

# Entschlüsselung von HER2 bei NSCLC: Fortschritte bei Biomarker-Tests und gezielten Therapien

# Rechtliche Hinweise und Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von USF Health und touchIME erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch USF Health und touchIME und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab.*

# Ein Gespräch zwischen:



**Prof. Enriqueta Felip**

Medizinische Onkologin,  
Universitätsklinikum Vall d'Hebron,  
Barcelona, Spanien



**Prof. Keith Kerr**

Beratender Pathologe,  
Aberdeen University Medical School  
und Aberdeen Royal Infirmary,  
Aberdeen, UK



# Tagesordnung

**Aktivierende HER2-Veränderungen bei NSCLC**

**Test auf HER2-Veränderungen bei NSCLC**

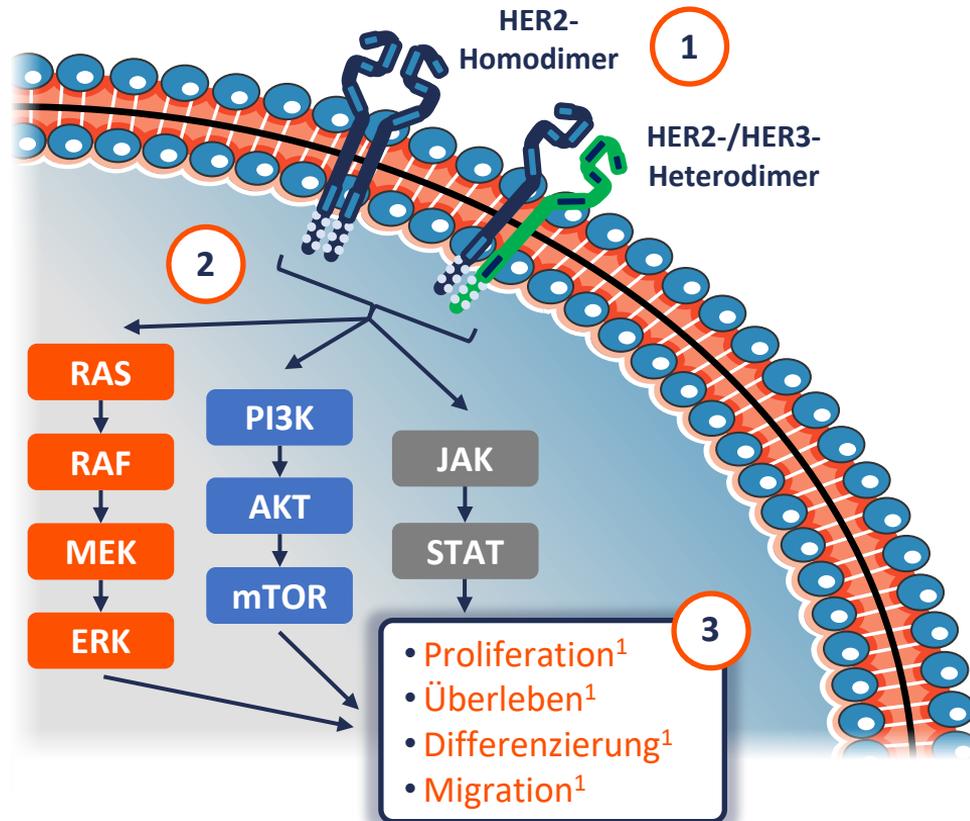
**Bewertung von auf HER2 abgezielte Behandlung bei NSCLC**

## Aktivierende HER2-Veränderungen bei NSCLC

**Prof. Enriqueta Felip**  
Medizinische Onkologin,  
Universitätsklinikum Vall d'Hebron,  
Barcelona, Spanien



# HER2 vermittelt den karzinogenen Prozess bei NSCLC



- 1
  - HER2 hat keinen bekannten Liganden<sup>1-3</sup>
  - Aktivierung durch Heterodimerisierung mit anderen Rezeptoren der HER-Familie oder Homodimerisierung<sup>1,2</sup>

