

# 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**

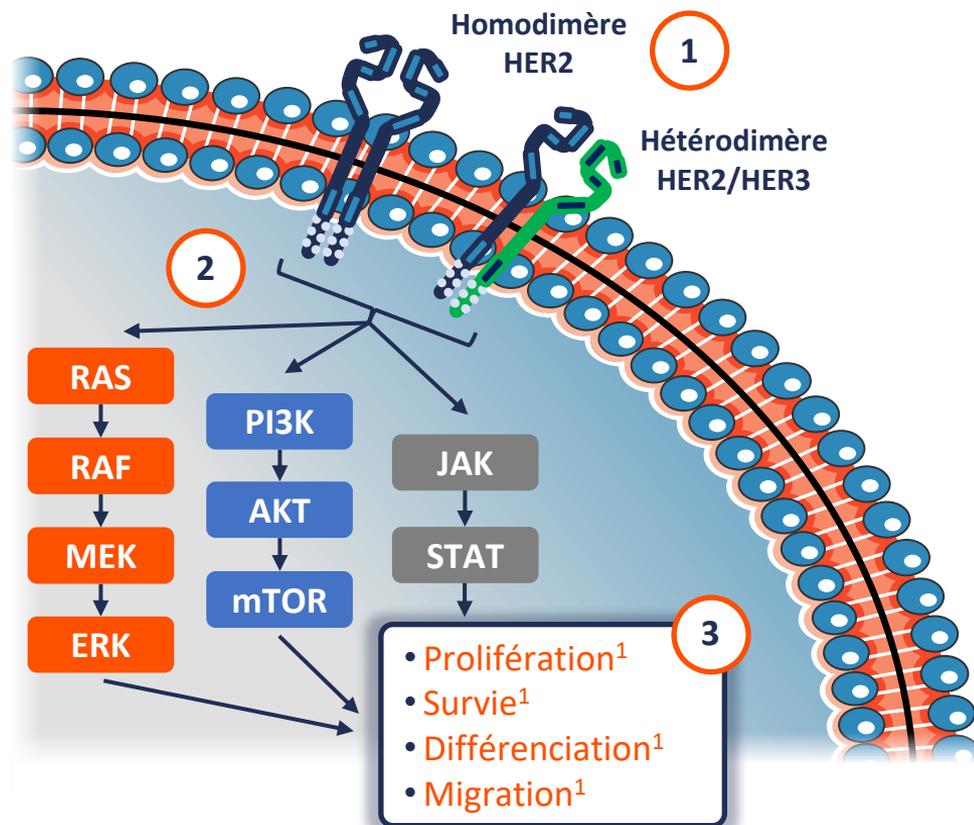
**Évaluation du traitement ciblé sur HER2 dans le CPNPC**

## 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 connu<sup>1-3</sup>
  - Activé par hétérodimérisation avec d'autres récepteurs de la famille HER ou homodimérisation<sup>1,2</sup>

- 2**
- Active les voies de signalisation en aval<sup>1-3</sup>

- 3**
- Régule les processus cellulaires<sup>1,3</sup>

- ⚡**
- Les altérations de HER2 qui régulent positivement son activité contribuent à la carcinogenèse et à la progression tumorale<sup>1</sup>

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



**ESMO<sup>1</sup>**

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

**ASCO<sup>2</sup>**

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

**NCCN<sup>3</sup>**

- 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](http://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)<sup>1,2</sup>
- Séquençage de Sanger<sup>1,2</sup>
- ARMS-PCR<sup>1</sup>
- PCR numérique par gouttelettes<sup>1</sup>
- Pyroséquençage<sup>2</sup>
- RT-PCR<sup>2</sup>
- qPCR<sup>2</sup>

## Amplification

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

## Surexpression

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

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  $\pm$  immunothérapie<sup>1</sup>



CPNPC non résécable ou métastatique avec **mutations activatrices de HER2** après un traitement systémique antérieur<sup>2</sup>



Tumeurs solides **HER2-positives (IHC 3+)** non résécables ou métastatiques après un traitement systémique antérieur et sans options de traitement satisfaisantes<sup>2</sup>

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

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

2. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponible à l'adresse : [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf](https://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)<sup>7</sup>

# Trastuzumab déruxtécan dans le CPNPC avec mutation de *HER2*

## DESTINY-Lung01

Résultats de la cohorte avec mutation de *HER2*<sup>1</sup>



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 2024<sup>2</sup>



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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	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 <sup>4</sup>	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.