

CÂNCER DE PULMÃO

2ª JORNADA ONCONNECTION MULTICARE

2024

GERENCIAMENTO E PRODUÇÃO





Mutação do HER-2 Diagnóstico e Tratamento

Sandro Cavallero

Oncologista Clínico HAB e CTO/PA Mestre em Oncologia e Ciências Médicas



Conflitos de Interesse

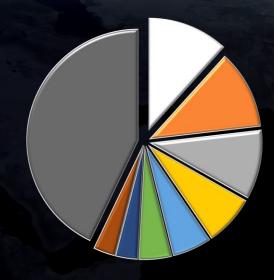
- De acordo com a Resolução 1931/2009 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro que:
- Apresentações: como palestrante convidado participo dos eventos de: Knight Therapeutics, Bayer, Astra Zeneca, Boheringher, Roche, Pfizer, Novartis, MSD, Bristol, Astellas, Janssen e Daichii Sankyo.
- Apoio em viagens para congressos e atividades científicas: Roche, Pfizer, Bayer, Janssen, Astellas, Astra Zeneca, Boheringher e MSD.
- Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas.
- Os meus pré requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão que estas empresas respeitam.





EPIDEMIOLOGIA

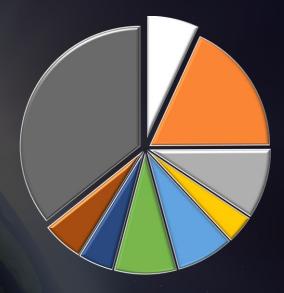
INGIDÊNGIA



2.206.771 Casos novos por ano



MORTALIDADE



1.796.144 Mortes por ano





Avanços no Tratamento

do Câncer de Pulmão Metastático







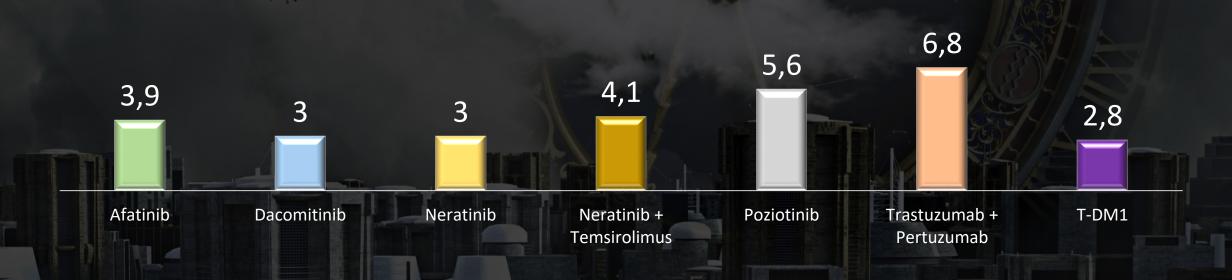


Tratamentos Anti-HER (1 e 2ª linha)

Trial	Drug	Population	n	Phase	Line		Effic	acy		Safety G3+ TRAE	Reference
						ORR	mPFS (Months)	mDoR (Months)	mOS (Months)		
HER2 TKIs											
NICHE	Afatinib	HER2 mutation (exon-20 insertion)	13	П	≥2L	53.8%	3.9	NR	14.0	<10%	[100]
MG Kris et al.	Dacomitinib	HER muta- tions/amplification	30	П	≥2L	12% (3/26 HER2 mutated), 0% (HER2 amplified)	3	NR	9.0	NR	[101]
PUMA-NER- 4201	Neratinib +/- temsirolimus	HER mutations	62	П	≥2L	0% (neratinib) 19% (8/43 combined)	3 (neratinib) 4.1 (combined)	NR	(neratinib) 15.8 (combined)	G3 diarrhea (12% neratinib, 14% combined)	[102]
SUMMIT	Neratinib	HER2/3 mutations	26	П	≥2L	4% (1/26)	5.5	NR	NR	G3 diarrhea (22%)	[103]
ZENITH-20 (cohort 2)	Poziotinib (16 mg QD)	HER2 mutation (exon-20 insertion)	90	II	≥2L	27.8%	5.5	5.1	NR	G3 rash (48.9%), G3 diarrhea (25.6%), G3 stomatitis (24.4%)	[104]
ZENITH-20 (cohort 4)	Poziotinib (16 mg QD or 8 mg QD)	HER2 mutation (exon-20 insertion)	80	П	1L	39%	5.6	5.7	NR	G3 rash (QD, 45%; BID, 39%), stomatitis (QD, 21%; BID, 15%), diarrhea (QD, 15%; BID, 21%)	[105]
Zhou et al.	Pyrotinib	HER2 mutation	60	П	≥2L	30%	6.9	6.9	14.4	G3 or G4 (28.3%), G3 diarrhea (20%)	[106]
Song et al. PATHER2	Pyrotinib Pyrotinib + apatinib	HER2 mutation HER muta- tions/amplification	78 33	П	≥1L ≥2L	19.2% 51.5%	5.6 6.9	9.9 6.0	10.5 14.8	20.5% G3 diarrhea (3%), G3 hypertension (9.1%)	[107] [108]
Monoclonal antil	bodies										
IFCT 1703-R2D2	Pertuzumab Trastuzumab Docetaxel	HER2 alteration (exon-20 mutation or insertion)	47	п	≥2L	29%	6.8	11.0	17.6	64%	[109]
Antibody-drug o	conjugates										
Iwama et al.	TDM-1	HER2 mutation (exon-20 insertion)	22	П	≥2L	38.1%	2.8	3.5	8.1	22.7%	[110]
Peters et al.	TDM-1	HER2 IHC ≥2+	49	П	≥2L	0% (IHC 2+) 20% (IHC 3+)	2.6 (IHC 2+) 2.7 (IHC 3+)	3.6	12.2 (IHC 2+) 15.3 (IHC 3+)	22%	[111]
DESTINY- Lung01 Cohort 1	T-DXd (6.4 mg/kg)	HER2 IHC 2, 3+	49	п	≥2L	24.5%	5.4	6.0	NR	73.5%	[112]
DESTINY- Lung01 Cohort 2	T-DXd (6.4 mg/kg)	HER2 mutation	91	п	≥2L	55%	8.2	9.3	17.8	46%	[113]
DESTINY- Lung02	T-DXd (5.4 mg/kg or 6.4 mg/kg)	HER2 mutation	152	П	≥2L	49.0% (5.4 mg/kg) 56.0% (6.4 mg/kg)	9.9 (5.4 mg/kg) 15.4 (6.4 mg/kg)	16.8 (5.4 mg/kg) NR (6.4 mg/kg)	19.5 (5.4 mg/kg) NR (6.4 mg/kg)	31.7% (5.4 mg/kg) 58% (6.4 mg/kg)	[114]

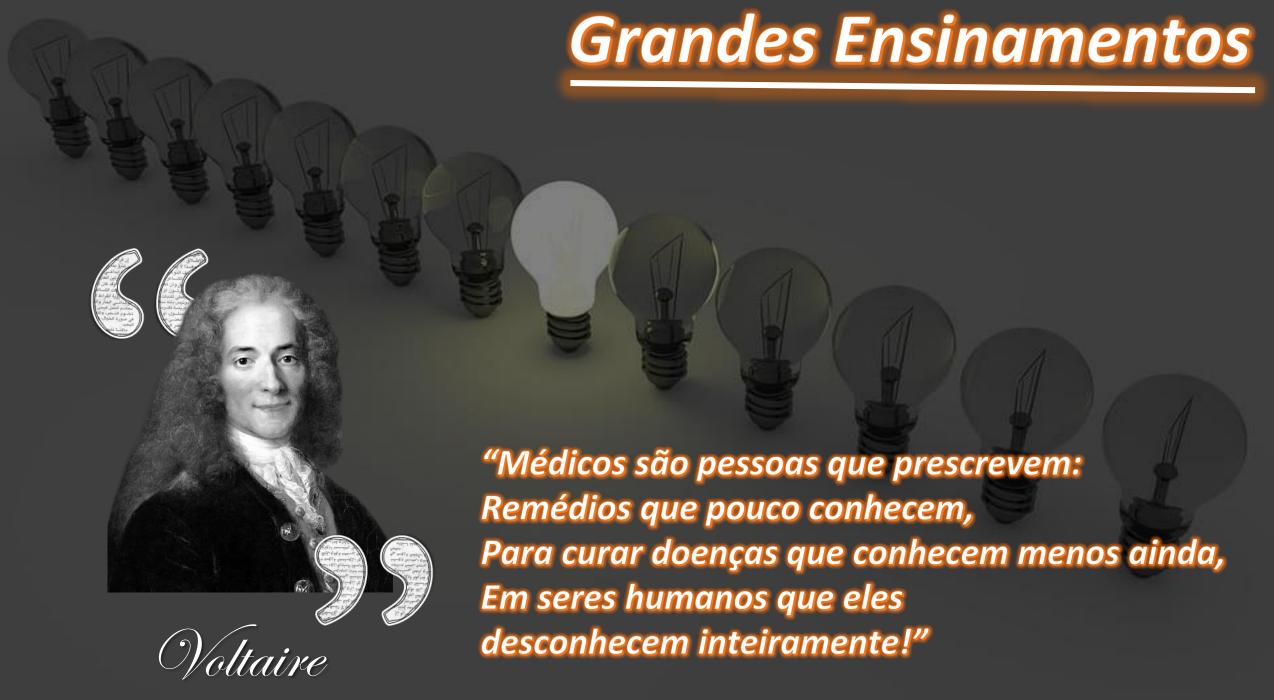
Tratamentos Anti-HER (1 e 2ª linha)





