

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/utilization-and-management-of-antibody-drug-conjugates-in-metastatic-breast-cancer-the-relationship-between-adcs-and-her2/14552/>

Released: 12/14/2022

Valid until: 12/14/2023

Time needed to complete: 30 minutes

### ReachMD

[www.reachmd.com](http://www.reachmd.com)

[info@reachmd.com](mailto:info@reachmd.com)

(866) 423-7849

## Utilization and Management of Antibody-Drug Conjugates in Metastatic Breast Cancer: The Relationship Between ADCs and HER2

### 主持人：

欢迎收听 ReachMD CME。本次活动题为“抗体偶联药物在转移性乳腺癌中的应用和管理：ADC 和 HER2 之间的关系”，由 Prova Education 举办。

在活动开始之前，请务必回顾机构与商业支持披露声明以及学习目标。

### 【第 1 章】

### Gradishar 博士：

抗体偶联药物 [ADC] 已经改变了 HER2 阳性乳腺癌的治疗。现在有 2 种具有不同适应症的抗 HER2 ADC 获得批准。您知道如何在患者中对这些药物进行排序吗？

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Bill Gradishar 博士。今天我们邀请到了 Hope Rugo 博士和 Javier Cortés 博士。

### Rugo 博士：

嗨，Bill，感谢您邀请我。

### Cortés 博士：

非常感谢，William，感谢您今天邀请我来到这里。

### Rugo 博士：

今天我来开个头吧。那么，Bill，NCCN 乳腺癌指南实际上是世界上最新的乳腺癌指南，为我们的分章课程奠定了基础，作为【专家组主席】，您能否讨论并回顾一下 HER2 阳性转移性乳腺癌的 NCCN 指南，以及 NCCN 指南如何处理 HER2 阳性转移性乳腺癌的 ADC 潜在排序？

### Gradishar 博士：

当然，谢谢 Hope。我认为，如果您看一下 NCCN 指南，我们会尝试根据证据水平来做决定。有没有令人信服的随机临床试验数据支持给定药物或药物组合的治疗位置？

因此，对于 HER2 阳性乳腺癌，我们仍然将 CLEOPATRA 样方案作为大多数患者的一线治疗选择。这是一种双重 HER2 靶向策略，包括帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和紫杉烷。在大多数患者出现疾病进展后，我们现在认为德喜曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan) 替代 T-DM1【恩美曲妥珠单抗 (trastuzumab emtansine)】是继 CLEOPATRA 样方案进展后的最佳首选方案。我相信我们会在后面的章节中讨论 DESTINY 研究的数据。

此后，我们有了 HER2CLIMB 方案，它是一种 TKI【酪氨酸激酶抑制剂】的组合，包括图卡替尼、曲妥珠单抗和卡培他滨。在某些情况下，德喜曲妥珠单抗和 HER2CLIMB 方案都可以考虑作为特定患者的选择。这两项数据都是基于随机 3 期试验，这项试验给出了非常有说服力的数据，支持它们用于改善预后。

但此后，它仍然有点像狂野西部，有许多不同的选择。我认为，这确实反映了我们在 HER2 领域为患者提供的新数据和选择的爆炸式增长。显然，最新的药物、最新的组合最受关注，但我们知道，继续利用肿瘤的 HER2 阳性很重要。因此，即使在采用了我们认为的现有

最佳疗法后出现疾病进展，我们仍将继续靶向 HER2，无论是采用曲妥珠单抗还是不同的化疗方案，甚至在选定病例中可以使用拉帕替尼、来那替尼等较老的药物，还有另一种 TKI 以及最近的另一种抗体玛格妥昔单抗 (margetuximab)，也可以用于后线治疗。

所以，我认为新数据的爆炸式增长确实让我们的患者受益并提供了更多的选择，但我们确实关注了证据水平，这些证据引导我们从 CLEOPATRA 方案转向 ADC 德喜曲妥珠单抗或 HER2CLIMB 方案，作为我们选择的首选治疗方案。

