



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°10 – 24/09/2024

Focus sur NRG1

Dr Anne-Laure DESAGE – CHU, Saint-Etienne

Physiopathologie - Voie de signalisation

- La neuréguline 1 (NRG1) est une protéine du groupe des neurégulines comportant 4 membres: NRG1 à NRG4. L'isoforme 1 (NRG1) est transmembranaire et comporte un domaine EGF-like. Sur le plan physiologique, NRG1 est notamment impliquée dans le développement du système nerveux (1).
- NRG1 est physiologiquement clivée par des protéases (*i.e.* BACE-1, métalloprotéases de la famille ADAM), induisant ainsi un relargage de ligands NRG1 qui comportent le domaine EGF-like. Ce domaine sert alors de ligand et se lie le plus souvent à HER3 (signal paracrine), induisant la formation d'un récepteur hétérodimère HER2-HER3 (1). Ceci conduit à la phosphorylation du domaine kinase et l'activation de voies de signalisation PI3K-AKT et MAPK (1).
- Les fusions de *NRG1* induisent la formation d'une protéine dite de fusion qui entraîne une expression aberrante et un excès de NRG1 à la surface cellulaire, résultant par des signaux juxtacrine et autocrine à la formation d'hétérodimères HER2-HER3 et ainsi à l'activation des voies de signalisation PI3-AKT et MAPK, et donc la prolifération cellulaire tumorale (1).

Fusions de *NRG1*

- Le gène *NRG1* se situe sur le chromosome 8 (1). Les mutations du gène que sont les fusions impliquant *NRG1* sont rares, elles concernent 0.2% des cancers (2), mais sont en revanche impliquées dans divers types de cancer. Elles ont été décrites initialement en 2014 dans les adénocarcinomes bronchiques, la fusion impliquait *CD74-NRG1* (3). Depuis, d'autres partenaires de fusion ont été décrits. Dans les cancers bronchiques non à petites cellules, les partenaires de fusion les plus fréquents sont *CD74* (48%) et *SDC4* (12%) (2). Le séquençage à partir de l'ARN est la technique la plus adaptée pour la détection des fusions de *NRG1* (1).

Données épidémiologiques et caractéristiques cliniques

- Les fusions de *NRG1* représentent 0.3% des cancers bronchiques non à petites cellules (2). Les fusions de *NRG1* sont principalement retrouvées dans les adénocarcinomes mucineux invasifs avec une incidence pouvant aller jusqu'à 30% (1). En particulier, dans les adénocarcinomes mucineux invasifs *KRAS*-WT, les fusions de *NRG1* ont été retrouvées dans 17.6% des cas (4).
- La majorité des patients porteurs d'une fusion *NRG1* sont non-fumeurs (57% des patients) et de sexe féminin (68% femmes vs. 32% hommes) (2,5). Il s'agit de tumeurs n'exprimant pas souvent le PD-L1 (79% PD-L1 négatif) ou avec une faible expression de PD-L1 (0-20%) (5).
- La protéine de fusion *NRG1* peut également être un mécanisme de résistance par activation d'une voie alterne chez des patients *EGFR* mutés ou *ALK* transloqués traités par thérapie ciblée (6).



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Options thérapeutiques

- ❖ D'après les données du registre eNRGy1, les fusions de *NRG1* sont associées à une faible réponse aux chimiothérapies standards, à base de sels de platine (RR=13%, mPFS=5.8 mois) ou de taxanes (RR=14%, mPFS=4.0 mois) (7). Il ne semble pas y avoir de bénéfice clinique de l'immunothérapie que ce soit en association avec la chimiothérapie (RR=0%, mPFS=3.3 mois) ou en monothérapie (RR=20%, mPFS=3.6 mois) (7). Ainsi, la présence d'une fusion de *NRG1* est considérée comme un facteur de mauvais pronostic quel que soit le traitement. Concernant les thérapies ciblées, peu de données sont disponibles et reposent essentiellement à ce jour sur des données rétrospectives et séries de cas. En revanche, il existe un rationnel à cibler ErbB et en particulier HER2-HER3 en cas de fusion *NRG1* (1,8).
- ❖ L'**afatinib** est la thérapie ciblée la plus étudiée du fait de ses caractéristiques d'inhibiteur pan-HER irréversible. Il a démontré un bénéfice modéré puisque le taux de réponse est estimé à 25% avec une mPFS de 2.8 mois d'après les données du registre eNRGy1 (7). Une cohorte rétrospective retrouvait un taux de réponse objective de 35.5% et une mPFS de 5.5 mois (9).
- ❖ Le **zenocutuzumab** (MCLA-128) est un anticorps bispécifique ciblant HER2 et HER3, empêchant ainsi l'interaction du domaine EGF avec HER3 et la dimérisation HER2-HER3 (10). Les résultats préliminaires de phase I/II eNRGy1 incluant des patients atteints de CBNPC, cancer du pancréas et autres tumeurs solides porteurs de fusion *NRG1* ont démontré un taux de réponse de 27% avec le zenocutuzumab (10,11). Une étude de phase II (NCT02914949) est actuellement en cours (12).
- ❖ Le **seribantumab** est un anticorps ciblant HER3 permettant ainsi d'inhiber l'interaction avec le domaine EGF et ainsi la dimérisation HER2-HER3 (13). Les résultats de la cohorte 1 (patients non pré-traités par des thérapies ciblant récepteur ErbB) de l'essai de phase II CRESTONE (NCT04383210) retrouvent des résultats intéressants avec un taux de réponse objective de 39% et un taux de contrôle de la maladie de 94% dans les CBNPC (14).
- ❖ Enfin, des études sont en cours également avec le **tarloxotinib**, inhibiteur tyrosine kinase pan-HER, qui est une prodrogue inactivée qui devient active en milieu hypoxique tel que l'environnement cancéreux. Un essai de phase I étudiant un anticorps anti-HER3, HMBD-001, est actuellement en cours (NCT05919537).

