

Descodificar o HER2 no CPNPC: Avanços nos testes de biomarcadores e terapias direcionadas

Renúncia de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que revela tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A USF Health e a touchIME não endossam nem sugerem implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Uma conversa entre:



Prof. Enriqueta Felip

Oncologista Clínica,
Hospital Universitário de Vall d'Hebron,
Barcelona, Espanha



Prof. Keith Kerr

Patologista Consultor,
Faculdade de Medicina da Universidade de
Aberdeen e Real Enfermaria de Aberdeen,
Aberdeen, Reino Unido



Pontos de discussão

Ativação das alterações no HER2 no CPNPC

Pesquisa de alterações no HER2 no CPNPC

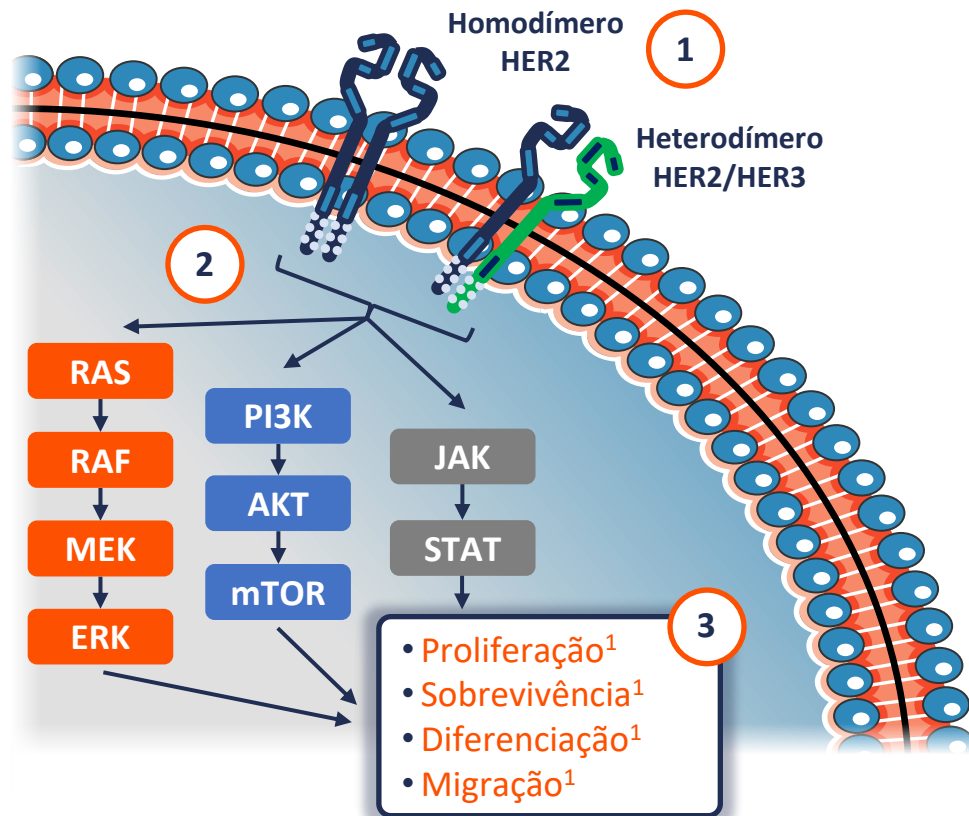
Avaliação do tratamento dirigido ao HER2 no CPNPC

Ativação das alterações do HER2 no CPNPC

Prof. Enriqueta Felip
Oncologista Clínica,
Hospital Universitário de Vall d'Hebron,
Barcelona, Espanha



O HER2 medeia o processo carcinogénico no CPNPC



- 1
- O HER2 não tem ligando conhecido¹⁻³
 - Ativado através de heterodimerização com outros recetores da família HER ou homodimerização^{1,2}

- 2
- Ativa as vias de sinalização a jusante¹⁻³

- 3
- Regula os processos celulares^{1,3}

- ⚡
- As alterações do HER2 que aumentam a sua atividade contribuem para a carcinogénese e a progressão dos tumores¹