**Rugo 博士：**

听到 NCCN 指南如何处理现在越来越多的 HER2 阳性转移性乳腺癌的非常有效的治疗方法，这非常引人注目，并且真的很有帮助。

Javier，我们有哪些德喜曲妥珠单抗或 T-DXd 治疗 HER2 阳性转移性乳腺癌的临床数据？

**Cortés 博士：**

去年我们有很多令人印象深刻的数据，今年在 ASCO 大会和圣安东尼奥研讨会上也是如此。所以基本上，如果我们还记得 DESTINY-Breast01，那是针对 HER2 阳性转移性乳腺癌患者后线治疗设置的一项大型 2 期研究。这项研究的 T-DXd 总缓解率在 62% 范围内，中位 PFS【无进展生存期】在 19.4 个月范围内，令人印象深刻。基于这项试验，T-DXd 获得了 FDA 批准。但我们当然需要这种背景下的随机 3 期试验 DESTINY-Breast02，由 Ian Krop 在 2022 年圣安东尼奥研讨会上展示。简而言之，我们观察到无进展生存期有非常好的改善，风险比为 0.36，这当然有利于 T-DXd，中位 PFS 为 17.8 个月，相比于 6.9 个月，我认为这绝对令人印象深刻。此外，总生存期得到改善，风险比为 0.66；中位数也有很好的改善，从医生选择方案的 26.5 个月增加到 39.2 个月。并且没有出现任何特异性或新的安全问题，这一点非常重要。当然，重要的是要强调 ILD【间质性肺炎】肺炎；2 名患者确实发生了 5 级事件。而且，我们从圣安东尼奥了解到 DESTINY-Breast03 中的更新数据 – 请记住，这是二线背景下面对面对抗 T-DM1，我们了解到中位 PFS 获得了很好的改善。展示时和发表在《新英格兰医学杂志》上的风险比为 0.28，更新分析显示，T-DXd 的中位 PFS 在 29 个月范围内，而 T-DM1 约为 7.2 个月。据研究者称，根据中心评审，已达到 28.8 个月，而 T-DM1 为 6.8 个月。并且总生存期也达到了。风险比为 0.64，P 值为 0.0037，当然，T-DM1 组和 T-DXd 组都没有达到中位总生存期。因此总缓解率为 78%，约 21% 的患者达到完全缓解。所以我认为这些都是很好的数据。在我看来，可以将 T-DXd 确立为二线治疗的标准。

**Rugo 博士：**

在第 2 章中，我们将讨论抗体偶联药物在另一种情况下，即在 HER2 低表达转移性乳腺癌中的应用。请继续关注。

【第 2 章】

**Gradishar 博士：**

欢迎回来，我们刚刚讨论了 ADC 在 HER2 阳性转移性乳腺癌中的应用，现在我们将讨论它们在 HER2 低表达转移性乳腺癌中的应用。

Javier，您能先概述一下 NCCN 指南吗？就此而言，还有 HER2 低表达转移性乳腺癌和 ADC 排序的欧洲指南？

**Cortés 博士：**

好吧，众所周知，根据我们今年掌握的数据，HER2 低表达转移性乳腺癌得到了更多关注，德喜曲妥珠单抗优化并提高了中位 PFS 和总生存期。就在 Shanu Modi 在 2022 年 ASCO 大会上宣布和展示这些数据之后，NCCN 指南已经将 T-DXd 作为治疗这些患者的方案之一。而且我认为非常非常值得关注的是，基本上，如果转移性疾病患者表达 HER2，但水平较低的话，这不仅是一种可行方案，而且是首选方案之一。因此，我认为有必要再次强调，根据 NCCN 指南，德喜曲妥珠单抗不仅被推荐用于治疗 HER2 阳性乳腺癌患者，而且现在也被推荐用于 HER2 低表达患者组。在我看来，这对患者来说是个好消息。

