

Ampliación de los horizontes del HER2: implicaciones para el CPNM y más allá

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*
- *Ni USF Health ni touchIME 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



Dra. Razelle Kurzrock

Oncóloga
Medical College of Wisconsin
Milwaukee, WI, EE. UU.



Dra. Lyudmila Bazhenova

Oncóloga
UC San Diego Moores Cancer Center
San Diego, CA, EE. UU.



Dr. Ignacio Wistuba

Anatomopatólogo
MD Anderson Cancer Center
Houston, TX, EE. UU.





Agenda

Terapias dirigidas contra el HER2 en tumores sólidos de cualquier tipo histopatológico: un panorama cambiante

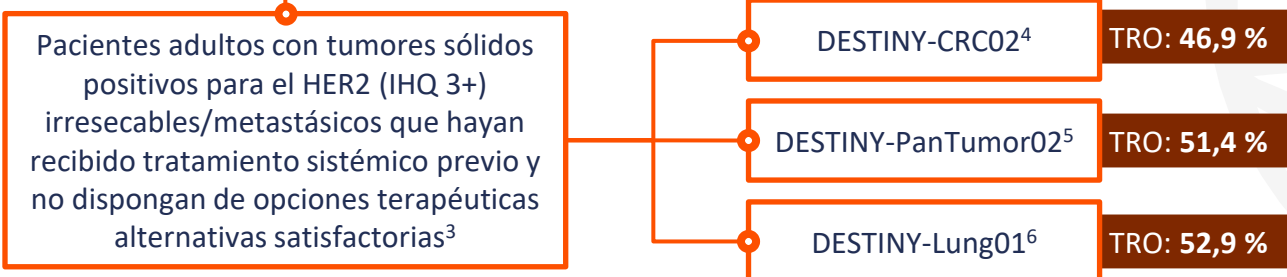
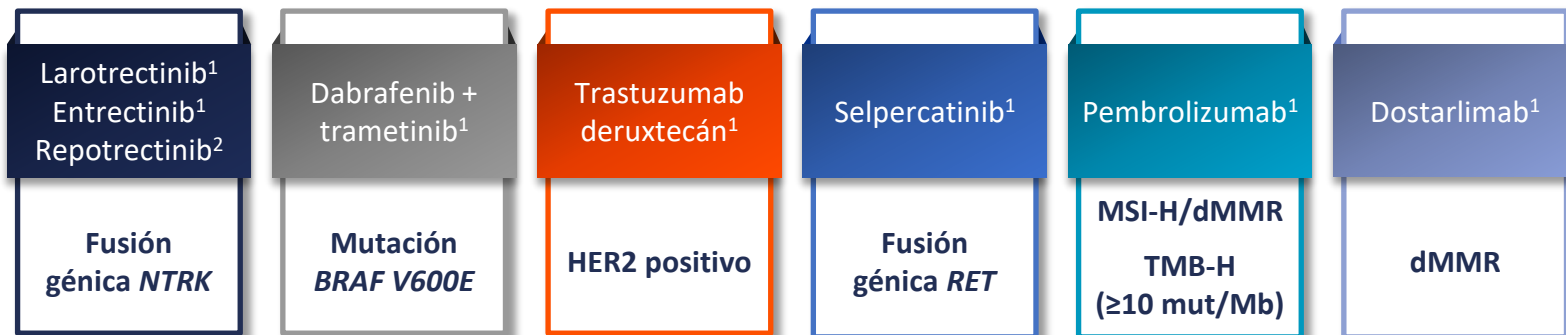
Terapias dirigidas contra el HER2 en el CPNM: consideraciones actuales y futuras

Determinación del estado de HER2 en el CPNM: normalización de los protocolos de pruebas para el control de calidad



