



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°18 – 29/09/2026

Altérations de HER2 dans les CBNPC

Dr Anne-Laure DESAGE – CHU Saint-Etienne

Physiopathologie

-  HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, ErbB2) fait partie de la famille des récepteurs tyrosine kinase ErbB incluant EGFR (ou ErbB1/HER1), ErbB2/HER2, ErbB3/HER3 et ErbB4/HER4 (ou ErbB4/HER4). HER2 a la particularité de se lier aux autres récepteurs ErbB par hétérodimérisation, activant ainsi les voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire (voie MAPK/Pi3K-AKT) (1,2).

Données épidémiologiques et caractéristiques clinico-pathologiques

-  Dans les CBNPC, l'activation de HER2 peut se faire selon 3 mécanismes: mutation de HER2 (1,8–5,6 %), amplification de HER2 (2–5 %) et la surexpression de HER 2 (2–30 %) (2,3). A l'inverse des cancers gastriques et cancers du sein, les mutations de HER2 sont plus cliniquement significatives en termes de driver oncogénique dans les CBNPC (2).
-  La plupart des mutations de HER2 concernant le domaine tyrosine kinase vont survenir au niveau de l'exon 20 (environ 70 % des mutations du domaine tyrosine kinase) (4,5). Il s'agit principalement d'insertion de l'exon 20 dont la prévalence est estimée selon les cohortes entre 42 et 58 % des mutations de HER2 (2). A l'inverse des amplifications et surexpressions, les mutations de HER 2 sont associées à des caractéristiques clinico-pathologiques (adénocarcinome, non fumeurs, sujets de sexe féminin) et présentent un tropisme neurologique (2,4,6,7). Les mutations de HER2 sont généralement mutuellement exclusives des autres addictions oncogéniques (4).
-  L'amplification de HER2 est associée à un mécanisme de résistance aux TKIs de l'EGFR.

Perspectives thérapeutiques

-  Le traitement de première ligne métastatique actuel repose principalement sur une chimiothérapie à base de sels de platine associée ou non à une immunothérapie, en l'absence de traitement ciblé validé en première ligne. Les résultats de [DESTINY-Lung04](#) pourraient désormais modifier ce paysage thérapeutique (8).



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Perspectives thérapeutiques (suite)

- ✿ A l'inverse d'autres cancers, les premiers développements du trastuzumab (anticorps monoclonal ciblant HER2) en association à la chimiothérapie se sont avérés décevants dans les CBNPC. **Plusieurs études montrent actuellement un intérêt pour les ADC dès la première ligne ainsi que chez les patients préalablement traités.**
- ✿ Dans l'essai **DESTINY-Lung02**, l'anticorps conjugué **trastuzumab-deruxtecan (T-DXd)** a démontré des résultats intéressants chez des patients préalablement traités à base de sels de platine en association ou non à une immunothérapie (9). Parmi les patients ayant reçu la dose de 5.4 mg/kg de T-DXd, la durée médiane de réponse est de 16.8 mois (IC 95% [6,4-NA]), la survie sans progression de 9.9 mois (IC 95% [7,4-NA]) et la survie globale de 19.5 mois (IC 95% [13.6-NA]) (9). Dans cette étude, 39% des patients ont présenté une toxicité liée au traitement de grade ≥ 3 . Un point de vigilance particulier concerne le risque de survenue de pneumopathie interstitielle diffuse ; 13% des patients ont présenté une PID à la dose de 5.4 mg/kg de T-DXd (1% de grade III et 1% de grade 5) (9).
- ✿ L'étude randomisée de phase III **DESTINY-Lung04** a comparé le trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) 5,4 mg/kg toutes les 3 semaines au standard pembrolizumab + platine-pemetrexed en première ligne chez 454 patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, localement avancé non résécable ou métastatique, porteur d'une mutation de HER2 de l'exon 19 ou 20 (8). La SSP, critère principal évalué en revue centralisée indépendante, était significativement améliorée : 14,3 mois (IC 95 % [12,4–16,5]) versus 8,3 mois (IC 95 % [7,0–9,9]), HR 0,63 (IC 95 % [0,50–0,79] ; $p < 0,0001$). Le taux de réponse objective était de 70,0 % versus 44,5 %, avec une durée médiane de réponse de 13,4 versus 9,7 mois. Un bénéfice en SSP était observé dans les principaux sous-groupes, notamment selon la présence ou l'antécédent de métastases cérébrales et selon le type de mutation HER2 (exon 19 ou 20). La SSP2 était de 22,7 versus 17,3 mois (HR 0,80 ; IC 95 % [0,62–1,02]). À cette première analyse, les données de SG étaient immatures (46,9 %) et aucun test formel de l'hypothèse de SG n'était prévu : médiane 29,3 versus 33,1 mois, HR 1,15 (IC 95 % [0,88–1,52]). L'interprétation de cette analyse précoce de SG est notamment compliquée par un recours plus fréquent à un traitement anti-HER2 ultérieur dans le bras contrôle. Concernant la tolérance, les événements indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 étaient comparables (34,1 % versus 33,6 %), malgré une exposition plus longue au T-DXd. Une PID/pneumopathie attribuée au traitement a toutefois été observée chez 20,8 % des patients sous T-DXd : 3,1 % de grade 1, 13,3 % de grade 2, 2,2 % de grade 3, 0,4 % de grade 4 et 1,8 % de grade 5. Ces données constituent la première démonstration de phase III d'une amélioration de la SSP par une thérapie ciblant HER2 par rapport au standard de chimio-immunothérapie en première ligne.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Perspectives thérapeutiques (suite)