**Gradishar 博士：**

谢谢 Javier。Hope，关于德喜曲妥珠单抗和 HER2 低表达转移性乳腺癌，我们有什么数据？

**Rugo 博士：**

所以这实际上是一个非常令人兴奋领域。您知道，我不认为我们中的任何人都会想到可以将 ADC 与抗体一起服用，在这种情况下使用曲妥珠单抗，一种用于 T-DXd 的曲妥珠单抗生物仿制药，并靶向我们不称之为 HER2 阳性的癌症。您知道，我们之前做过转移背景下的 T-DM1 研究，做过早期背景下的曲妥珠单抗研究，基于我们之前在转移和早期背景下的所有试验，对那些肿瘤有一点点 HER2 表达或基因扩增但不符合 HER2 阳性标准的患者进行了观察。

但这些疗法似乎都不起作用。它们并没有更好，有时根本不起作用。但在早期 1 期试验中，研究人员认为，因为德喜曲妥珠单抗具有 8:1 的高药物抗体比，并且因为存在旁观者效应的假设，亲水性或膜渗透性毒素可以从癌细胞中泄漏出来并杀死邻近的细胞，并且认为肿瘤细胞喜欢聚集在一起，所以会看到疗效，他们探索了 T-DXd 在 HER2 低表达患者中的有效性，换句话说，HER2 表达为 1+ 或 2+，但没有基因扩增，现在称为 HER2 低表达疾病。

因此，在 54 名患有所谓 HER2 低表达疾病并接受过过度预防治疗的转移性疾病患者中，中位无进展生存期为 11 个月，非常显著。缓解率为 37%。由此产生了 DESTINY-Breast04 的设计，该设计将中心确定为 HER2 低表达转移性疾病的转移性患者随机分组为每 3 周接受一次 T-DXd 或接受医生选择的治疗。同样，我们在这种情况下会看到化疗药物的标准菜单，其中艾日布林通常是更常见的药物之一。随机分组的比例为 2:1，患者必须接受过至少 1 线但不超过 2 线的转移性疾病化疗，并且至少接受过 1 线激素受体阳性的内分泌治疗。

DESTINY-Breast04 的主要终点是激素受体阳性转移性乳腺癌患者的无进展生存期。然后他们允许少数三阴性疾病患者作为探索性终点。同样，所有三阴性患者都必须患有中心确认的 HER2 低表达疾病。

所以我认为，正如观众们所熟悉的，并在 2022 年 ASCO 大会上受到起立鼓掌欢迎的那样，德喜曲妥珠单抗不仅改善了主要终点激素受体阳性 HER2 低表达人群的无进展生存期和总生存期，而且在所有患者中都有所改善。在一项针对三阴性疾病患者的探索性分析中 – 同样，这也是极少数患者 – 40 名患者接受了 T-DXd，18 名患者接受了医生选择的治疗，无进展生存期和总生存期也得到了显著改善。所以这非常鼓舞人心。在这部分人群中，风险比都略低于 0.5。但是，当然，原始数据来自这个 HER2 低表达激素受体阳性疾病患者组，中位数为 1 线既往化疗，还有一点，大约 85% 的患者患有内脏疾病。这是非常引人关注的结果。我们将详细讨论它的毒性，但恶心是德喜曲妥珠单抗的主要毒性。与 HER2 阳性疾病的其他 3 期研究相比，在 DESTINY-Breast04 中观察到的毒性没有差异，但间质性肺病仍然是一个可能危及生命的问题，需要及早发现并适当治疗。

还有其他研究继续表明了 T-DXd 在 HER2 低表达疾病中非常有效，包括在少数患者中结合免疫疗法的研究，您知道，单臂试验，但非常引人关注。

然后，当然，患者报告的结果也非常重要。在 2022 年 ESMO 大会上展示了 DESTINY-Breast04 中患者报告结果的数据，患者报告的终点显示，T-DXd 不会导致生活质量恶化。并且在某些情况下也代表了一种改善，例如，疼痛和其他患者报告的终点。当然，所有这些药物都会导致持续的疲劳、恶心，这些症状可能会延迟，需要积极治疗。

