

Terapias dirigidas novedosas para el CPNM: Explorando la desregulación de *HER2*

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME® para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *USF Health y touchIME® no avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME®*
- *USF Health y touchIME® no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Panel de expertos



Prof. Egbert Smit (Presidente)

Profesor de Medicina Pulmonar,
Netherlands Cancer Institute,
Antoni van Leeuwenhoek Hospital,
Ámsterdam, Países Bajos



Dra. Jarushka Naidoo

Especialista en oncología médica,
Beaumont Hospital,
Dublín, Irlanda



Dra. Katerina Politi

Profesora asociada de Patología,
Yale School of Medicine,
New Haven, CT, EE. UU.



Programa

¿Cómo se desregula el *HER2* y cuál es su relevancia clínica en pacientes con CPNM?

¿Cuáles son los desafíos actuales en el tratamiento de pacientes con CPNM con mutación de *HER2*?

¿Cuáles son los datos más recientes sobre las terapias anti-HER2 para pacientes con CPNM con mutación de *HER2*?

Desregulación de *HER2* en pacientes con CPNM¹⁻³

- La mayoría de las mutaciones se producen en el exón 20 (80–90 %) y con menor frecuencia en los exones 18–19 y 21–23
- Son más frecuentes en mujeres, asiáticos, personas que nunca habían fumado y pacientes con adenocarcinoma

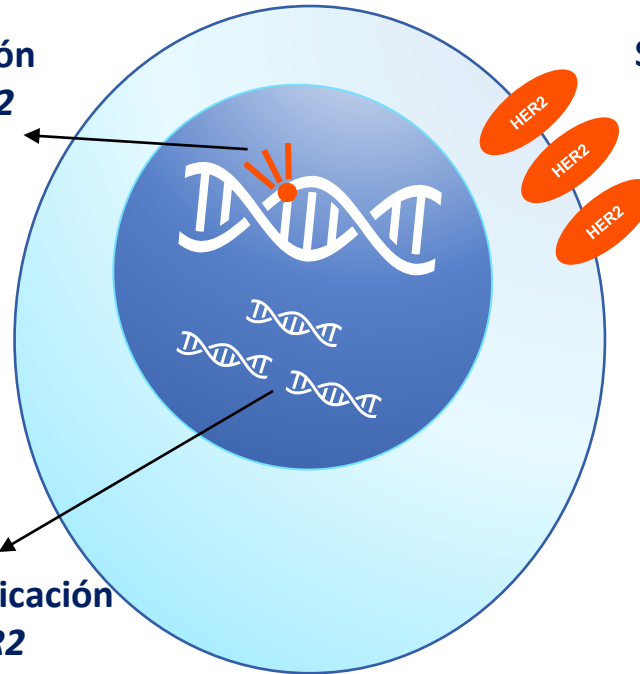
- Se ha demostrado que la amplificación de *HER2* es mayor en pacientes resistentes a TKI-EGFR frente a la amplificación de *HER2* de novo
- Independiente de la mutación de *HER2*

Mutación de *HER2*
2–4 %

Amplificación de *HER2*
10–20 %

Sobreexpresión de *HER2*
2–38 %

- Expresión elevada (puntuación IHC de 3+) observada en 2–6 % de los pacientes con CPNM



CPNM: carcinoma pulmonar no microcítico; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; IHC, inmunohistoquímica; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa.

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.

Desregulación de *HER2* y resultados clínicos en el CPNM

- Se desconoce el impacto pronóstico de la mutación del exón 20¹
- Las mutaciones por inserción pueden ser resistentes a los TKI dirigidos a *HER2*²

Mutación



- La sobreexpresión es un indicador de mal pronóstico³
- Posible asociación con la quimiorresistencia intrínseca¹

Sobreexpresión



- El valor pronóstico de la amplificación de *HER2* es ambiguo y se basa en informes anecdóticos⁴

Amplificación



- Si bien se dice que la sobreexpresión de *HER2* es un indicador de mal pronóstico en el CPNM, se necesitan más investigaciones para comprender cómo la desregulación de *HER2* afecta a los resultados en el CPNM avanzado

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ESMO, European Society for Medical Oncology; *HER2*, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa.