Prevalência das alterações do HER2 no CPNPC

Mutação do *HER2*

1–4%

Sobre-expressão do HER2

2–30%

Amplificação do *HER2*

2–5%

Diretrizes para o teste do HER2 no CPNPC



ESMO¹

- O teste de mutação do *HER2* deve ser efetuado para o CPNPC metastático não escamoso
- É preferível utilizar plataformas multiplex (NGS)

ASCO²

- Ensaios NGS em tecidos e/ou sangue sobre alterações do *HER2*

NCCN³

- Genotipagem completa incluindo o *HER2* em doentes avançados/ adenocarcinoma metastático, células grandes e CPNPC NOS
- Pode ser considerado no mSCC
- Preferencialmente abordagens com base em NGS

ASCO, Sociedade Americana de Oncologia Clínica; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; ESMO, Sociedade Europeia de Oncologia Clínica; HER2, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; mSCC, carcinoma de células escamosas metastático; NCCN, Rede Nacional Compreensiva do Cancro; NGS, sequenciação de nova geração; NOS, não especificado de outra forma.

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. CPNPC. V6.2024. Disponível em: www.nccn.org (acedido em 25 de junho de 2024).

Pesquisa de alterações do HER2 em CPNPC

Prof. Keith Kerr

Patologista Consultor, Faculdade de
Medicina da Universidade de
Aberdeen e Real Enfermaria de Aberdeen,
Aberdeen, Reino Unido



Técnicas de deteção de alterações do HER2

Mutação

- NGS (preferencial)^{1,2}
- Sequenciação Sanger^{1,2}
- ARMS-PCR¹
- PCR digital de gotículas¹
- Pirosequenciação²
- RT-PCR²
- qPCR²

Amplificação

- FISH^{1,2}
- NGS^{1,2}
- qRT-PCR¹

Sobre-expressão

- IHC^{1,2}

ARMS, sistema de amplificação refratária de mutações; FISH, hibridação fluorescente in situ; HER2, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IHC, imuno-histoquímica; NGS, sequenciação de nova geração; PCR, reação em cadeia da polimerase; q, quantitativo; qRT-PCR, PCR quantitativo em tempo real; RT-PCR, PCR de transcrição reversa.

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

Avaliação dos tratamentos dirigidos ao HER2 no CPNPC

Prof. Keith Kerr

Patologista Consultor, Faculdade de
Medicina da Universidade de
Aberdeen e Real Enfermaria de Aberdeen,
Aberdeen, Reino Unido



Tratamentos aprovados dirigidos ao HER2



Trastuzumab deruxtecan



CPNPC avançado com **ativação da mutação do HER2** requer terapia sistémica após quimioterapia à base de platina ± imunoterapia¹



CPNPC irressecável ou metastático com **ativação das mutações do HER2** após terapia sistémica prévia²



Tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos **positivos para o HER2 (IHC 3+)** após tratamento sistémico prévio e sem opções de tratamento satisfatórias²

CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; HER2, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IHC, imuno-histoquímica.

1. EMA. Trastuzumab deruxtecan SmPC. Disponível em: <https://bit.ly/3VSnhXU> (consultado em 28 de maio de 2024);

2. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf (consultado a 28 de maio de 2024).

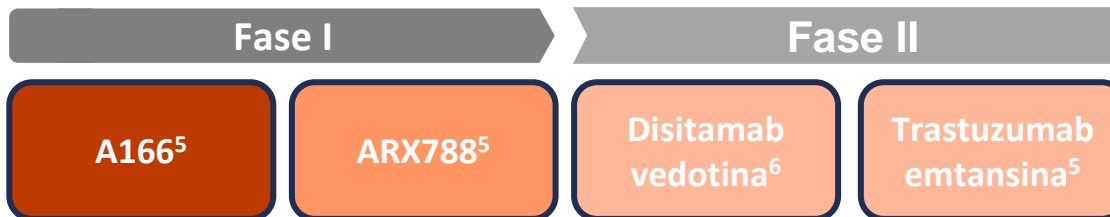
Direções futuras para os tratamentos dirigidos ao HER2