- 2
  - Aktiviert nachgelagerte Signalwege<sup>1-3</sup>

- 3
  - Reguliert Zellprozesse<sup>1,3</sup>

- HER2-Veränderungen, die seine Aktivität steigern, tragen zur Karzinogenese und Tumorprogression bei<sup>1</sup>

# Prävalenz von HER2-Veränderungen bei NSCLC

HER2-Mutation

1–4 %

HER2-Überexpression

2–30 %

HER2-Amplifikation

2–5 %

# Richtlinien für HER2-Tests bei NSCLC



## ESMO<sup>1</sup>

- Bei metastasiertem Nicht-Plattenepithel-NSCLC sollte ein *HER2*-Mutationstest durchgeführt werden
- Multiplex-Plattformen (NGS) sind vorzuziehen

## ASCO<sup>2</sup>

- NGS-Tests für Gewebe und/oder Blut für *HER2*-Veränderungen

## NCCN<sup>3</sup>

- Vollständige Genotypisierung einschließlich *HER2* bei fortgeschrittenem/metastasiertem Adenokarzinom, großzelligen und NSCLC NOS
- Kann bei mSCC berücksichtigt werden
- NGS-basierte Ansätze bevorzugt

ASCO, American Society of Clinical Oncology; ESMO, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; mSCC, metastasiertes Plattenepithelkarzinom; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NGS, Next-Generation-Sequencing; NOS, nicht anderweitig spezifiziert; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

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. Verfügbar unter: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (abgerufen am 25. Juni 2024).

## Test auf HER2-Veränderungen bei NSCLC

**Prof. Keith Kerr**

Beratender Pathologe,  
Aberdeen University Medical School  
und Aberdeen Royal Infirmary,  
Aberdeen, UK



# Techniken zum Nachweis von HER2-Veränderungen

## Mutation

- NGS (bevorzugt)<sup>1,2</sup>
- Sanger-Sequenzierung<sup>1,2</sup>
- ARMS-PCR<sup>1</sup>
- digitale Tröpfchen-PCR<sup>1</sup>
- Pyrosequenzierung<sup>2</sup>
- RT-PCR<sup>2</sup>
- qPCR<sup>2</sup>

## Amplifikation

- FISH<sup>1,2</sup>
- NGS<sup>1,2</sup>
- qRT-PCR<sup>1</sup>

## Überexpression

- IHC<sup>1,2</sup>

ARMS, System der amplifizierungsresistenten Mutationen; FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC, Immunhistochemie; NGS, Next Generation Sequencing; PCR, Polymerase-Kettenreaktion; q, quantitativ; qRT-PCR, quantitative Echtzeit-PCR; RT-PCR, Reverse Transkriptase-PCR.

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

## Bewertung von auf HER2 abgezielten Behandlungen bei NSCLC

**Prof. Keith Kerr**

Beratender Pathologe,  
Aberdeen University Medical School  
und Aberdeen Royal Infirmary,  
Aberdeen, UK



# Genehmigte auf HER2 abgezielte Behandlungen



## Trastuzumab-Deruxtecan



Fortgeschrittener NSCLC mit **aktivierender HER2-Mutation**, der nach einer Chemotherapie auf Platinbasis ± Immuntherapie eine systemische Therapie erfordert<sup>1</sup>



Inoperabler oder metastasierter NSCLC mit **aktivierenden HER2-Mutationen** nach vorheriger systemischer Therapie<sup>2</sup>



Inoperable oder metastasierte **HER2-positive (IHC 3+)** solide Tumoren nach vorheriger systemischer Behandlung und ohne zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten<sup>2</sup>

HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IHC, Immunhistochemie; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

1. EMA. SmPC zu Trastuzumab-Deruxtecan. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3VSnhXU> (abgerufen am 28. Mai 2024);

2. FDA Trastuzumab-Deruxtecan PI. Verfügbar unter: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf) (abgerufen am 28. Mai 2024).