1. Zhao J, Xia Y. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:411–25; 2. ESMO. Metastatic NSCLC Clinical Practice Guidelines. 2020.

Disponible en: www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf (último acceso el 1 de septiembre de 2021);

3. Liu L, et al. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1922–32; 4. Kim EK, et al. *PLoS One.* 2017;12:e0171280.

Pruebas genéticas en el CPNM: Directrices recomendadas

Alteración genética	ESMO ¹	NCCN ²
Mutación de <i>EGFR</i>	I, A	Sí
Reordenamiento de <i>ALK</i>	I, A	Sí
Reordenamiento de <i>ROS1</i>	II, A	Sí
Mutación de <i>BRAF</i>	II, A	Sí
Reordenamiento de <i>NTRK</i>	II, A	No
Fusiones de <i>NTRK1/2/3</i>	No	Sí
Mutación de <i>KRAS</i>	No	Sí
Mutación de <i>MET</i>	No	Sí
Reordenamiento de <i>RET</i>	No	Sí
Mutación de <i>HER2</i>	No	No

- Las guías recomiendan la elaboración de un perfil genético general antes de iniciar la terapia en el CPNM avanzado^{1,2}
- En la actualidad, no se recomiendan las pruebas de *HER2* debido a la escasez de datos, pero se promueve la inclusión en ensayos clínicos^{1,2}
- Un estudio observacional de revisión retrospectiva de historias clínicas (MYLUNG; 2018–2020) de 3474 pacientes con CPNM avanzado en EE. UU. evaluó las tasas de pruebas para cinco biomarcadores: *ALK*, *BRAF*, *EGFR*, *ROS1* y PD-L1³



Menos de la mitad de los pacientes (46 %) se sometieron a las cinco pruebas de biomarcadores³

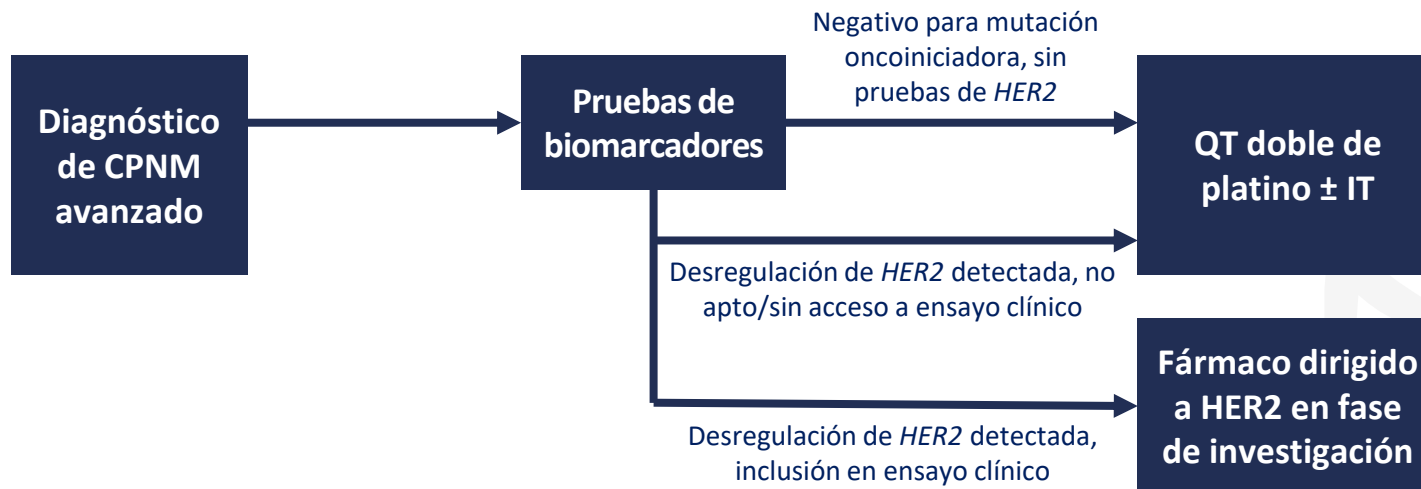
CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ESMO, European Society for Medical Oncology; NCCN, National Comprehensive Cancer Network.