**Gradishar 博士：**

我认为这是对我们从 DESTINY 试验中获得的 HER2 低表达数据的一个很好的总结。如果说围绕这些数据有很多令人兴奋的东西，我认为，那显然是低估了它。从开始展示到进入临床，我想人们都在想，我目前正在治疗的患者中有哪些人有可能成为这种药物的候选者？我认为随后发生的事情之一是，人们现在正在回头查看被经典二元决策视为 HER2 阴性患者的原始报告，以确定他们是否可能已经出现 1+ 或 2+，FISH 阴性，是否有可能成为这种药物的候选者。所以我认为，如果从乳腺癌患者的全局来看，就会发现很大一部分患者实际上患有 HER2 低表达疾病，并且将成为这种药物靶向治疗的候选者。

正如 Hope 指出的那样，您知道，以前尝试使用曲妥珠单抗治疗 HER2 低表达疾病的经验几乎是失败的。在这种情况下没有任何优势，这确实说明了这种药物释放毒素方式的新颖性，假如这样的话，就是德喜曲妥珠单抗。通过这样做，我们可能会产生导致药物疗效的旁观者效应。所以这显然取决于所使用的药物。

在第 3 章中，我们将讨论 ADC 在激素受体阳性 HER2 阴性转移性乳腺癌中的应用。请继续关注。

【第 3 章】

**Gradishar 博士：**

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Bill Gradishar 博士，今天我们邀请到了 Hope Rugo 博士和 Javier Cortés 博士。我们正在讨论抗体偶联药物在转移性乳腺癌中的应用。

欢迎回来，我们刚刚讨论了 ADC 在 HER2 低表达转移性乳腺癌中的应用。现在我们将讨论它们在激素受体阳性 HER2 阴性转移性乳腺癌中的应用。

Rugo 博士，关于戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan) 在激素受体阳性 HER2 阴性转移性乳腺癌中的应用，临床数据告诉我们什么？

**Rugo 博士：**

非常感谢 Bill 提出这个问题。我要说的是，作为对您之前一些评论的回应，NCCN 指南在 2022 年 ASCO 大会上的展示后以闪电般的速度进行了更新，在接受戈沙妥珠单抗的 HR 阳性、过度治疗人群中增加了德喜曲妥珠单抗的 HER2 低表达适应症，我认为这非常好，而且很了不起，因为它有助于我们所有人在实践中开出这些药物，并更好地了解我们如何在转移性疾病患者中使用它们，在这些患者中，我们真的经常迫切需要能够改善预后并具有可耐受毒性的治疗方法。

但我也认为，您知道，戈沙妥珠单抗是在激素受体阳性 HER2 阴性疾病中研究的，因此是 HR 阳性。这项试验与 DESTINY-Breast04 之间存在一些显著差异。第一，我们没有对 HR 阳性进行中心确认；它是在本地完成的。除了事后分析，我们没有研究 HER2，而 DESTINY-Breast04 确实是为中心确认的 HER2 低表达人群设计的。当然，激素受体阳性也是一个主要终点，所以有 2 个指标。

另一件事是 TROPiCS-02，一项评估戈沙妥珠单抗在 HR 阳性 HER2 阴性疾病中的随机 3 期试验，这是一项基于扩展研究的 1 期数据设计的研究，用于治疗那些接受了过度治疗的患者，这项 1/2 期试验观察了戈沙妥珠单抗在接受了过度治疗的 HR 阳性疾病患者中的疗效，结果再次表明，在激素受体阳性、过度治疗的疾病患者中，缓解率非常好。因此，这产生了在 HR 阳性疾病中研究戈沙妥珠单抗的概念，特别是在我们从 ASCENT 获得结果后，结果显示，戈沙妥珠单抗在过度治疗的转移性三阴性疾病患者中具有活性。因此，与 DESTINY-Breast04 中的患者接受的 1 线既往转移性疾病化疗相比，TROPiCS-02 试验中接受治疗的患者接受既往治疗的中位数为 3 线，因此大多数患者接受了 3 线或更多线的转移性疾病化疗。