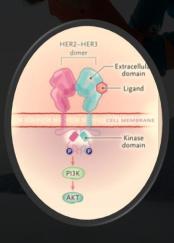
As imagens e conteúdo aqui inseridos são do arsenal e de responsabilidade do autor.

Loeffler E, et al. Life (Basel). 2023 Dec 29;14(1):64.





Alteração HER-2... Mas qual??



Mutação

NGS

1 - 4%

Amplificação

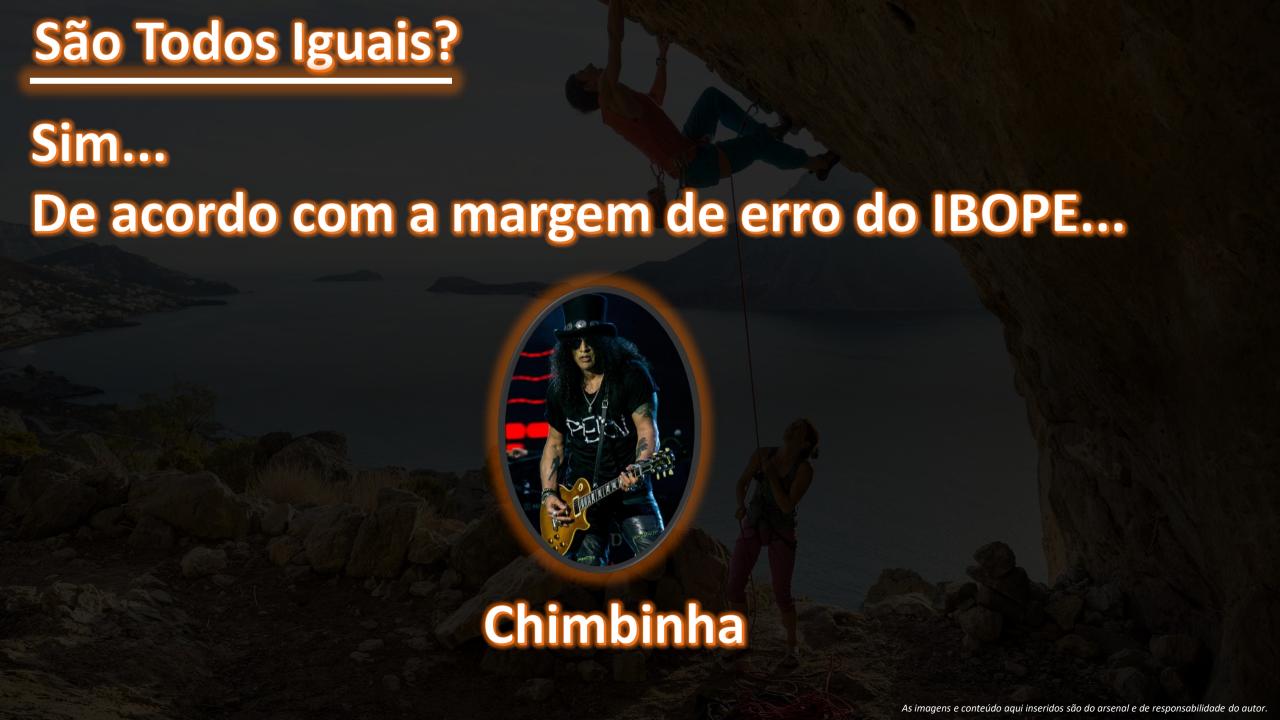
FISH

2 – 5%

Hiperexpressão

Imunohistoquímica

2 - 30%



Destiny Lung 01

ORIGINAL ARTICLE

Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer

Bob T. Li, M.D., Ph.D., M.P.H., Egbert F. Smit, M.D., Ph.D.,
Yasushi Goto, M.D., Ph.D., Kazuhiko Nakagawa, M.D., Hibiki Udagawa, M.D.,
Julien Mazières, M.D., Misako Nagasaka, M.D., Ph.D., Lyudmila Bazhenova, M.D.,
Julien Mazières, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Jose M. Pacheco, M.D.,
Andreas N. Saltos, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Ryota Shiga, B.Sc.
Maurice Pérol, M.D., Luis Paz-Ares, M.D., Kapil Saxena, M.D., Ryota Shiga, B.Sc.
Maurice Pérol, M.D., Luis Paz-Ares, M.D., Kapil Saxena, M.D., Patrik Vitazka, M.D., Ph.D.
Yingkai Cheng, M.D., Ph.D., Suddhasatta Acharyya, Ph.D., and Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D.
Javad Shahidi, M.D., David Planchard, M.D., Ph.D., and Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D.

Destiny Lung 01

ORIGINAL ARTICLE

Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer

Bob T. Li, M.D., Ph.D., M.P.H., Egbert F. Smit, M.D., Ph.D., Yasushi Goto, M.D., Ph.D., Kazuhiko Nakagawa, M.D., Hibiki Udagawa, M.D., Hibiki Udagawa, M.D., Hol., Lyudmila Bazhenova, M.D. Andreas N. Saltos, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Jose M. Pacheco, M.D., Marice Pérol, M.D., Luis Paz-Ares, M.D., Kapil Saxena, M.D., Ryota Shiga, B.Sc Yingkai Cheng, M.D., Ph.D., Suddhasatta Acharyya, Ph.D., Patrik Vitazka, M.D., Ph.D. Javad Shahidi, M.D., David Planchard, M.D., Ph.D., and Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D.