1. ESMO. Metastatic NSCLC Clinical Practice Guidelines. 2020. Disponible en: www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf

(último acceso el 1 de septiembre de 2021); 2. NCCN. NSCLC Guidelines Version 5.2021. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

(último acceso el 1 de septiembre de 2021). 3. Robert NJ, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Supl.):9004.

Desregulación de *HER2* y guías de tratamiento actuales^{1,2}



- Actualmente no existe un tratamiento de referencia para los pacientes con CPNM y desregulación de *HER2*. Sin embargo, las guías promueven la inclusión en ensayos clínicos de fármacos dirigidos a *HER2*

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ESMO, European Society for Medical Oncology; *HER2*, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; IT, inmunoterapia; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; QT, quimioterapia.

1. ESMO. Metastatic NSCLC Clinical Practice Guidelines. 2020. Disponible en: www.esmo.org/content/download/347819/6934778/1/ESMO-CPG-mNSCLC-15SEPT2020.pdf

(último acceso el 1 de septiembre de 2021); 2. NCCN. NSCLC Guidelines Version 5.2021. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

(último acceso el 1 de septiembre de 2021).

ADC dirigidos a HER2: Datos más recientes de eficacia y seguridad

ADC dirigido a HER2	Detalles del estudio	Resultados de eficacia	Resultados de seguridad
Ado-trastuzumab emtansina (T-DM1)	Ensayo de cesta de fase II que incluye pacientes con adenocarcinoma pulmonar metastásico con amplificación o mutación de <i>HER2</i> ^{1,2}	N=18 <ul style="list-style-type: none"> TRO: 44 % (95 % IC, 22–69) mSLP: 5 meses (95 % IC, 3–9) 	Los AA incluían reacciones leves a la infusión, trombocitopenia y transaminasas hepáticas
Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	Ensayo DESTINY-Lung01 de fase II en pacientes con CPNM metastásico resistente al tratamiento estándar y con sobreexpresión de HER2 o mutación activadora de <i>HER2</i> ^{3–5}	N=91 <ul style="list-style-type: none"> TRO: 54,9 % (95 % IC, 44,2–65,4) mSLP: 8,2 meses (95 % IC, 6,0–11,9) mSG: 17,8 meses (95 % IC, 13,8–22,1) mDOR: 9,3 meses (95 % IC, 5,7–14,7) 	<ul style="list-style-type: none"> El 97 % de los pacientes tuvieron AART El 46 % de los AART fueron de grado ≥3, incluida la neutropenia La ILD relacionada con el fármaco se produjo en el 26 % de los pacientes y provocó 2 muertes
	Actualmente, el ensayo DESTINY-Lung02 de fase II está incluyendo a pacientes con CPNM metastásico con mutación de <i>HER2</i> que tienen recaída o progresión durante/después de ≥1 tratamiento previo contra el cáncer (≥2L), que debe haber incluido una QT con Pt ⁶		

2L, segunda línea; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; AA, acontecimiento adverso; AART, acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; IC, intervalo de confianza; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; mDOR, mediana de duración de la respuesta; mSG, mediana de supervivencia global; mSLP, mediana de supervivencia libre de progresión; Pt, platino; QT, quimioterapia; TRO, tasa de respuesta objetiva.

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. Presentado en: Congreso Virtual ESMO 2021, del 16 al 21 de septiembre de 2021. Resumen LBA45; 6. NCT04644237.

Información del ensayo por número NCT disponible en: www.clinicaltrials.gov (último acceso el 1 de septiembre de 2021).