- ✿ Dans l'étude de phase I/II (**HORIZON-Lung**) portant sur 63 patients avec un CPNPC muté HER2 et préalablement traités, le taux de réponse objective obtenu avec le **trastuzumab-rezutecan** (4.8 mg/kg) est de 42% et la médiane de SSP de 8.4 mois (IC 95% [7.1-15]) (10). Dans les données de tolérance disponibles pour la phase I à la dose de 4.8 mg/kg, 42% des patients ont présenté une toxicité de grade ≥ 3 (10,11). Il s'agit principalement de toxicités hématologiques.
- ✿ L'un des challenges thérapeutiques reste le développement de thérapie ciblée orale. Les thérapies pan HER ont été marquées par des toxicités dépendantes de la voie de l'EGFR significative limitant ainsi leur développement. **Plus récemment, des résultats de thérapies ciblées sélectives de HER2 ont été rapportés.**
- ✿ Les TKI sélectifs de HER2 constituent l'autre avancée majeure. Dans **BEAMION-Lung 1**, le **zongertinib**, TKI irréversible sélectif de HER2 épargnant EGFR sauvage, a montré en première ligne un taux de réponse objective de 76 % (IC 95 % [65–84]), une durée médiane de réponse de 15,2 mois (IC 95 % [9,8–NE]) et une SSP médiane de 14,4 mois (IC 95 % [11,1–NE]) (12). Une activité intracrânienne a également été rapportée dans l'analyse exploratoire dédiée aux patients avec métastases cérébrales. Chez les patients préalablement traités porteurs d'une mutation du domaine tyrosine kinase de HER2, le taux de réponse objective était de 71 %, la durée médiane de réponse de 14,1 mois et la SSP médiane de 12,4 mois (13). Aux États-Unis, le zongertinib a obtenu une autorisation accélérée après traitement systémique en août 2025, puis une extension en première ligne en février 2026 (14).
- ✿ **Le zongertinib (120 mg/jour) fait actuellement l'objet d'un accès compassionnel en deuxième ligne. Dans le cadre de l'accès compassionnel, les patients doivent avoir reçu au moins une ligne de traitement préalable en phase métastatique.**
- ✿ Le **sevabertinib**, TKI réversible ciblant HER2, a également démontré une activité importante dans **SOHO-01**. Chez les patients prétraités, le taux de réponse objective était de 64 % et la SSP médiane de 8,3 mois (IC 95 % [6,9–12,3]) (15). Son développement s'est depuis accéléré ; aux États-Unis, l'autorisation accélérée a été étendue en septembre 2026 aux patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique avec mutation activatrice HER2 du domaine tyrosine kinase (16).