**Terapias dirigidas contra el HER2 en tumores
sólidos de cualquier tipo histopatológico:
un panorama cambiante**

Terapias aprobadas por la FDA en cualquier tipo histológico

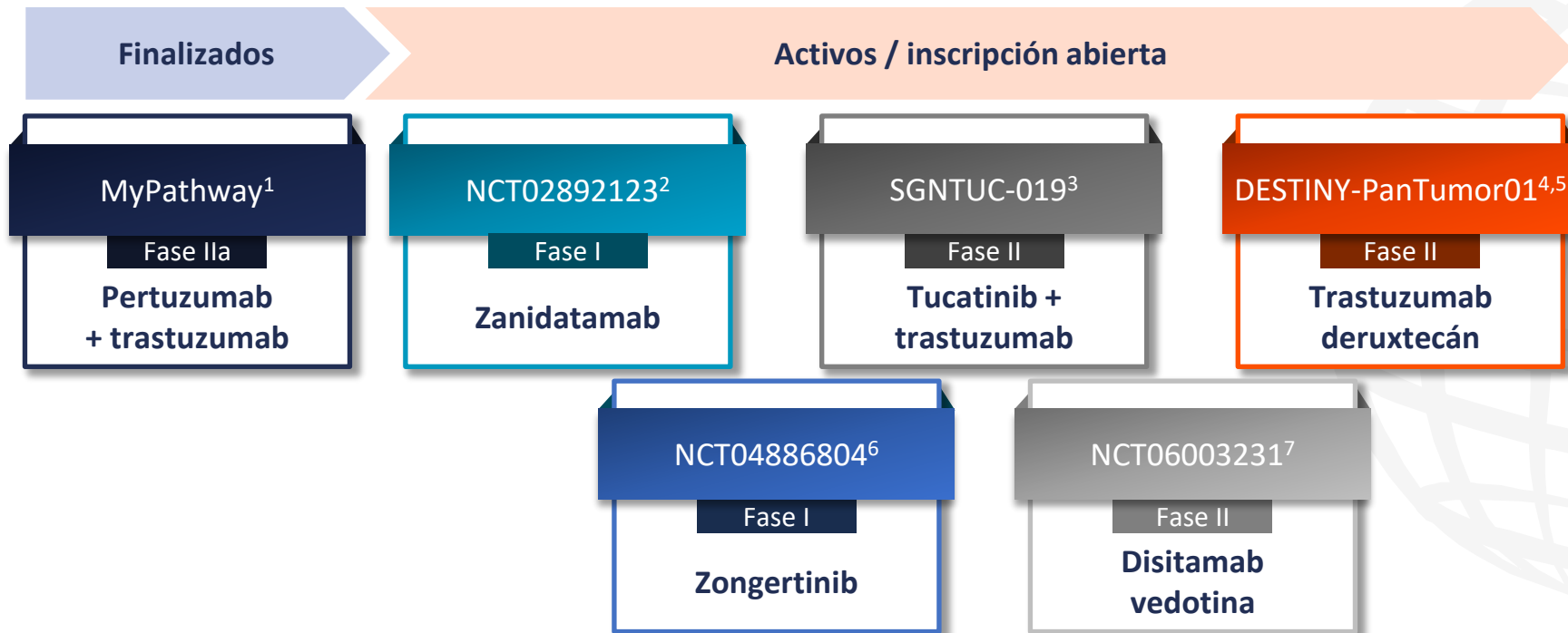


dMMR, déficit de reparación de errores de concordancia; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHQ, inmunohistoquímica; MSI-H, inestabilidad de microsatélites elevada; NTRK, cinasa del receptor de la tropomiosina neurotrófica; TRO, tasa de respuestas objetivas; TMB-H, carga mutacional tumoral elevada.

1. Subbiah V, et al. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:433–52; 2. FDA. Repotrectinib PI. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218213s001lbl.pdf (consultado el 2 de agosto de 2024); 3. FDA. Trastuzumab deruxtecán PI. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf (consultado el 2 de agosto de 2024); 4. Raghav KPS, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:3501; 5. FDA. April 2024. Disponible en: www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-fam-trastuzumab-deruxtecán-nxki-unresectable-or-metastatic-her2 (consultado el 2 de agosto de 2024); 6. Smit EF, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S994–5.

Ensayos de terapias dirigidas al HER2 en cualquier tipo histológico

Selección de ensayos finalizados y en curso



HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

1. ClinicalTrials. NCT02091141; 2. ClinicalTrials. NCT02892123; 3. ClinicalTrials. NCT04579380; 4. ClinicalTrials. NCT04639219; 5. Li BT, *et al. Lancet Oncol.* 2024;25:707–19;

6. ClinicalTrials. NCT04886804; 7. ClinicalTrials. NCT06003231.

Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/> (consultado el 2 de agosto de 2024).