TKI dirigidos a HER2: Datos más recientes de eficacia y seguridad

TKI dirigido a HER2	Detalles del estudio	Resultados de eficacia	Resultados de seguridad
Poziotinib	Ensayo ZENITH20 de fase II ¹ que incluye a pacientes con CPNM metastásico sin tratamiento previo y mutación de <i>EGFR</i> o mutación de <i>HER2</i> en el exón 20. Recientemente se han comunicado datos preliminares de eficacia y seguridad de la cohorte ZENITH20-4 ²	N=48 <ul style="list-style-type: none"> TRO: 44 % (95 % IC, 29,5–58,8) mSLP: 5,6 meses (rango, 0–20,2+) mDoR: 5,4 meses (rango: 2,8–19,1+) TCE: 75 % 	<ul style="list-style-type: none"> El 12 % interrumpió el tratamiento debido a los AA Los AA incluían toxicidades gastrointestinales y dérmicas de grado ≥3
Pirotinib	Estudio de fase II con un solo grupo en pacientes tratados con quimioterapia con CPNM avanzado y mutaciones de <i>HER2</i> en el exón 20 ^{3,4}	N=60 <ul style="list-style-type: none"> TRO: 30 % (95 % IC, 18,8–43,2) mSLP: 6,9 meses (95 % IC, 5,5–8,3) mSG: 14,4 meses (95 % IC, 12,3–21,3) mDoR: 6,9 meses (95 % IC, 4,9–11,1) 	<ul style="list-style-type: none"> AART de grado ≥3 en el 28 % de los pacientes El AART más habitual fue la diarrea (20 %)
El ensayo de fase III (PYRAMID-1) está seleccionando a pacientes con CPNM avanzado y mutaciones de <i>HER2</i> en el exón 20, y comparará pirotinib y docetaxel en el tratamiento de 2L ⁵			
Tarloxotinib	Estudio de fase II (RAIN-701) ⁶ en el CPNM avanzado, que incluye a pacientes con mutación de <i>HER2</i> en el exón 20, y evalúa la actividad clínica de tarloxotinib en el tratamiento de 2L ⁷	El primer análisis mostró que el 44 % (n=9) de los pacientes mostró una reducción del tumor	El primer análisis mostró tasas bajas de AA graves relacionados con EGFR, como exantema y diarrea

2L, segunda línea; AART, acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; DCR, tasa de control de la enfermedad; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; GI, gastrointestinal; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; IC, intervalo de confianza; mDoR, mediana de duración de la respuesta; mSG, mediana de supervivencia global; mSLP, mediana de supervivencia libre de progresión; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. NCT03318939; 2. Cornelissen R, et al. Presentado en: Congreso Virtual ESMO 2021, del 16 al 21 de septiembre de 2021. Resumen 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(Supl. 4):S1142–215.

Información del ensayo por número NCT disponible en: www.clinicaltrials.gov (último acceso el 1 de septiembre de 2021).

Combinaciones dirigidas a HER2

Combinación dirigida a HER2	Detalles del estudio	Resultados de eficacia
Pertuzumab + trastuzumab (AcM HER2 + AcM HER2)	Ensayo de cesta de fase IIa (My Pathway) que incluye a 30 pacientes con CPNM con mutación de <i>HER2</i> o resistente positivo en <i>HER2</i> ¹	<ul style="list-style-type: none">• Mutación de <i>HER2</i>: TRO 21 %• Positivo en <i>HER2</i>: TRO 13 %
Trastuzumab deruxtecan + pembrolizumab (ADC HER2 + ICI)	Estudio de fase Ib, abierto, de dos partes, multicéntrico, no aleatorizado, de dosis múltiple, que incluye dos cohortes de pacientes con CPNM con expresión de <i>HER2</i> o mutación de <i>HER2</i> ²	<ul style="list-style-type: none">• En curso• Finalización principal estimada: agosto de 2022
Trastuzumab + tucatinib (AcM HER2 + TKI)	Ensayo de cesta de fase IIb de trastuzumab y tucatinib, que evalúa la actividad clínica en tumores sólidos con alteraciones de <i>HER2</i> , incluida una cohorte para CPNM ³	<ul style="list-style-type: none">• En curso• Finalización principal estimada: enero de 2023

AcM, anticuerpo monoclonal; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; *HER2*, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa; TRO, tasa de respuesta objetiva.

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

Información del ensayo por número NCT disponible en: www.clinicaltrials.gov (último acceso el 1 de septiembre de 2021).