Au total, nous sommes encore loin des résultats d'efficacité que l'on peut voir pour d'autres addictions oncogéniques ciblables telles que EGFR ou ALK. Pour ces raisons, et du fait de la rareté de cette altération moléculaire, l'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée quand cela est possible.

1.Laskin J, Liu SV, Tolba K, Heining C, Schlenk RF, et al. NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents. *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1693–703. 2.Jonna S, Feldman RA, Swensen J, Gatalica Z, Korn WM, et al. Detection of NRG1 Gene Fusions in Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019 Aug 15;25(16):4966–72. 3.Fernandez-Cuesta L, Plenker D, Osada H, Sun R, Menon R, et al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2014 Apr;4(4):415–22. 4.Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H, Shiraiishi K, Sakamoto H, et al. Druggable Oncogene Fusions in Invasive Mucinous Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014 Jun 12;20(12):3087–93. 5.Duruisseau M, Liu SV, Han JY, Gouant V, Shih JY, et al. NRG1 fusion-positive lung cancers: Clinicopathologic profile and treatment outcomes from a global multicenter registry. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15_suppl):9081–9081. 6.Kucharczyk T, Nicó M, Kucharczyk M, Kalinka E. NRG1 Gene Fusions-What Promise Remains Behind These Rare Genetic Alterations? A Comprehensive Review of Biology, Diagnostic Approaches, and Clinical Implications. *Cancers.* 2024 Aug 5;16(15):2766. 7.Drilon A, Duruisseau M, Han JY, Ito M, Falcon C, et al. Clinicopathologic Features and Response to Therapy of NRG1 Fusion-Driven Lung Cancers: The eNRGy1 Global Multicenter Registry. *J Clin Oncol.* 2021 Sep 1;39(25):2791–802. 8.Fernandez-Cuesta L, Thomas RK. Molecular Pathways: Targeting NRG1 Fusions in Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015 May 1;21(9):1989–94. 9.Liu SV, Frohn C, Minasi L, Fernamborg K, Klink AJ, et al. Real-world outcomes associated with afatinib use in patients with solid tumors harboring NRG1 gene fusions. *Lung Cancer.* 2024 Feb;188:107469. 10.Schram AM, Odintsov I, Espinosa-Cotton M, Khodos I, Sisso WJ, et al. Zenocutuzumab, a HER2xHER3 Bispecific Antibody, Is Effective Therapy for Tumors Driven by NRG1 Gene Rearrangements. *Cancer Discov.* 2022 May 2;12(5):1233–47. 11.Schram AM, O'Reilly EM, O'Kane GM, Goto K, Kim DW, et al. Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreas cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions. *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(15_suppl):3003–3003. 12.Kim DW, Schram AM, Hollebecque A, Nishino K, Macarulla T, et al. The phase I/II eNRGy trial: Zenocutuzumab in patients with cancers harboring NRG1 gene fusions. *Future Oncol.* 2024;20(16):1057–67. 13.Odintsov I, Lui AJW, Sisso WJ, Gladstone E, Liu Z, et al. The anti-HER3 monoclonal antibody seribantumab effectively inhibits growth of patient-derived and isogenic cell line and xenograft models with oncogenic NRG1 fusions. *Clin Cancer Res.* 2021 Jun 1;27(11):3154–66. 14.Patil T, Carrizosa DR, Burkard ME, Reckamp KL, Desai J, et al. Abstract CT229: CRESTONE: A Phase 2 study of seribantumab in adult patients with neuregulin-1 (NRG1) fusion positive locally advanced or metastatic solid tumors. *Cancer Res.* 2023 Apr 14;83(8_Supplement):CT229.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai					
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT	
EGFR	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	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776	
		Non	Mobocertinib		STOP AAC depuis le 23/11/23						
		Non	Poziotinib		aucun accès possible hors essais						
					-	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-MET Bispecific	NCT04868877	
					-	2/+	3	WU-KONG28	SUNVOZERTINIB vs CT	NCT 05668988	
					-	3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022	
				-	2	2	REZILIENT2	Zipalertinib	NCT05967689		
				-	1	3	REZILIENT3	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				
FGFR		Non	Pemigatinib		-	2/+	2	FIGHT-210	Pemigatinib	NCT05253807	
		Non	Erdafitinib		-	2/+	2	RAGNAR	Erdafitinib	NCT04083976	
					-	2/+	1	FORTITUDE-301	Bemarituzumab	NCT05325866	
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime						
KRAS	G12C	Non	Sotorasib		-	1	2	CodeBreak 201	Sotorasib	NCT04933695	
						1	3	CodeBreak 202	sotorasib + CT vs pembro + CT	NCT 05920356	
						2	2	CODEBREAK-IGR	Sotorasib	NCT05631249	
		Oui	Adagrasib	AAC	Cancer bronchique non à petites cellules en L3 ou L2 si inéligible au docetaxel https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime	3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725	
	2/+					3	KRYSTAL-12	Adagrasib vs Docetaxel	NCT04685135		
	1					3	KRYSTAL-7	Adagrasib + pembro + CT	NCT 05609578		
	G12V					2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330	
HER 2		Oui	Trastuzumab deruxtecan		aucun accès possible hors essais	2/+	2	DESTINY-Lung 02	Trastuzumab deruxtecan (2 posologies)	NCT04644237	
						1	3	DESTINY-Lung 04	Trastuzumab Deruxtecan vs Standard of Care Treatment	NCT05048797	
						1/+	1b/2	DS8201-A-U106	Trastuzumab deruxtecan et Pembrolizumab	NCT04042701	
				Zongertinib	AAC	Cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïdes, avec mutation HER2 chez des patients pré-traités https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/zongertinib#	2/+	1	Zongertinib	Zongertinib	NCT04886804
								1	3	SOHO-02	BAY 2927088 vs SOC
						2/+	1/2		BAY 2927088	NCT05099177	