Exemplos de agentes dirigidos ao HER2 em ensaios clínicos

Inibidores da tirosina quinase



Conjugados anticorpo-fármaco



Primeira linha

- Trastuzumab deruxtecan em pacientes com CPNPC não irressecável, Ia/mCPNPC com mutações do *HER2* (DESTINY-Lung04)⁷

Trastuzumab deruxtecan em CPNPC com mutação do *HER2*

DESTINY-Lung01

Resultados da coorte com mutações no *HER2*¹



Pacientes com CPNPC metastático com mutação *HER2* refratário ao tratamento padrão

6,4 mg/kg
(n=91)

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

DESTINY-Lung02

Análise final apresentada na ASCO 2024²



Pacientes com CPNPC metastático com mutação no *HER2* e com tratamento anterior

5,4 mg/kg
(n=102)

6,4 mg/kg
(n=50)

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

ASCO, Sociedade Americana de Oncologia Clínica; cORR, taxa de resposta objetiva confirmada; CPNPC, cancro do pulmão de não pequenas células; DoR, duração da resposta; *HER2*, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; m, mediana; OS, sobrevivência global; PFS, sobrevivência sem progressão.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241-51; 2. Jänne PA, et al. Apresentado em: Reunião Anual da ASCO 2024, Chicago, IL, EUA. 31 maio - 4 junho, 2024. Resumo 8543.

Trastuzumab deruxtecan em CPNPC com sobre-expressão do HER2

DESTINY-Lung01

Resultados da coorte com sobre-expressão de HER2



Pacientes com CPNPC irressecável ou metastático com sobre-expressão de *HER2* (IHC 3+ ou 2+ sem mutação do *HER2* conhecida), CPNPC irressecável ou metastático recidivado/refratário ao tratamento padrão ou sem tratamento padrão disponível

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

cORR, taxa de resposta objetiva confirmada; CPNPC, cancro do pulmão com células não pequenas; DoR, duração da resposta; HER2, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; IHC, imuno-histoquímica; m, mediana; OS, sobrevivência global; PFS, sobrevivência livre de progressão.
Smit EF, et al. *Lancet Oncol.* 2024;25:439–54.

Dados relativos a agentes em investigação dirigidos ao HER2

Resultados de sobrevivência

	Medicamentos	Ensaio	População de doentes	ORR (%)	DCR (%)	mDoR (meses)	mPFS (meses)	mOS (meses)
ADC	Trastuzumab emtansina ¹	JapicCTI-194620 (N=22)	Mutação de inserção do exão 20 do gene <i>HER2</i> e uma ou duas linhas anteriores de quimioterapia	38,1	52,4	3,5	2,8	8,1
	Pyrotinib ²	ChiCTR1800020262 (N=78)	CPNPC de fase IIIB-IV com mutações no <i>HER2</i>	19,2	74,4	9,9	5,6	10,5
TKI	BAY 2927088 ³	SOHO-01 (N=34) Análise da eficácia n=33	CPNPC avançado com uma mutação ativadora do <i>HER2</i> e com progressão da doença após uma terapia sistémica ≥ 1 , mas sem terapia dirigida ao HER2	70	82	NR	8,1	-
	Zongertinib ⁴	Beamion LUNG-1 (n=41)	Tumores sólidos avançados/irressecáveis/metastáticos positivos para a aberração <i>HER2</i> , incluindo CPNPC positivo para a mutação HER2, refratários/inadequados para o tratamento padrão	44	93	15,8	BID: 13,8 QD: 12,3	-

ADC, conjugado anticorpo-fármaco; BID, duas vezes por dia; CPNPC, cancro do pulmão com células não pequenas; DCR, taxa de controlo da doença; DoR, duração da resposta; HER2, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; m, mediana; NR, não atingido; ORR, taxa de resposta objetiva; OS, sobrevivência global; PFS, sobrevivência livre de progressão; QD, uma vez por dia; TKI, inibidor da tirosina quinase.

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. Apresentado em: Reunião Anual da ASCO 2024, Chicago, IL, USA. 30 de maio – 4 de junho de 2024. Resumo LBA8598; 4. Heymach J, et al. Apresentado em: Reunião Anual da ASCO 2024, Chicago, IL, USA. 30 de maio -4 de junho de 2024. Resumo 8514.