此外，相比之下，所有患者都接受了 CDK4/6 抑制剂治疗，95% 的患者患有内脏疾病。从诊断为转移性疾病到入组研究接受随机分组和

治疗，他们的中位数为 4 年。与医生选择的治疗相比，戈沙妥珠单抗改善了无进展生存期，风险比为 0.66。有一项绝对差异，因此观察到中位数为 1.5 个月，但这在很大程度上是因为接受了过度预治疗的耐药疾病患者病情进展迅速。当我们在 1 年时观察里程碑分析时，接受戈沙妥珠单抗治疗的存活且无进展患者数量是接受化疗患者的 3 倍。

现在，这些数据已发表在 JCO【临床肿瘤学杂志】上。但我们在第二次中期分析中也能够表明，戈沙妥珠单抗显著改善了这一过度预治疗患者群体的总生存期，中位数改善至 3.2 个月，风险比为 0.79，也具有统计学意义。这在不同亚组的总生存期中都是如此。

我们能够证明，总缓解率和缓解持续时间也有显著改善。然后是全球健康状况和生活质量恶化时间的显著延迟，我认为这对我们的患者也非常重要。这些数据在 2022 年 ESMO 大会上更有详细的展示。

然后，由于对 HER2 低表达的关注，我们在事后分析中评估了戈沙妥珠单抗的疗效是否存在差异，这与 PFS 有关，而与 OS【总生存期】无关，因为我们在做这项工作时还没有 OS 的数据。我们发现戈沙妥珠单抗在 HER2 亚组（即 1+、2+ 和 0）中保持了疗效。现在，这也是在本地而不是中心确定的。所以这是一个不同的人群，而且是事后的，但我认为这值得关注。

因此，根据 TROPiCS-02 的数据，过度预治疗患者人群中激素受体阳性 HER2 阴性疾病的适应症已提交给 FDA，并于 2022 年 10 月接受优先审查，PDUFA 日期为 2023 年 2 月。

**Gradishar 博士：**

所以我认为这很好，Hope，刚刚讨论了这些试验和数据集之间的细微差别，以及它们告诉我们的东西。而且我认为，对于听众来说，您必须了解这些试验，了解试验中患者的资格，他们之前接受过什么治疗，因为一个人群比另一个人群接受了更多的过度预治疗是有区别的。随着时间的推移，我们将看到这些数据是如何发展的。

但我认为底线是，我们现在有几种非常活跃的药物，它们在随机临床试验中显示出显著活性，如何对它们进行排序，将是我们未来必须注意的问题。谢谢您。

在第 4 章中，我们将讨论治疗激素受体阳性 HER2 阴性转移性乳腺癌的区域性考虑因素。请继续关注。

【第 4 章】

**Gradishar 博士：**

欢迎回来。我们刚刚讨论了在激素受体阳性 HER2 阴性转移性乳腺癌中使用戈沙妥珠单抗。现在，我们将以区域性考虑因素作为结束。

Javier，在美国之外，HER2 检测面临哪些挑战？

**Cortés 博士：**

第一个，我认为 HER2 分析通常基于免疫组织化学，与美国非常相似，但这是不同的伴随诊断。我们知道，根据这种伴随诊断，HER2 阳性率可能更高或更低。事实上，当我们观察不同病理状态下 HER2 1+ 和 0 之间的差异时，结果可能会非常不一致。一致性有时只能在 20%-30% 的范围内。现在，在美国以外，这个数字可能更高。

