



# ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°2 – 28/06/2022


## Focus sur HER2 (ERBB2)


Dr Yannick LE GUEN – CHU Rennes

### Physiopathologie

HER2 est un récepteur tyrosine kinase de la famille HER/EGFR/ERBB qui comprend également EGFR (HER1), HER3 et HER4. HER2 présente certaines particularités : il n'a pas de ligand spécifique, il se lie le plus souvent avec un autre membre de la famille HER (hétérodimérisation) et il possède une forte activité tyrosine kinase. L'activation de HER2 permet via les voies de signalisation (Map Kinase, Pi3K/Akt) d'agir sur la prolifération et la survie de la cellule (1).

Dans le CBNPC, l'**addiction oncogénique** liée à l'activation de la voie HER2 peut se faire par 3 mécanismes: l'**amplification** (2%-5%), la **surexpression** (2%-30%) et les **mutations** (1%-4%) (2).


 L'**amplification génique et la surexpression** d'HER2 ont pour conséquences une modification de la polarité et des capacités d'adhésion de la cellule ainsi que l'activation des voies de signalisation responsables de la prolifération et de la survie de la cellule. Par ailleurs, les **amplifications d'HER2** ont été également décrites comme des **mécanismes de résistance des tumeurs mutées EGFR ou réarrangées ALK** (3) sous traitement ciblé. Ces altérations (amplification et surexpression), fréquentes dans les cancers mammaire et gastrique ont fait l'objet de recommandations permettant de standardiser la recherche de surexpression d'HER2 par des techniques d'immunohistochimie (IHC) et l'amplification génique par technique d'hybridation in situ (HIS) (4).

 Les **mutations somatiques du gène codant pour HER2**, présent sur le chromosome 17, ont un rôle dans l'oncogenèse de certains adénocarcinomes bronchiques. Elles sont retrouvées plus fréquemment au niveau de l'exon 20, qui entre dans le codage du domaine tyrosine kinase d'HER2. Ces mutations sont souvent des insertions ou des mutations faux sens (5). Elles sont habituellement exclusives des autres drivers oncogéniques. Le séquençage (NGS à partir de l'ADN ou de l'ARN) permet d'identifier ces mutations.

La présence des mutations et la surexpression ou l'amplification d'HER2 coexistent très rarement.

### Données épidémiologiques

 Les **mutations (1-4%) d'HER2** sont présentes exclusivement dans les adénocarcinomes. Il s'agit de non-fumeurs dans 50 à 60 % des cas et de femmes dans 60 à 70% des cas (6,7).

 L'**amplification** (2-5%) **et la surexpression** (2-30%) sont présentes majoritairement dans les adénocarcinomes mais la proportion de femmes et de patients exposés au tabac semble identique aux patients ne présentant pas de drivers oncogéniques (8). Enfin la présence d'une amplification d'HER2 a été retrouvée chez des patients présentant une **résistance au TKI de l'EGFR dans 2 et 5 % des cas** (9).



# ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

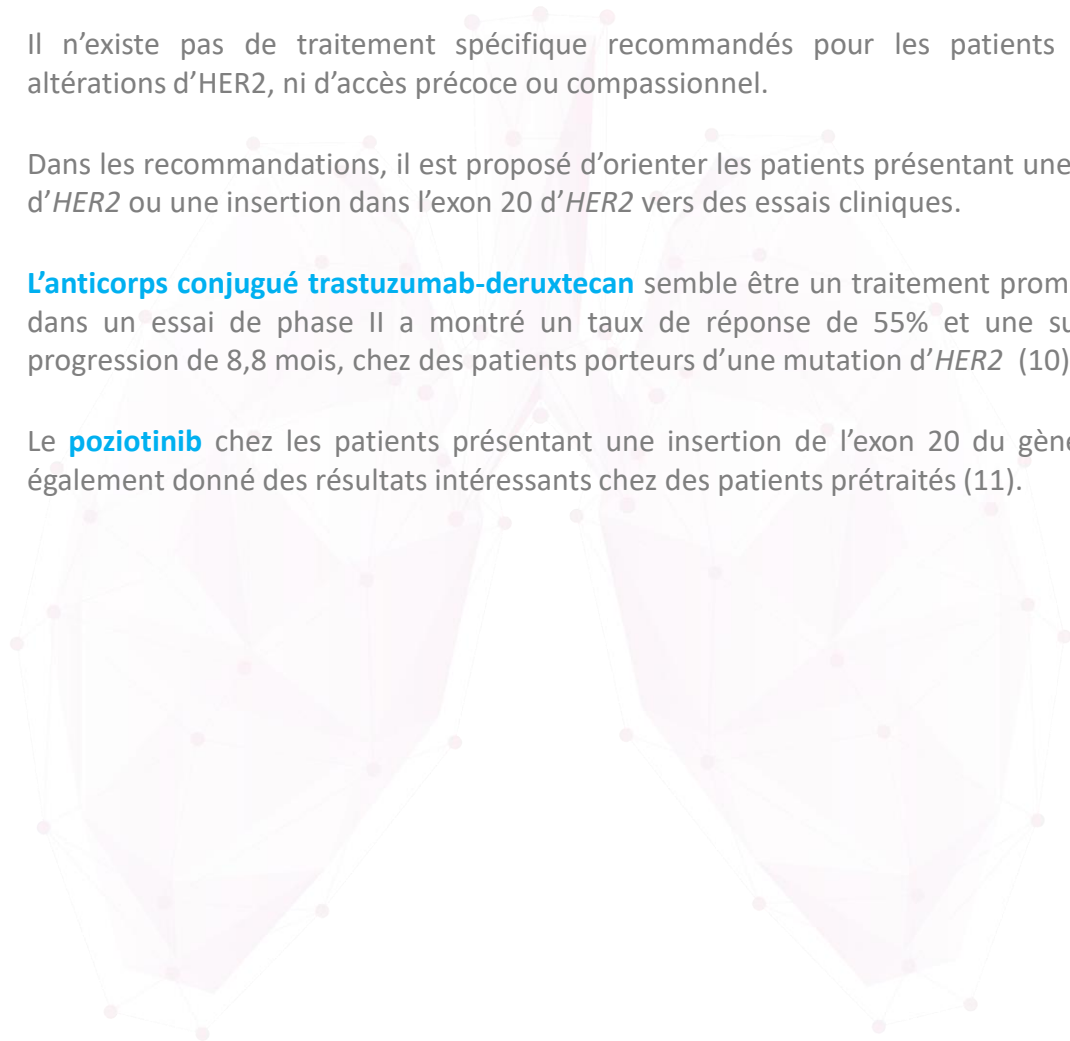
## Les traitements :

Il n'existe pas de traitement spécifique recommandés pour les patients avec des altérations d'HER2, ni d'accès précoce ou compassionnel.

Dans les recommandations, il est proposé d'orienter les patients présentant une mutation d'HER2 ou une insertion dans l'exon 20 d'HER2 vers des essais cliniques.

L'**anticorps conjugué trastuzumab-deruxtecan** semble être un traitement prometteur qui dans un essai de phase II a montré un taux de réponse de 55% et une survie sans progression de 8,8 mois, chez des patients porteurs d'une mutation d'HER2 (10).

Le **poziotinib** chez les patients présentant une insertion de l'exon 20 du gène HER2, a également donné des résultats intéressants chez des patients prétraités (11).





# ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

## 🦋 Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driver Oncogénique	Altération moléculaire	Accès précoce Pré AMM	Essai					
			Ligne	Phase	Nom	Description	NCT	
EGFR	Exon 20	Oui	<a href="https://www.atujanssen.com/amivantamab/">https://www.atujanssen.com/amivantamab/</a>	1	3	PAPILLON	amivantamab carboplatine pemetrexed vs CT	NCT04538664
				1	3	TAK-788-3001	mobocertinib seul ou platine-pemetrexed	NCT04129502
			<a href="https://ansm.sante.fr/tableau-atun/mobocertinib-40-mg-gelule">https://ansm.sante.fr/tableau-atun/mobocertinib-40-mg-gelule</a>	1/+	2	Zenith20	poziotinib	NCT03318939
			<a href="https://ansm.sante.fr/tableau-atun/poziotinib-2-mg-comprime">https://ansm.sante.fr/tableau-atun/poziotinib-2-mg-comprime</a>	2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
				3/+	1/2	WU-KONG1	DZD9008	NCT03974022
FGFR		Oui	<a href="https://ansm.sante.fr/tableau-atun/erdafitinib-3-mg-comprime">https://ansm.sante.fr/tableau-atun/erdafitinib-3-mg-comprime</a>	2/+	2	FIGHT-210	pemigatinib	NCT05253807
HRAS		Oui	<a href="https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime">https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime</a>					
KRAS	G12C	Oui	<a href="https://atucohortesotorasib.bepatientsolutions.com">https://atucohortesotorasib.bepatientsolutions.com</a>	2	3	CodeBreak 200	sotorasib vs docetaxel	NCT04303780
				1	2	CodeBreak 201	sotorasib	NCT04933695
				2	3	KRYSTAL-12	adagrasib vs docetaxel	NCT04685135
				3/+	1	ERCRAFT	LXH254-LTT462	NCT02974725
	G12V			2/+	1b/2	RAMP-202	VS-6766 vs VS-6766 et defactinib	NCT04620330
HER2		Non		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	
			2/+	1	TAS2940-101	TAS2940	NCT04982926	
			2/+	1/2	MasterKey-01	BDTX-189	NCT04209465	
			2 ou 3	3	PYRAMID-1	pyrotinib vs docetaxel	NCT04447118	



## ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

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

Driver Oncogénique	Altération moléculaire	Accès précoce Pré AMM	Essai					
			Ligne	Phase	Nom	Description	NCT	
MET	Saut Exon 14	Oui	<a href="https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/capmatinib-150-mg-et-200-mg-comprimes-pellicules">https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/capmatinib-150-mg-et-200-mg-comprimes-pellicules</a>	1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
				2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
				2/+	1	CHRYSALIS	amivantamab +/- lazertinib +/- carboplatine pemetrexed	NCT02609776
			<a href="https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule">https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule</a>	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
				2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
				2/3	3	GEOMETRY-3	capmatinib vs docetaxel	NCT04427072
		Amplification / Hyperexpression de MET		1/+	2	VISION	tepotinib	NCT02864992
				2/+	1/2	***	REGN5093	NCT04077099
				2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT03993873
				2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT03175224
	ALTERATION MET chez EGFR +		post osimertinib	2	INSIGHT2	tepotinib + osimertinib	NCT03940703	
			post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT04606771	
NRG1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab / Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	MCLA-128-CL01	zenocutuzumab	NCT02912949
		Seribantumab / Contacter LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE						
NUT-BDR4	Fusion	Oui	<a href="https://ansm.sante.fr/tableau-atun/bms-986158-0-25-mg-gelule-bms-986158-2-mg-gelule">https://ansm.sante.fr/tableau-atun/bms-986158-0-25-mg-gelule-bms-986158-2-mg-gelule</a>					
NTRK	Fusion	NON		2/+	2	STARTRK-2	entrectinib	NCT02568267
				2/+	1/2	TRIDENT-1	repotrectinib	NCT03093116
RET	fusion RET	NON	<u>pas d'accès possible au selpercatinib ni au pralsetinib hors essais</u>	1	3	LIBRETTO-431	selpercatinib vs platine/pemetrexed + ou - pembrolizumab	NCT04194944