Taxa de Resposta Objetiva Sobrevida Livre de Progressão Duração de Resposta

Toxicidade

73,50%

24,50%

5,4

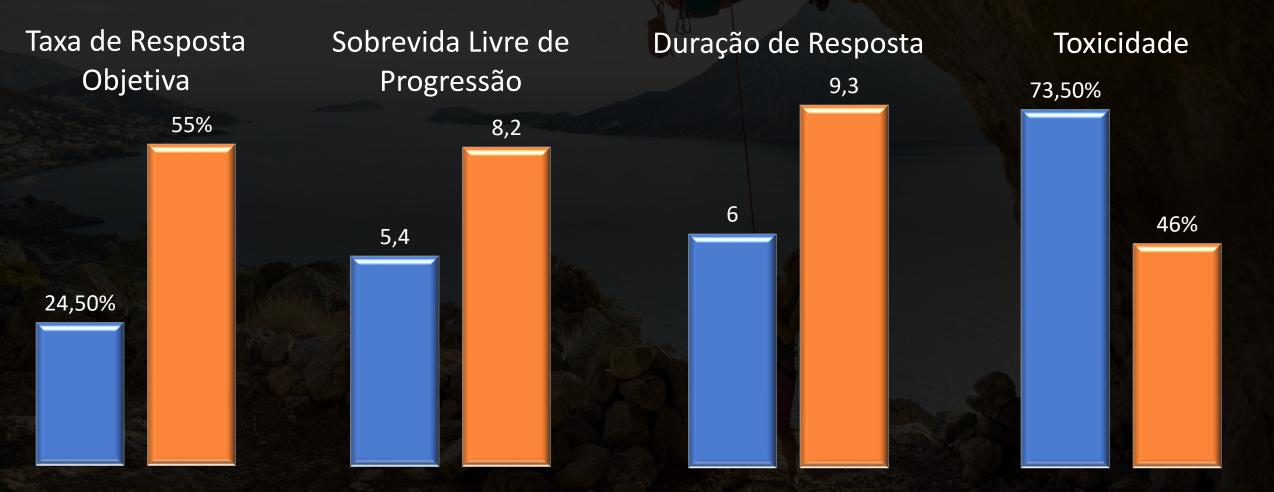
Cohort 1: IHQ 2/3+

Cohort 2: Mutação



Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer

Bob T. Li, M.D., Ph.D., M.P.H., Egbert F. Smit, M.D., Ph.D., Yasushi Goto, M.D., Ph.D., Kazuhiko Nakagawa, M.D., Hibiki Udagawa, M.D., Hibiki Udagawa, M.D., Hol., Lyudmila Bazhenova, M.D. Andreas N. Saltos, M.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Jose M. Pacheco, M.D., Marice Pérol, M.D., Luis Paz-Ares, M.D., Kapil Saxena, M.D., Ryota Shiga, B.Sc Yingkai Cheng, M.D., Ph.D., Suddhasatta Acharyya, Ph.D., Patrik Vitazka, M.D., Ph.D. Javad Shahidi, M.D., David Planchard, M.D., Ph.D., and Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D.





Qual o impacto? Na Sobrevida Global...

Autor / País	n	Alteração HER2	Resultado
Nakamura / Japão	50	Amplificação / Hiperexpressão / Aumento do nº de cópias	
Suzuki / Japão	1.275	Mutação / Hiperexpressão / Amplificação	
Meert / Bélgica	129	Hiperexpressão / Amplificação	
Kim / Coreia	321	Mutação / Hiperexpressão / Amplificação	
Gow / China e Taiwan	888	Mutação	
Li / China	456	Hiperexpressão / Mutação	
Pillai / EUA	920	Hiperexpressão / Mutação	
Ninomiya / Japão	1.126	Mutação / Hiperexpressão / Amplificação	
Tan / EUA	140	Mutação / Hiperexpressão / Amplificação	



Qual o impacto? Na Sobrevida Global...

Autor / País	n	Alteração HER2	Resultado
Nakamura / Japão	50	Amplificação / Hiperexpressão / Aumento do nº de cópias	Sem correlação com sobrevida
Suzuki / Japão	1.275	Mutação / Hiperexpressão / Amplificação	Não afetam a sobrevida
Meert / Bélgica	129	Hiperexpressão / Amplificação	Amplificação associado a < sobrevida
Kim / Coreia	321	Mutação / Hiperexpressão / Amplificação	Hiperexpressão: < SG e SLP Amplificação: < SG
Gow / China e Taiwan	888	Mutação	Melhor SG
Li / China	456	Hiperexpressão / Mutação	Sem correlação com SG ou SLP
Pillai / EUA	920	Hiperexpressão / Mutação	Pior Sobrevida
Ninomiya / Japão	1.126	Mutação / Hiperexpressão / Amplificação	Pior prognóstico que EGFR ou ALK
Tan / EUA	140	Mutação / Hiperexpressão / Amplificação	Forte tendência a pior sobrevida

Impacto positivo

Impacto Neutro

Impacto Negativo

Qual o impacto? Na Quimioterapia...

Autor / País	n	Alteração HER2	Resultado
Calikusu / Turquia	73	Hiperexpressão	
Cappuzzo / Itália	190	Amplificação	
Kuyama / Japão	68	Hiperexpressão / Amplificação	
Graziano / EUA	160	Hiperexpressão	
Li / China	106	Mutação	
Wang / China	1.714	Mutação	



Qual o impacto? Na Quimioterapia...

Autor / País	n	Alteração HER2	Resultado
Calikusu / Turquia	73	Hiperexpressão	Resistente à QT baseada em Platina
Cappuzzo / Itália	190	Amplificação	Sem associação à resposta de QT
Kuyama / Japão	68	Hiperexpressão / Amplificação	Sem associação à resposta de QT
Graziano / EUA	160	Hiperexpressão	Não pode predizer resposta à QT
Li / China	106	Mutação	Melhor TRO e duração de resposta à platina + pemetrexede
Wang / China	1.714	Mutação	Sem associação à resposta de QT



Qual o impacto? Nos TKI's...

Autor / País	n	Alteração HER2	Resultado
Soh / Japão	74	Amplificação	
Cappuzzo / Itália	102	Amplificação	
Varella / Garcia	44	Amplificação	
Tiseo / Itália	58	Amplificação	
Cappuzzo / Itália	63	Hiperexplessão	
Kayatani /Japão	1.126	Hiperexpressão	



Qual o impacto? Nos TKI's...

Autor / País	n	Alteração HER2	Resultado
Soh / Japão	74	Amplificação	Sensibilidade ao Gefitinib e > SLP na análise univariada, mas não na multivariada
Cappuzzo / Itália	102	Amplificação	Melhor TRO, e Duração de resposta com Gefitinib
Varella / Garcia	44	Amplificação	Sem relação com SG e TTP ao gefitinib
Tiseo / Itália	58	Amplificação	Sem diferença em SG ou TRO ao gefitinib
Cappuzzo / Itália	63	Hiperexplessão	Sem diferença em SG, Toxicidade, sintomas, etc
Kayatani /Japão	1.126	Hiperexpressão	< TTP aos anti-EGFR

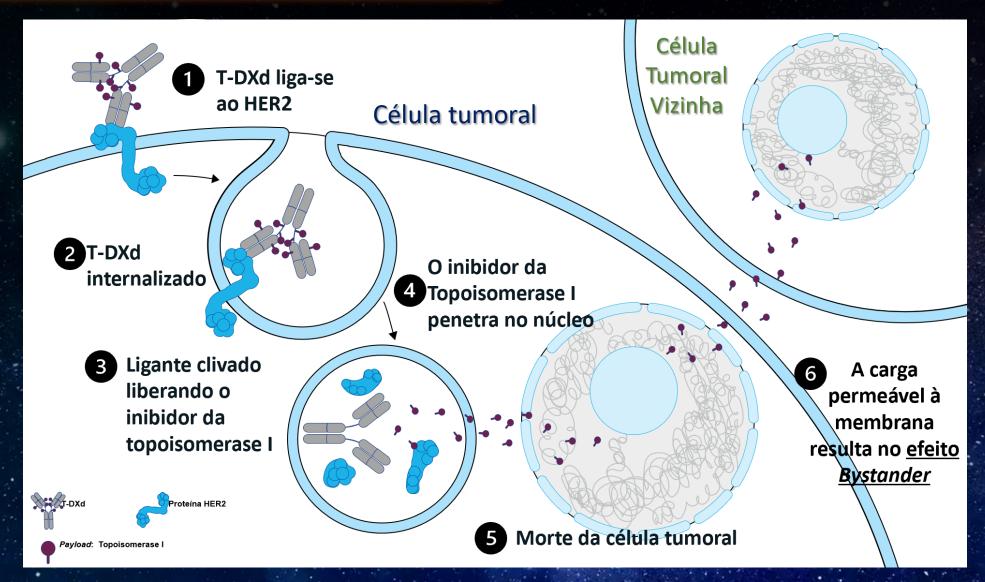


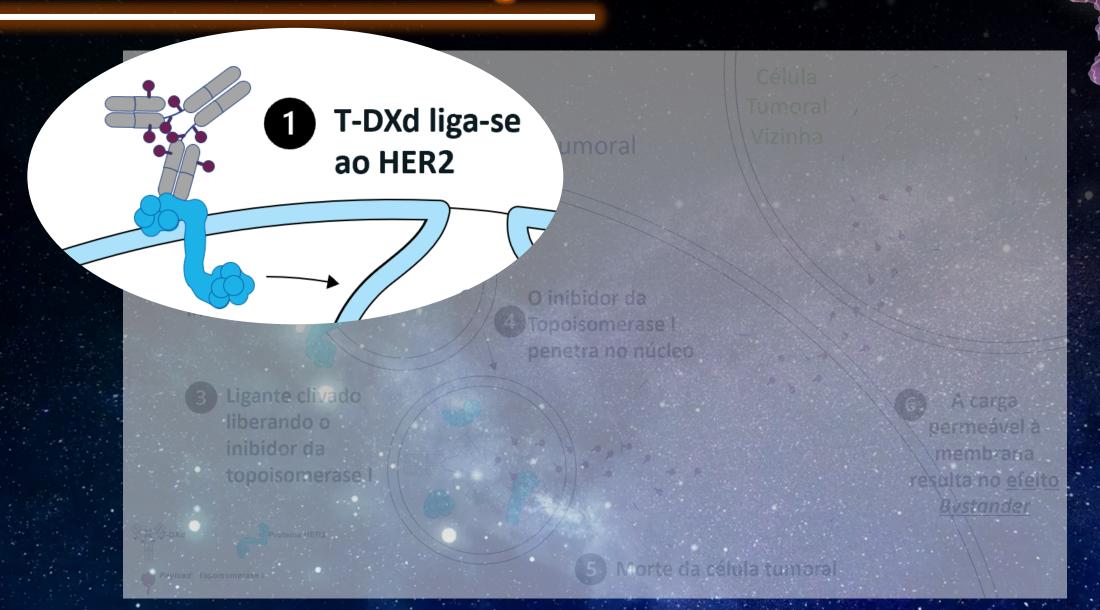
Qual o impacto? E na imunoterapia...

