

## EARLY ACCESS PROGRAM

### Studio di profilazione molecolare volto a identificare mediante RNA/DNA next generation sequencing alterazioni genetiche (incluse fusioni del gene NRG1)

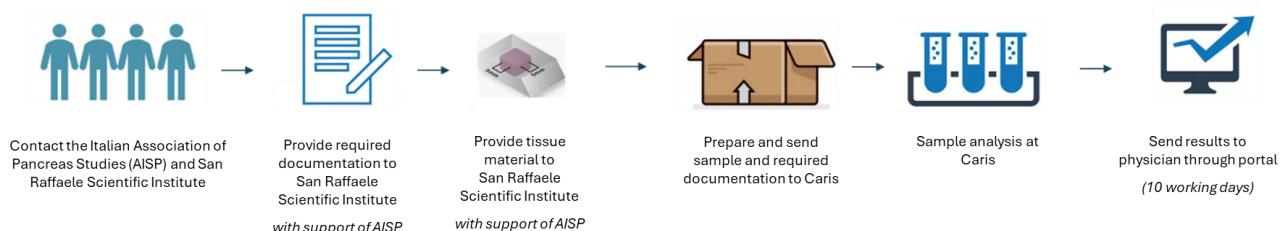
Nel 2022 AISP la collaborazione di AISP con Merus (azienda biotecnologica coinvolta nello sviluppo di molecole innovative) e Ospedale San Raffaele ha portato allo sviluppo di un progetto di ricerca rivolto ai pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico di età inferiore ai 60 anni KRAS wild type o ignoto.

L'Early Access Program prevedeva l'accesso ad un test di profilazione molecolare, il quale consente - tra l'altro - di identificare fusioni a carico del gene neoregulina 1 (NRG1), per arrivare a proporre, laddove possibile, una target therapy già rivelatasi efficace in ambito oncologico.

Le fusioni del gene NRG1, infatti, sono eventi rari ma ricorrenti in alcuni tumori e possono essere considerate un driver oncogeno potenzialmente trattabile. Zenocutuzumab è un anticorpo bispecifico IgG1 che si lega sia ai recettori HER2 che HER3, bloccando il legame del fattore di crescita della neuregulina 1 (NRG1) e inibendo così la crescita tumorale. È stato approvato negli Stati Uniti nel dicembre 2024 per il trattamento di alcuni tumori del polmone e del pancreas con fusione del gene NRG1. \*

Lo studio prevedeva la spedizione del tessuto presso la CARIS LIFE SCIENCES, laboratorio di analisi specializzato nella profilazione molecolare e caratterizzazione di mutazioni a carico del DNA (inserzioni, delezioni, instabilità dei microsatelliti, carico mutazionale del tumore) e fusioni a carico dell'RNA. L'identificazione di eventuali fusioni del gene NRG1 avrebbe consentito di indirizzare i pazienti a terapia mirata con Zenocutuzumab, disegnato, testato e commercializzato da Merus.

Flow chart:



#### Criteri di inclusione dei pazienti

- pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato o metastatico
- età inferiore ai 60 anni
- KRAS wild type o ignoto

## **Aggiornamento annuale sullo stato di avanzamento dei lavori**

L'Early Access Program si è concluso ad aprile 2023 e sono stati testati 105 pazienti in totale.

Su 105 pazienti testati, le principali mutazioni individuate sono state KRAS, P53, SMAD4, CDKN2A e altre meno frequenti. Non sono state rilevate fusioni di NRG1.

## **Pubblicazioni**

\* Schram AM, Goto K, Kim DW, Macarulla T, Hollebecque A, O'Reilly EM, Ou SI, Rodon J, Rha SY, Nishino K, Duruisseaux M, Park JO, Neuzillet C, Liu SV, Weinberg BA, Cleary JM, Calvo E, Umemoto K, Nagasaka M, Springfield C, Bekaii-Saab T, O'Kane GM, Opdam F, Reiss KA, Joe AK, Wasserman E, Stalbovskaya V, Ford J, Adeyemi S, Jain L, Jauhari S, Drilon A; eNRGy Investigators. Efficacy of Zenocutuzumab in *NRG1* Fusion-Positive Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Feb 6;392(6):566-576. doi: 10.1056/NEJMoa2405008. PMID: 39908431; PMCID: PMC11878197.

\* Kim DW, Schram AM, Hollebecque A, Nishino K, Macarulla T, Rha SY, Duruisseaux M, Liu SV, Al Hallak MN, Umemoto K, Wesseler C, Cleary JM, Springfield C, Neuzillet C, Joe A, Jauhari S, Ford J, Goto K. The phase I/II eNRGy trial: Zenocutuzumab in patients with cancers harboring *NRG1* gene fusions. *Future Oncol.* 2024;20(16):1057-1067. doi: 10.2217/fon-2023-0824. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38348690; PMCID: PMC11721935.