另一个重要的方面是，很遗憾，德喜曲妥珠单抗在美国以外没有获得批准，因此我们在许多患者中没有 HER2 1+、2+ 的报告。所以我们只知道患者确实患有 HER2 阴性癌症或 HER2 阳性癌症，但究竟是 HER2 0、1+ 还是 2+，就不知道了。我们还有另一个警告。在美国以外的很多很多国家，也许在美国的一些医院也会发生这种情况，即在一些患者中，HER2 的报告只是直接给出的，而没有进行免疫组化。所以，如果我们将来想在 HER2 阴性患者人群中使用德喜【曲妥珠单抗】，我认为这些是重要的警告，因为我之前说过，在许多患者中，这没有被报告。

**Gradishar 博士：**

好吧，这当然是一场精彩纷呈的对话。我想听听 Hope 对我们刚才讨论的看法。

**Rugo 博士：**

您知道，我认为有很多不同的要点需要讨论。但简而言之，我认为我们对抗体偶联药物在治疗全球最常见的转移性乳腺癌患者群体中的作用感到非常兴奋。激素受体阳性疾病约占到我们所见患者的 70%。而 HER2 低表达组是如此引人注目。一项正在进行的试验 DESTINY-Breast06 是在一线背景下开展的，目的是在患有中心确认的 HER2 低表达疾病的患者中评估德喜曲妥珠单抗作为一线治疗与化疗相比的疗效。但这是一项大型试验，受试者超过 800 名患者，这些患者中的一部分将患有所谓的 HER2 超低表达疾病，因此不为零，但不符合 [HER2] 1+ 的 ASCO CAP 标准。所以，看看这种药物是如何起作用的将会很有趣。有一些微小数据和 HER2-0 疾病表明，这种药物在真正的 [HER2] 0 疾病中可能效果不佳。但是，关于应该在什么时候检测有很多争议，比如早期是 [HER2] 1+，转移期是 [HER2] 0，您还能使用这种药物吗？我们不知道，因为实际上还没有生成数据。

然后对于激素受体阳性疾病，是否有一个亚组患者，戈沙妥珠单抗可能对其更有效，例如，在我们没有 T-DXd 和 HER2-0 疾病适应症的情况下，戈沙妥珠单抗现在是首选 ADC，即使我们正在等待 NCCN 指南中列出的 FDA 裁决。

而且我认为，了解我们应该如何对这些药物进行排序以及排序的有效性将非常重要，并且随着我们向前迈进，许多研究将以前瞻性方式和注册方法来着眼于这一点，这将真正帮助我们了解如何在转移性疾病中使用这些药物，即使我们将所有这些药物都置于早期阶段。

**Gradishar 博士：**

谢谢 Hope。我同意您刚才说过的大部分内容，但不是全部。我想说的是，如果想想我们如何对待那些激素受体阳性的患者，然后用尽了内分泌治疗的方法，他们会重新接受化疗。我们知道，在那种情况下，从化疗中获得巨大益处的可能性肯定不高，而且随着每一次后续治疗，这种可能性都会降低。现在，抗体偶联药物可以作为这种情况下的潜在工具，我们从目前所展示的结果来看，与化疗相比，在这种情况下使用抗体偶联药物比化疗作为单一疗法更好。再次强调，化疗不会消失，但是当您正在从一个被视为内分泌疗法难治患者过渡到对化疗有反应时，根据目前掌握的数据，我们现在有一些其他的选择，效果更好。

遗憾的是，我们今天只有这么多时间。谢谢我们的听众，也感谢 Hope 和 Javier 的参与，感谢二位分享了有价值的见解。很高兴今天能与二位进行对话。

**主持人：**

您收听到的是 ReachMD CME。本次活动由 Prova Education 举办。

要获得免费的 CME 学分或下载本次活动内容，请前往 [ReachMD.com/Prova](https://ReachMD.com/Prova)。感谢您的收听。