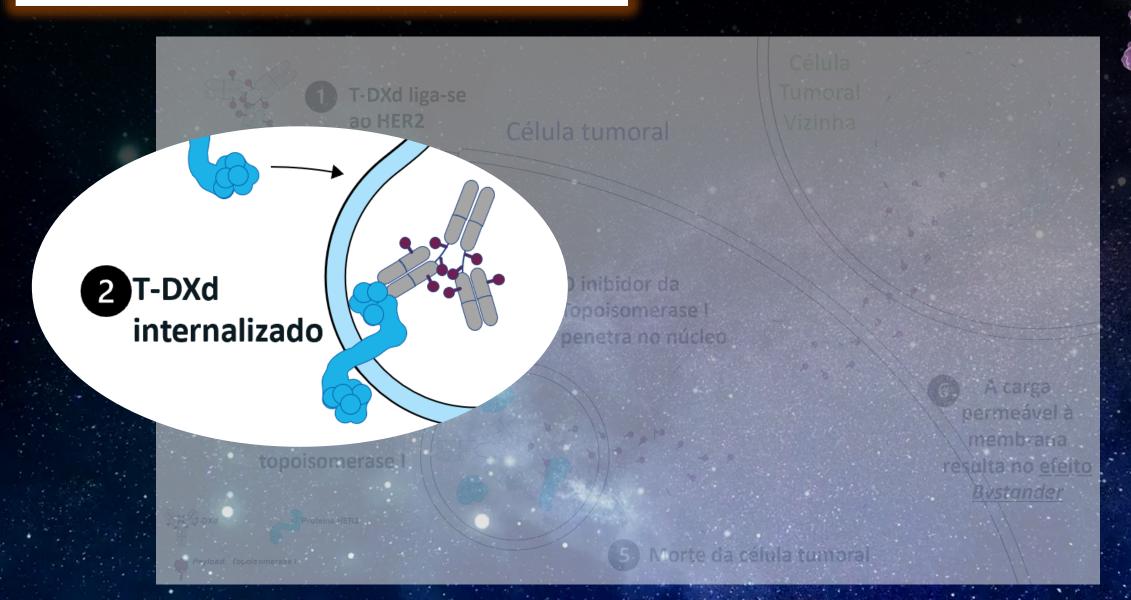
	n	IO Linha de Tto	PD-L1 <u>></u> 1%	TRO n (%)	DCR n (%)	SLP (meses)	SG (meses)
MSKCC	26	N/A	23%	3/26 (12)		1,9	10,4
IMMUNOTARGET Registry	29	Nivolumab 89,6% <u>></u> 2 linhas 94,5	53,3%	2/29 (7,4)	9/29 (31)	2,5	20,3
MD Anderson	16	-	-	1/16 (6)	3/16 (18,8)	1,8	17,1
French Lung Cancer Group (GFPC)	23	Nivolumab 83%	17%	6/23 (27,3)	11/23 (50)	2,2	20,4

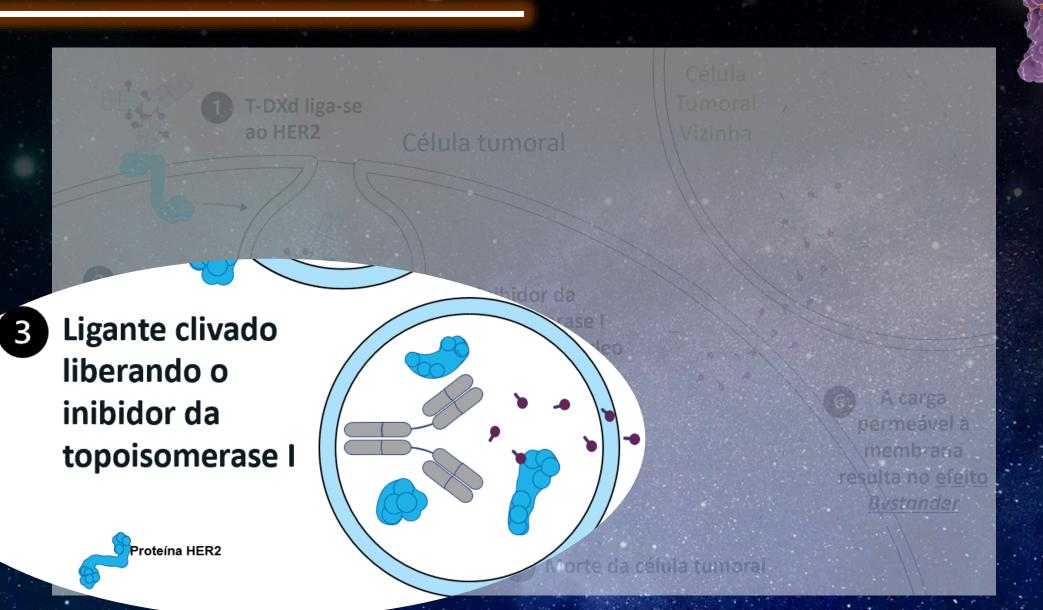


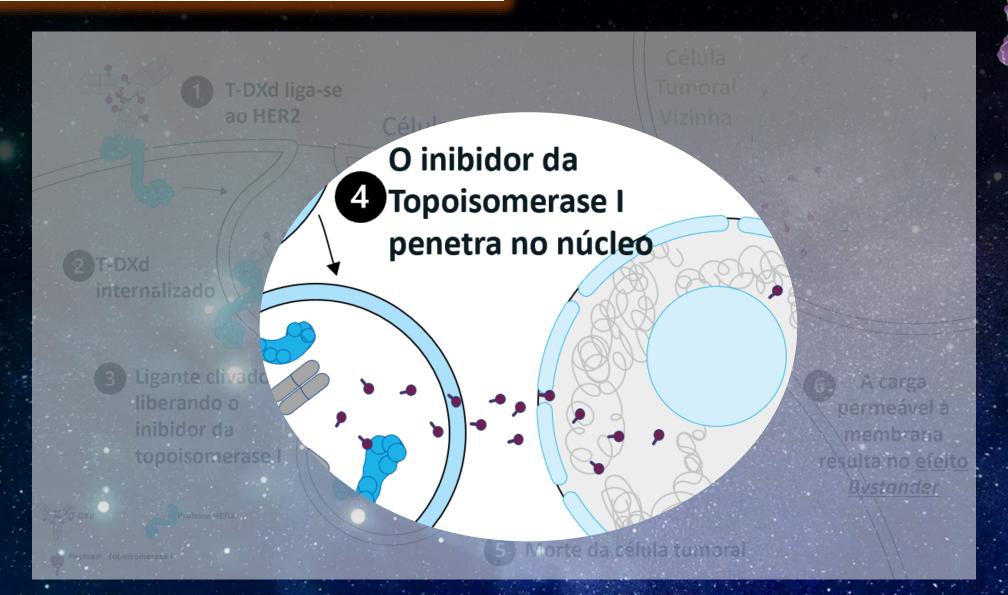
Nova Evolução...