Alteraciones del HER2 en el cáncer

Mutación del gen *HER2*

- Alteración de la estructura del receptor resultante
- Puede provocar la activación constitutiva del HER2

Amplificación del gen *HER2*

- Se caracteriza por un aumento del número de copias del gen *HER2*

Sobreexpresión de la proteína HER2

- Presencia de un mayor número de receptores HER2 en las membranas de las células cancerosas
- Provoca una mayor activación de la señalización intracelular del HER2



Terapias dirigidas contra el HER2 en el CPNM: consideraciones actuales y futuras



TRO con trastuzumab deruxtecán en el CPNM con HER2 alterado

Destiny-Lung01¹

- Sobreexpresión de HER2 (IHQ 2+ o 3+) o mutación activadora de *HER2*
- No epidermoide
- Irresecable o metastásico
- Recidivante / resistente al tratamiento habitual o sin tratamiento habitual disponible

Mutación de *HER2*²:
6,4 mg/kg (n = 91) = **55 %**

Sobreexpresión de *HER2*³:
5,4 mg/kg (n = 41) = **34,1 %**
6,4 mg/kg (n = 49) = **26,5 %**

Destiny-Lung02⁴

- Mutación activadora de *HER2*
- Metastásico
- Recidiva o progresión de la enfermedad durante/después de al menos un régimen previo (de segunda línea o posterior) que contenga un fármaco quimioterápico con platino

Mutación de *HER2*⁵:
5,4 mg/kg (n = 102) = **50 %**
6,4 mg/kg (n = 50) = **56 %**

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHQ, inmunohistoquímica; TRO, tasa de respuestas objetivas.

1. ClinicalTrials.gov. NCT03505710. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/study/NCT03505710 (consultado el 2 de agosto de 2024); 2. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 3. Smit EF, et al. *Lancet Oncol.* 2024;25:439–54; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04644237. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/study/NCT04644237 (consultado el 2 de agosto de 2024); 5. Jänne PA, et al. Presentado en: Congreso Anual de la ASCO 2024, Chicago, IL, EE. UU. 31 de mayo-4 de junio de 2024. Abstr. 8543.

Terapias en investigación dirigidas al HER2 en el CPNM

T-DM1
JapicCTI-194620¹
(n = 22)

- Estadio III o IV, o recidiva posoperatoria
- Mutación de inserción en el exón 20 de *HER2*
- Tratamiento previo con una o dos líneas previas de quimioterapia

TRO: 38,1 %

Pirotinib²
ChiCTR1800020262
(N = 78)

- Estadio IIIB o IV
- Irresecable
- Mutaciones de *HER2*

TRO: 19,2 %

BAY 2927088³
SOHO-01
(N = 34)

- Enfermedad avanzada
- Mutación de *HER2*
- Recidivante / resistente a ≥ 1 terapia sistémica

TRO: 70 %
(análisis de eficacia n = 33)

Zongertinib⁴
Beamion LUNG-1

- Avanzado, irresecable o metastásico
- Fase Ia: mutación de *HER2**; ha agotado las opciones de tratamiento habituales o no es apto para estas
- Fase Ib: mutación de *HER2*; tratado previamente o sin tratamiento previo dependiendo de la cohorte



Fase Ia (n = 41*)
TRO: 44 %
Fase Ib (n = 23)
TRO 74 %

* Las pacientes con cualquier tumor sólido con una anomalía en el HER2 (sobrexpresión, amplificación, mutación somática o reordenación génica) podían entrar en la fase Ia del ensayo; solo se presentaron los resultados de las pacientes con mutación de *HER2*.⁴

CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; T-DM1, trastuzumab emtansina; TRO, tasa de respuestas objetivas.

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. Presentado en: Congreso Anual de la ASCO 2024, Chicago, IL, EE. UU.

30 de mayo-4 de junio de 2024. Abstr. LBA8598; 4. Heymach J, et al. Presentado en: Congreso Anual de la ASCO 2024, Chicago, IL, EE. UU. 30 de mayo-4 de junio de 2024. Abstr. 8514.



**Determinación del estado de HER2 en el CPNM:
normalización de los protocolos de pruebas para el
control de calidad**

Técnicas de detección de alteraciones de HER2

Mutación

- NGS (preferido^{1,2})
- Secuenciación de Sanger^{1,2}
- ARMS-PCR¹
- PCR de gota digital¹
- Pirosecuenciación²
- RT-PCR²
- qPCR²

Amplificación

- FISH^{1,2}
- NGS^{1,2}
- qRT-PCR¹

Sobreexpresión

- IHQ^{1,2}

ARMS, sistema de mutación refractaria a la amplificación; FISH, hibridación con fluorescencia *in situ*; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHQ, inmunohistoquímica; NGS, secuenciación de última generación; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; qPCR, PCR cuantitativa; qRT-PCR, PCR cuantitativa en tiempo real; RT-PCR, PCR con transcripción inversa.

1. Ren S, et al. *ESMO Open*. 2022;7:100395; 2. Bontoux C, et al. *J Pers Med*. 2022;12:1652.