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

MET	Saut Exon 14	NON	Capmatinib		<u>Avis défavorable au remboursement</u>	1/+ 2/+	2 1/2	VISION ***	tepotinib REGN5093	NCT02864992 NCT04077099					
		OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	CHRYSLIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776					
						2/+	1/2	SPARTA	TPX-0022 APL-101	NCT03993873 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	<u>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</u> 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					
	altération MET chez EGFR +										2/3	2	LUMINOSITY	Telisotuzumab vedotin	NCT03539536
											post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703
		post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib+osimertinib vs CT	NCT05261399									
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab		Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT02912949					
			Seribantumab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE										
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#										
NTRK	Fusion	Non	Entrectinib		<u>aucun accès possible hors essais</u>	2/+	2	STARTRK-2	Entrectinib	NCT02568267					
		Oui	Repotrectinib	AAC	<u>Patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement par Crizotinib</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/repotrectinib	2/+	1/2	TRIDENT-1	Repotrectinib	NCT03093116					
RET	fusion RET	OUI (En 1ère ligne)	Selpercatinib	AAC	<u>En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET uniquement en première ligne de traitement</u> https://www.ap-retsevmo.fr/	1	3	LIBRETTO-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou - pembrolizumab	NCT04194944					
						1	3	AcceleRET-Lung	pralsetinib vs standard of care	NCT04222972					
		Non	Pralsetinib			<u>aucun accès possible hors essais</u>	1 ou 2	1/2	LIBRETTO-001	multiples doses de selpercatinib	NCT03157128				
							1/+	1/2	LIBRETTO 201	Programme d'accès élargi (PAE) multicentrique pour le traitement de patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques RET+	NCT03157128				
						1	3	LIBRETTO-432	selpercatinib vs placebo en adjuvant après tt local	NCT04819100					
ROS	Fusion	Oui	Repotrectinib	AAC	CBNPC avancé ou métastatique ROS1+, chez l'adultes après une 1ère ligne de Crizotinib										