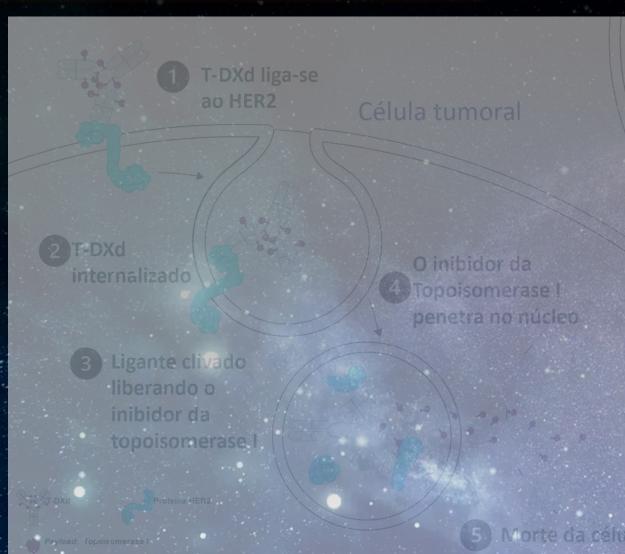


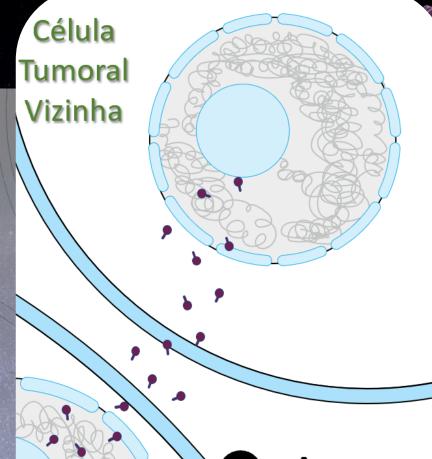






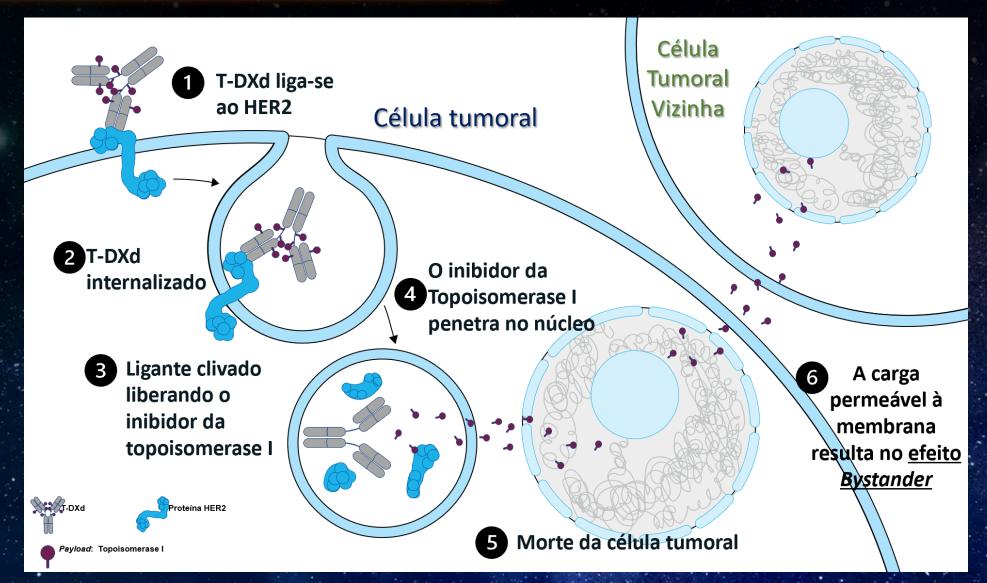
Mecanismo de Ação





6 A carga
permeável à
membrana
resulta no <u>efeito</u>
<u>Bystander</u>

Mecanismo de Ação





Pacientes (n= 468)

- CPNPC metastático, HER2 mutado
- ≥ 1 linha de tratamemto prévio, incluindo quimioterapia baseado em platina.
- Doença mensurável
- OS 0 ou 1

Fatores de estratificação

 Tratamento prévio com Anti-PD(L)1 R 2:1 T-DXd 5,4mg/kg a cada 3 semanas

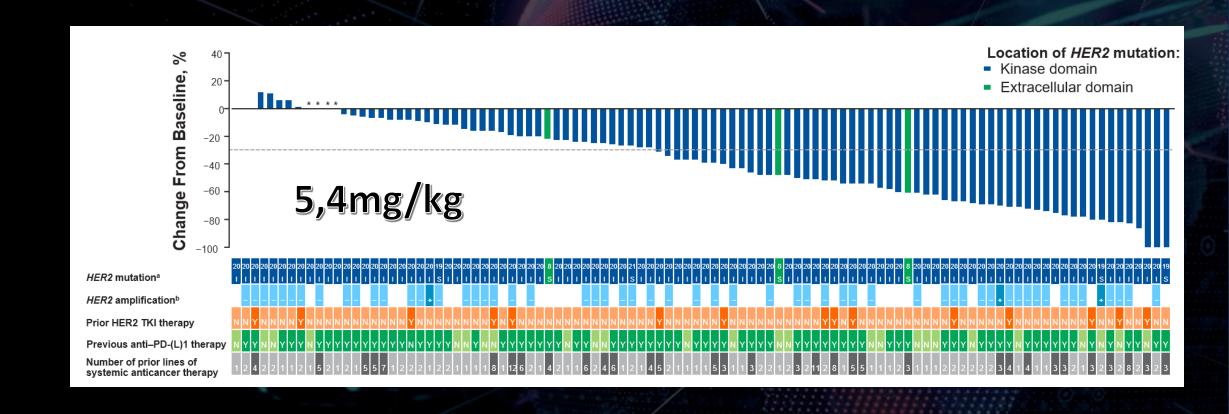
T-DXd 6,4mg/kg a cada 3 semanas

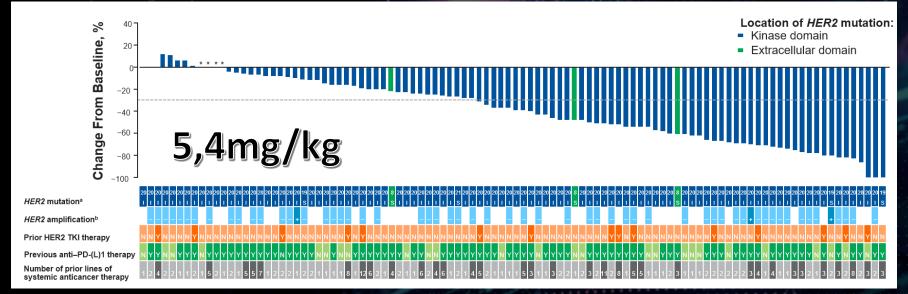
End Point Primário:

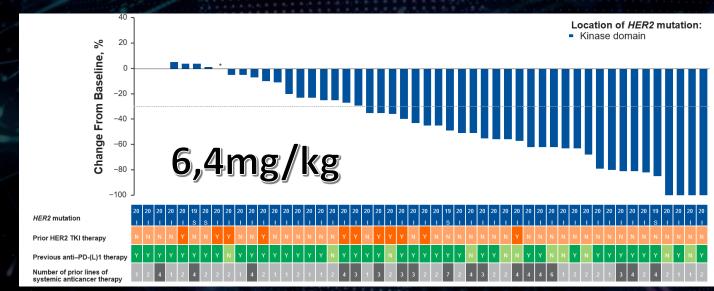
TRO confirmada pelo comitê central

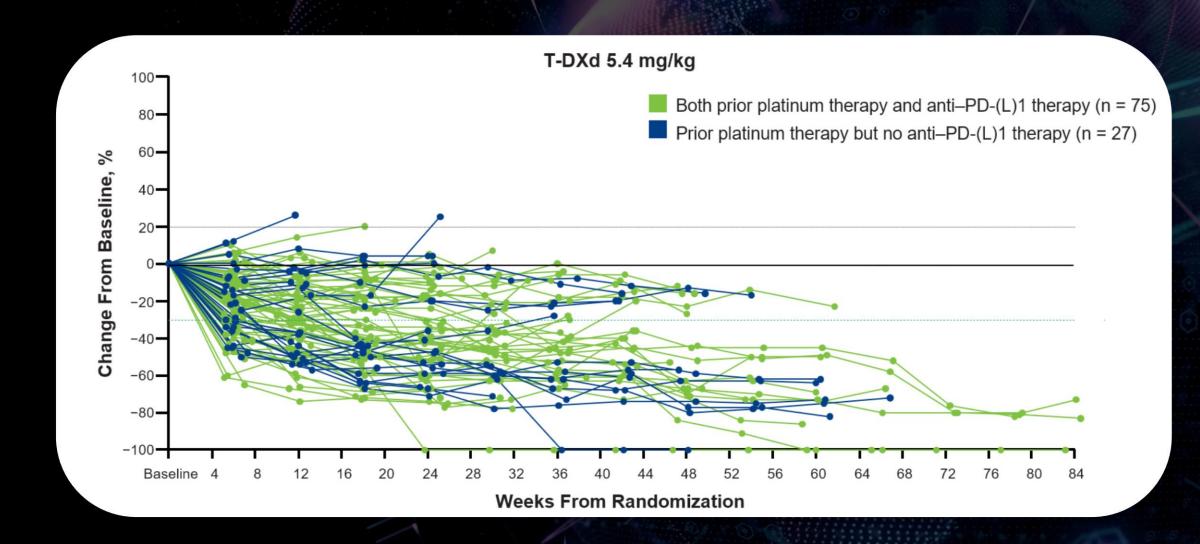
End Points Secundários:

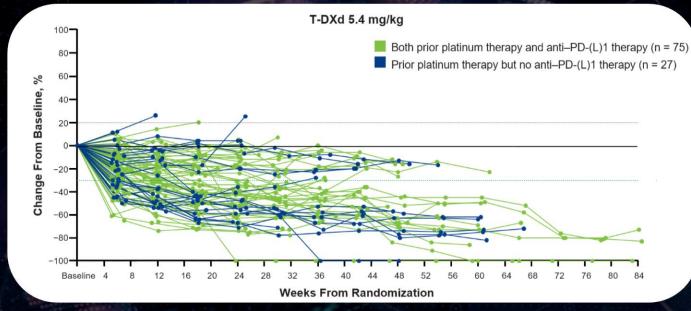
- TRO pelo investigador
- DoR pelo Comitê e investigador
- DCR pelo comite e investigador
- SLP pelo Comitê e investigador
- Sobrevida Global
- Segurança

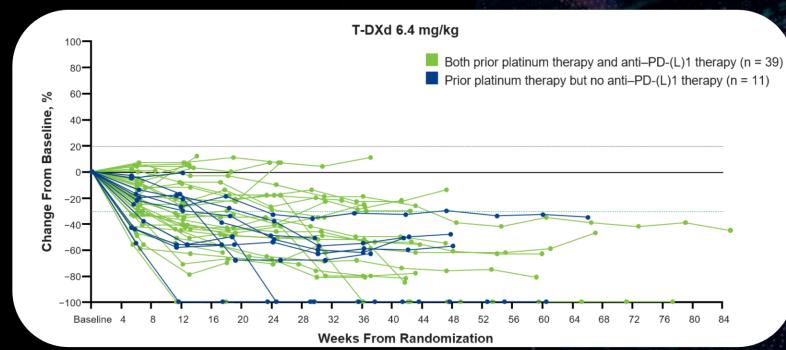


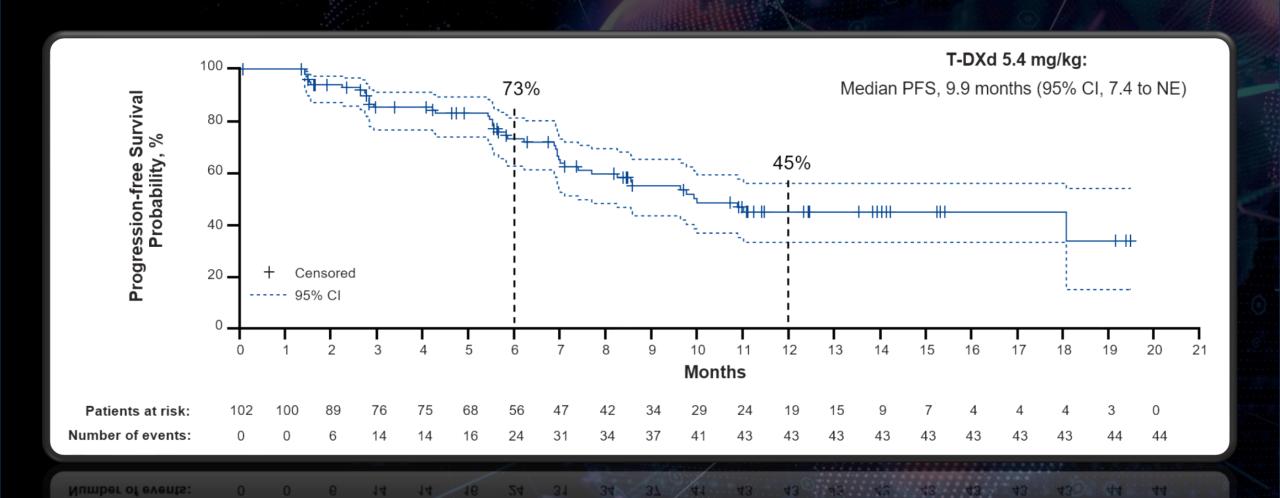




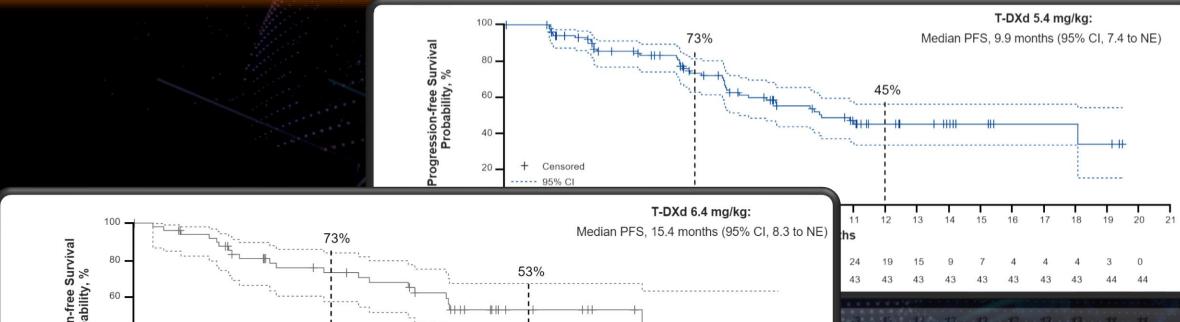


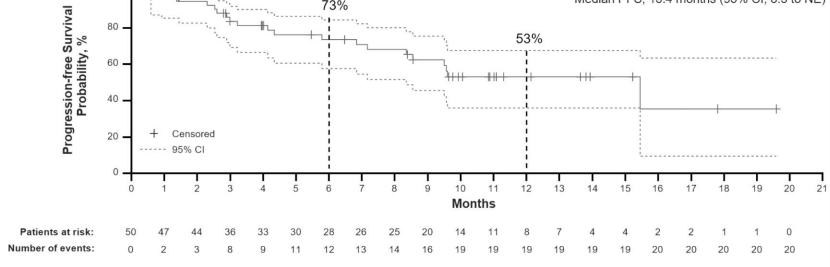






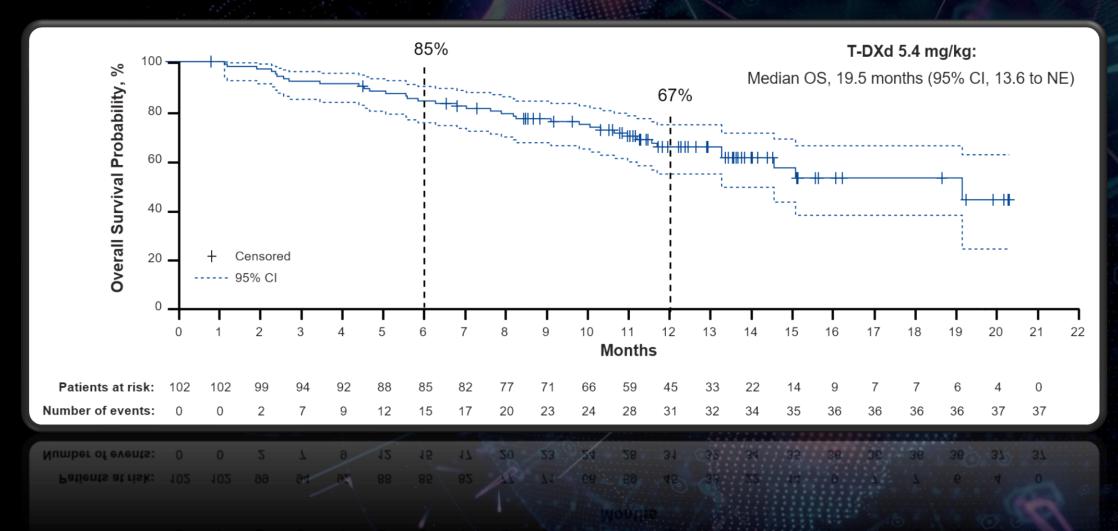
Patients at risk:

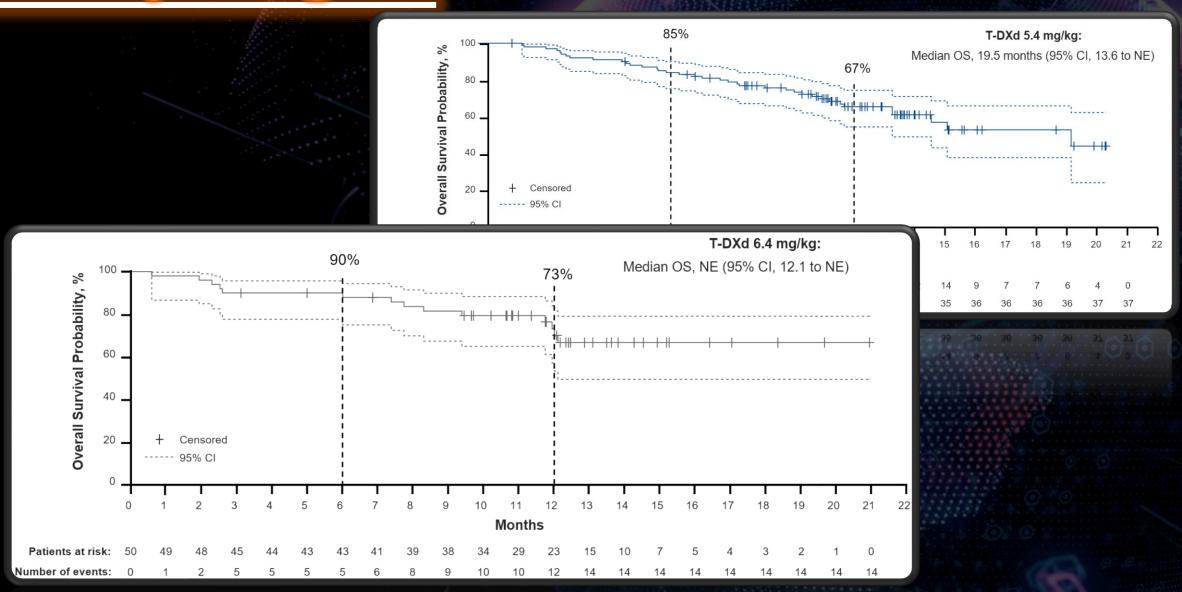




PFS was assessed by BICR per RECIST v1.1. Patients who were alive without objective documentation of radiographic disease progression by the PFS data cutoff date were censored at their last evaluable tumor assessment.

1. Goto K et al. J Clin Oncol. 2023; JCO2301361. doi:10.1200/JCO.23.01361 2. Jänne P et al. Presented at the World Conference of Lung Cancer (WCLC) Annual Meeting; September 9-12, 2023, #1554

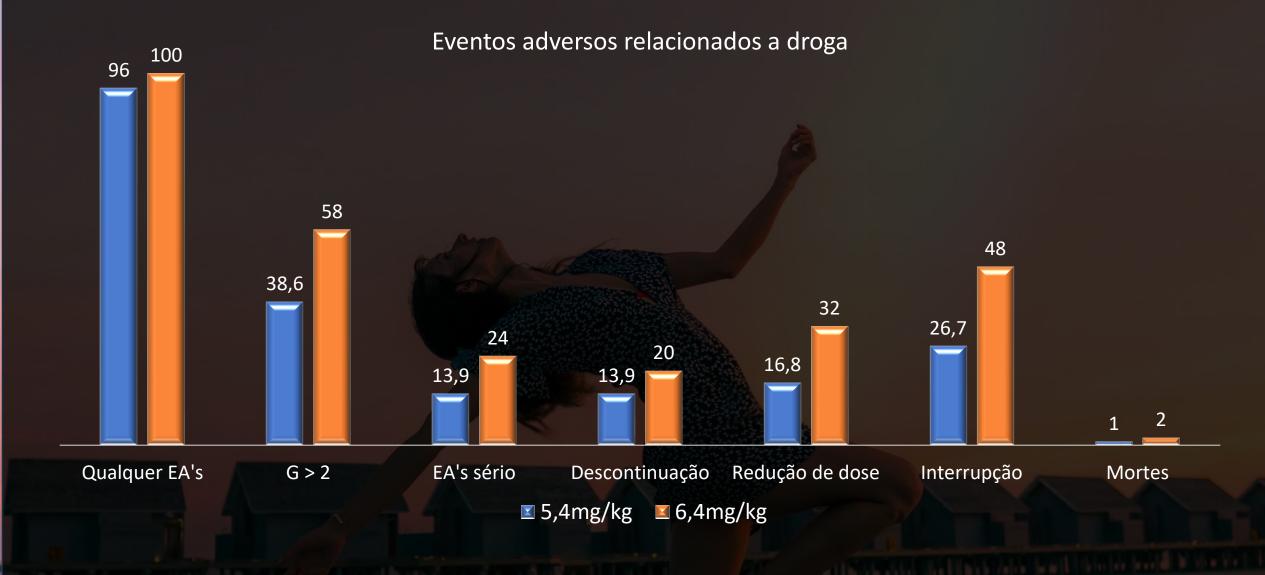




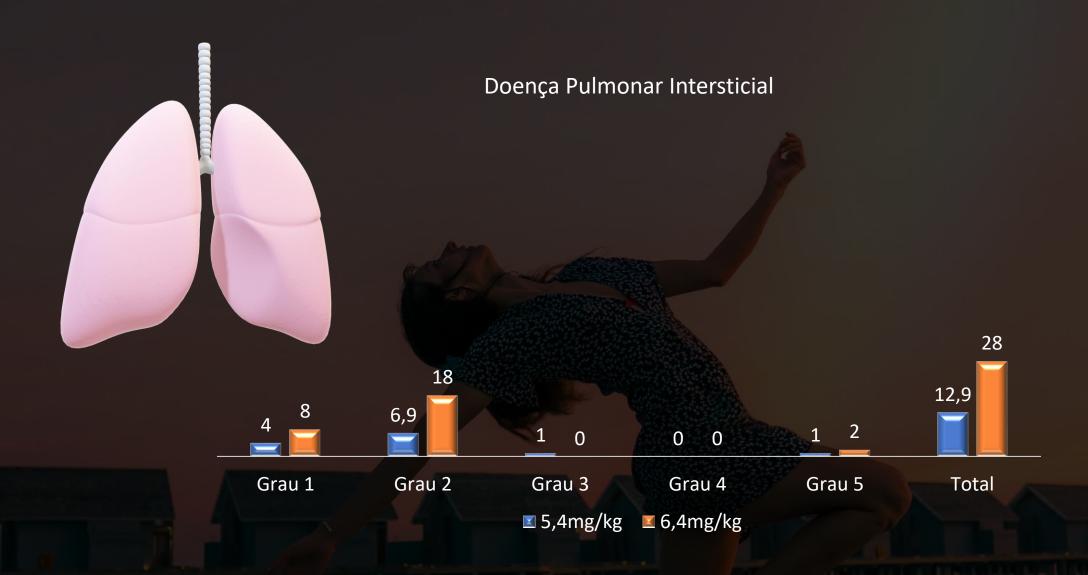




Eventos adversos



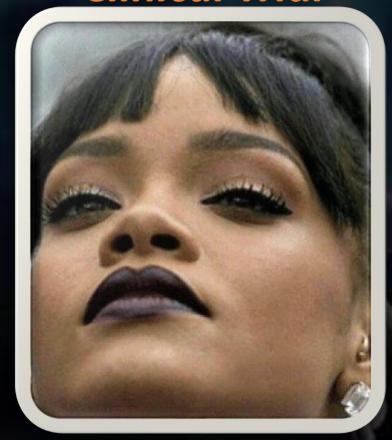
Eventos adversos





Mundo Real

Clinical Trial



Instagram

Mundo Real





Metástase cerebral



Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2 (ERBB2)-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With and Without Brain Metastases: Exploratory Pooled Analyses From DESTINY-Lung01 and DESTINY-Lung02