# Zukünftige Richtungen für auf HER2 abgezielte Behandlungen

Beispiele für auf HER2 abzielende Wirkstoffe in klinischen Studien

## Tyrosinkinaseinhibitoren



## Antikörper-Wirkstoff-Konjugate



Erstlinie

- Trastuzumab-Deruxtecan bei Patienten mit inoperablem la/mNSCLC mit *HER2*-Mutationen (DESTINY-Lung04)<sup>7</sup>

HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; la/mNSCLC, lokal fortgeschrittener oder metastasierter nicht-kleinzelliger Lungenkrebs.

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

Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummer durchsucht werden. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/> (abgerufen am 28. Mai 2024).

# Trastuzumab-Deruxtecan bei *HER2*-mutiertem NSCLC

## DESTINY-Lung01.

Ergebnisse der *HER2*-mutierenden Kohorte<sup>1</sup>



Patienten mit *HER2*-mutiertem metastasiertem NSCLC, das auf die Standardbehandlung nicht anspricht

6,4 mg/kg  
(n=91)

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

## DESTINY-Lung02.

Abschließende Analyse bei ASCO 2024 vorgestellt<sup>2</sup>



Patienten mit vorbehandeltem *HER2*-mutiertem metastasiertem NSCLC

5,4 mg/kg  
(n=102)

6,4 mg/kg  
(n=50)

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

ASCO, American Society of Clinical Oncology; cORR, bestätigte objektive Ansprechquote; DoR, Ansprechdauer; *HER2*, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; m, median; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 2. Jänne PA, et al. Vorgestellt bei der ASCO-Jahrestagung 2024, Chicago, Illinois, USA. 31. Mai bis 4. Juni 2024. Abstr. 8543.

# Trastuzumab-Deruxtecan bei HER2-überexprimierendem NSCLC

## DESTINY-Lung01

### Ergebnisse aus HER2-überexprimierendem Kohorten



Patienten mit HER2-überexprimierendem (IHC 3+ oder 2+ ohne bekannte *HER2*-Mutation), inoperablem oder metastasiertem NSCLC, der bei Standardbehandlung rezidiert/bei dem sie nicht anschlägt oder bei dem keine Standardbehandlung verfügbar ist

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

# Daten für neue auf HER2 abzielende Wirkstoffe

			Überlebensergebnisse					
	Arzneimittel	Studie	Patientenpopulation	ORR (%)	DCR (%)	mDoR (mos)	mPFS (mos)	mOS (mos)
ADC	Trastuzumab-Emtansin <sup>1</sup>	JapicCTI-194620 (N=22)	HER2-Exon 20 Insertionsmutation und eine oder zwei vorherige Chemotherapielinien	38,1	52,4	3,5	2,8	8,1
	Pyrotinib <sup>2</sup>	ChiCTR1800020262 (N=78)	NSCLC im Stadium IIIB–IV mit HER2-Mutationen	19,2	74,4	9,9	5,6	10,5
TKI	BAY 2927088 <sup>3</sup>	SOHO-01 (N=34) Wirksamkeitsanalyse n=33	Fortgeschrittener NSCLC mit einer HER2-aktivierenden Mutation und Progression der Erkrankung nach ≥1 systemischer Therapie, aber in Bezug auf HER2 abgezielte Behandlung therapienaiv	70	82	NR	8,1	-
	Zongertinib <sup>4</sup>	Beamion LUNG-1 (n=41)	HER2-Aberration-positive fortgeschrittene/inoperable/metastasierte solide Tumoren, einschließlich HER2-Mutation-positivem NSCLC, der gegenüber einer Standardbehandlung resistent/für diese ungeeignet ist	44	93	15,8	BID: 13,8 QD: 12,3	-

ADC, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; BID, zweimal täglich; DCR, Krankheitskontrollrate; DoR, Ansprechdauer; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; m, median; mos, Monate; NR, nicht erreicht; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR, objektive Ansprechquote; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; QD, einmal täglich; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.

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. Vorgestellt bei der ASCO-Jahrestagung 2024, Chicago, Illinois, USA. 30. Mai bis 4. Juni 2024. Abstr. LBA8598; 4. Heymach J, et al. Vorgestellt bei der ASCO-Jahrestagung 2024, Chicago, Illinois, USA. 30. Mai bis 4. Juni 2024. Abstr. 8514.