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Perspectives thérapeutiques (suite)

- ✿ En première ligne, le paysage thérapeutique des CBNPC HER2 mutés est donc en pleine transformation. DESTINY-Lung04 fournit un niveau de preuve de phase III en faveur du T-DXd, tandis que les TKI sélectifs de HER2 montrent des taux de réponse et des durées de contrôle très encourageants. Les comparaisons randomisées, notamment Beamion-Lung 2 (NCT06151574) et SOHO-02 (NCT06452277), seront essentielles pour définir leur place respective.
- ✿ Les principaux enjeux sont désormais la séquence optimale entre ADC et TKI sélectifs de HER2, l'efficacité intracrânienne, la prise en charge des patients après exposition au T-DXd ou à un TKI, et la sélection thérapeutique selon le profil de mutation. La vigilance vis-à-vis du risque de pneumopathie interstitielle reste un élément majeur lors de l'utilisation du T-DXd.

Références

1. Linggi B, Carpenter G. ErbB receptors: new insights on mechanisms and biology. Trends Cell Biol. 2006 Dec;16(12):649–56. doi:10.1016/j.tcb.2006.10.008 PubMed PMID: 17085050.
2. Ruiter G, Le X, Soo RA, Yamamoto N, Girard N, Wu YL, et al. Emerging treatment strategies for HER2-mutant NSCLC: Striving for selectivity, efficacy, and tolerability. Lung Cancer. 2026 Jun;216:109378. doi:10.1016/j.lungcan.2026.109378 PubMed PMID: 41932250.
3. Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, Planchard D. Targeting HER2 in non-small-cell lung cancer (NSCLC): a glimpse of hope? An updated review on therapeutic strategies in NSCLC harbouring HER2 alterations. ESMO Open. 2021 Oct 1;6(5). doi:10.1016/j.esmoop.2021.100260 PubMed PMID: 34479034.
4. Lovly CM, Baik C, Nagasaka M, Patil T, Maruti SS, Stanhope S, et al. Real-World Patient Characteristics, Mutational Landscape, and Outcomes in Advanced/Metastatic HER2-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol. 2026 Jun;10(6):e2501272. doi:10.1200/PO-25-01272
5. Waliyany S, Nagasaka M, Park L, Lam C, Jiang Z, Lin F, et al. Real-World Prevalence, Treatment Patterns, and Outcomes for Patients With HER2 (ERBB2)-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer, From a US-Based Clinico-Genomic Database. Cancer Med. 2024;13(24):e70272. doi:10.1002/cam4.70272
6. Offin M, Feldman D, Ni A, Myers ML, Lai WV, Pentsova E, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. Cancer. 2019 Dec 15;125(24):4380–7. doi:10.1002/cncr.32461 PubMed PMID: 31469421; PubMed Central PMCID: PMC6891113.
7. Yang S, Wang Y, Zhao C, Li X, Liu Q, Mao S, et al. Exon 20 YVMA insertion is associated with high incidence of brain metastasis and inferior outcome of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients with HER2 kinase domain mutations. Transl Lung Cancer Res. 2021 Feb;10(2):753–65. doi:10.21037/tlcr-20-559 PubMed PMID: 33718019; PubMed Central PMCID: PMC7947396.
8. Rotow J, et al. DESTINY-Lung04: trastuzumab deruxtecan versus pembrolizumab plus platinum-pemetrexed as first-line treatment for advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer. IASLC 2026 World Conference on Lung Cancer, Seoul, Presidential Symposium, abstract PLO3.08, 14 September 2026. AstraZeneca/Daiichi Sankyo. Results based on data cut-off 9 June 2026.
9. Goto K, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim SW, Planchard D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2023 Nov 1;41(31):4852–63. doi:10.1200/JCO.23.01361 PubMed PMID: 37694347; PubMed Central PMCID: PMC10617843.
10. Li Z, Song Z, Hong W, Yang N, Wang Y, Jian H, et al. SHR-A1811 (antibody-drug conjugate) in advanced HER2-mutant non-small cell lung cancer: a multicenter, open-label, phase 1/2 study. Signal Transduct Target Ther. 2024 Jul 15;9:182. doi:10.1038/s41392-024-01897-y PubMed PMID: 39004647; PubMed Central PMCID: PMC11247081.
11. Li Z, Wang Y, Sun Y, Wang L, Li X, Sun L, et al. Trastuzumab rezetecan, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer (HORIZON-Lung): phase 2 results from a multicentre, single-arm study. Lancet Oncol. 2025 Apr;26(4):437–46. doi:10.1016/S1470-2045(25)00012-9 PubMed PMID: 40020696.
12. Heymach JV, Yamamoto N, Girard N, Ruiter G, Smit EF, Planchard D, et al. First-Line Zongertinib in Advanced HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2026 Apr 30;394(17):1675–84. doi:10.1056/NEJMoa2516969 PubMed PMID: 41985129.
13. Heymach JV, Ruiter G, Ahn MJ, Girard N, Smit EF, Planchard D, et al. Zongertinib in Previously Treated HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2025 Jun 19;392(23):2321–33. doi:10.1056/NEJMoa2503704 PubMed PMID: 40293180.
14. US Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to zongertinib for unresectable or metastatic non-squamous NSCLC with HER2 (ERBB2) tyrosine kinase domain activating mutations. Updated first-line indication, 26 February 2026.
15. Le X, Kim TM, Loong HH, Prelaj A, Goh BC, Li L, et al. Sevabertinib in Advanced HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2025 Nov 6;393(18):1819–32. doi:10.1056/NEJMoa2511065 PubMed PMID: 41104928.
16. US Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to sevabertinib for locally advanced or metastatic non-squamous NSCLC with HER2 (ERBB2) tyrosine kinase domain activating mutations. 9 September 2026.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