Bob T. Li, David Planchard¹, Koichi Goto, Egbert F. Smit, Presentation 1321MO Adrianus Johannes de Langen, Yasushi Goto, Kiichiro Ninomiya, Toshio Kubo, Maurice Pérol, Enriqueta Felip, Hidetoshi Hayashi, Kazuhiko Nakagawa, Junichi Shimizu, Misako Nagaska, Kaline Pereira, Ayumi Taguchi, Ahmed Ali, Maha Karnoub, Rie Yonemochi, Pasi A. Jänne

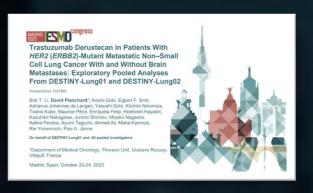
On behalf of DESTINY-Lung01 and -02 pooled investigators

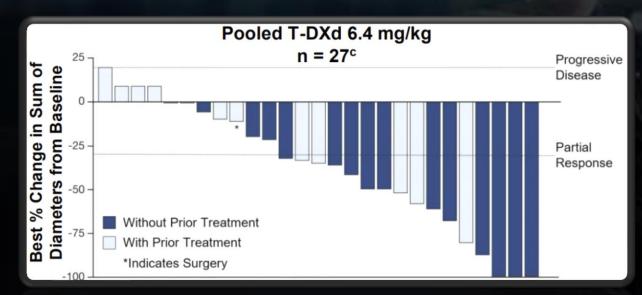
¹Department of Medical Oncology, Thoracic Unit, Gustave Roussy, Villejuif, France

Madrid, Spain, October 20-24, 2023

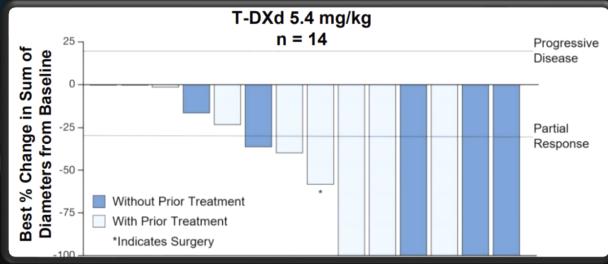


Metástase cerebral











Opções de Tratamento

CPNPC Metastático HER-2 Mutado

Quimioterapia +/-Imunoterapia

Progressão de Doença

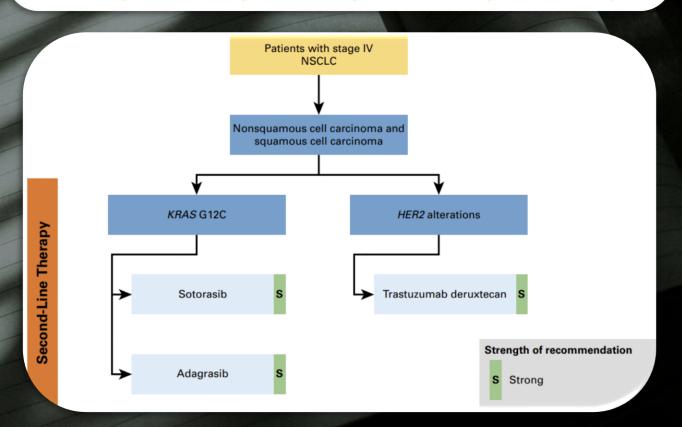
Trastuzumab Deruxtecan

ASCO Special Articles



Therapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2023.3

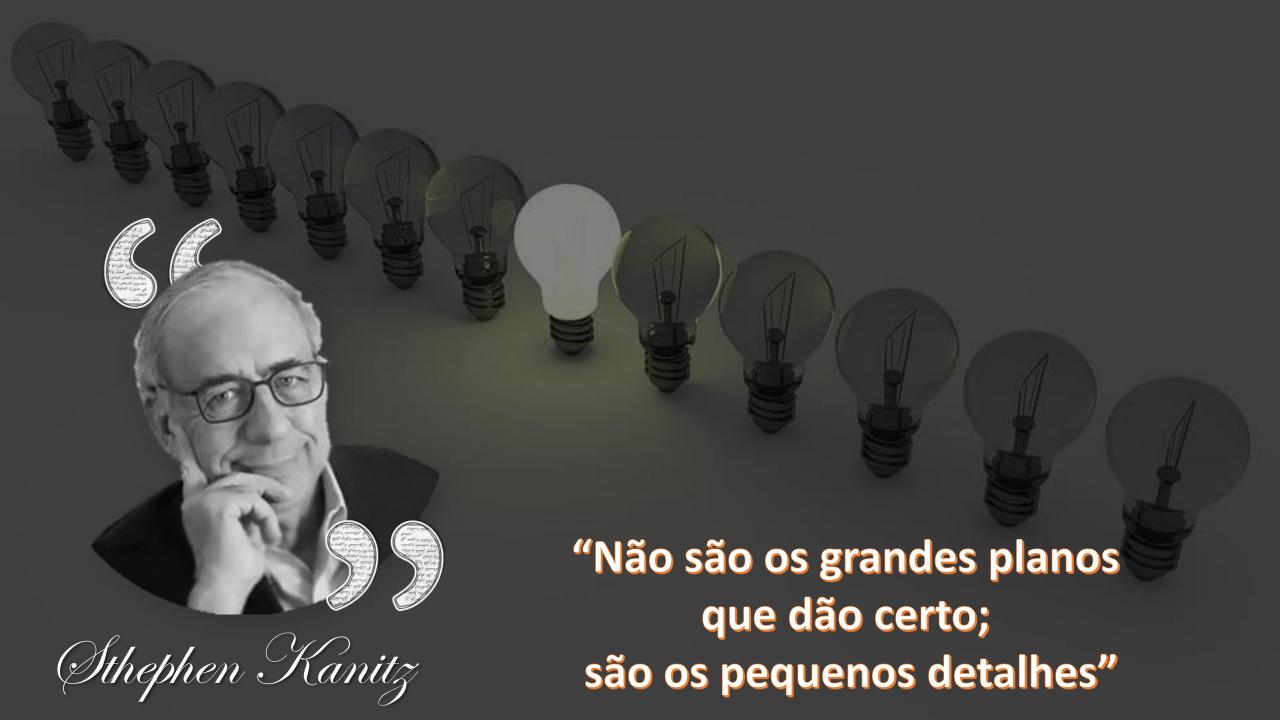
Ishmael A. Jaiyesimi, MD, MS¹; Natasha B. Leighl, MD² [6]; Nofisat Ismaila, MD³ [6]; Krishna Alluri, MD⁴ [6]; Narjust Florez, MD⁵ [6]; Shirish Gadgeel, MD⁶ [6]; Gregory Masters, MDⁿ [6]; Erin L. Schenk, MD, PhD՞ [6]; Bryan J. Schneider, MD⁰; Lecia Sequist, MD¹ [6]; Navneet Singh, MD, DM¹¹ [6]; Lyudmila Bazhenova, MD¹² [6]; Elizabeth Blanchard, MD¹³; Janet Freeman-Daily, MS, Engr¹⁴ [6]; Naoki Furuya, MD, PhD¹⁵ [6]; Balazs Halmos, MD¹⁶ [6]; Ibrahim Hanna Azar, MD¹ⁿ [6]; Sara Kuruvilla, MD¹⁷; Michael Mullane, MD¹⁷; Jarushka Naidoo, MD²⁰ [6]; Joshua E. Reuss, MD²¹ [6]; David R. Spigel, MD²² [6]; Dwight H. Owen, MD, MS²³ [6]; and Jyoti D. Patel, MD²⁴ [6]



Jaiyesimi IA, et al. 2024 Feb 28:JCO2302746. doi: 10.1200/JCO.23.02746.









Muito Obrigado

Sandro Cavallero

Oncologista Clínico do Hospital Adventista de Belém e CTO/PA

Mestre em Oncologia e Ciências Médicas

ERENCIAMENTO E PRODUÇÃO

