer de pulmão de não pequenas células; ORR, taxa de resposta objetiva; TKI, inibidor da tirosina quinase.

1. Hainsworth JD, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36:536–42; 2. NCT04042701; 3. NCT04579380.

As informações do estudo por NCT estão disponíveis em: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (acessado em 1° de setembro de 2021).