🫁 Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Onco génique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
ALK	Réarrangement	En cours	Neladalkib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ALKOVE_1)					
EGFR	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	En cours	Osimertinib	Accès précoce post-AMM	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine	Post RT-CT				
	Exon 20	Oui	Amivantamab	AAC	<u>1L en association avec la CT (schéma papillon)</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant#	1	1	CHRYSALES	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
		Non	Sunvozertinib	AAC	Depuis 25/03/2026. Les initiations de traitement ne peuvent désormais plus être réalisées dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel (AAC). Le laboratoire met à disposition son produit uniquement pour les renouvellements.	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
					-	2/+	3	WU-KONG28	SUNVOZERTINIB vs CT	NCT0568988
					-	3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022
					-	2	2	REZILIENT 2	Zipalertinib	NCT05967689
					-	1	3	REZILIENT 3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773
					-	1	3	FURVENT	Furmonertinib vs CT	NCT05607550
	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	Oui	Amivantamab	AAP	<u>En association avec la CT (carboplatine-pemetrexed: schéma mariposa 2) après échec ITK EGFR</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant	2				



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

🌸 Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Oncogénique	Mutation	Acces précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
MET		OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT04427072
						2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
	Amplification / Hyperexpression de MET	oui	Telisotuzumab Vedotin	AAC	CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire : *En situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement *Amplification c-met ou surexpression c-met caractérisée par IHC *Absence de mutation EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/telisotuzumab-vedotin#	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
						2/3	2	LUMINOSITY	Telizotuzumab vedotin	NCT03539536
	altération MET chez EGFR +					post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703
						post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+osimertinib vs CT	NCT05261399
						post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949
			Seribantumab	AAC	Contacteur LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#					
		Oui	Lurbinectedin	AAC	E-SATURNE					
ROS	Fusion	Oui	Zidesamtinib	AAC	E-SATURNE (mais que pour les centres ayant participé à l'essai clinique ARROS-1)	1/	2	REPOROS	Repotrectinib	NCT06552234
NTRK	Fusion	Non			-	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116