



# GBG 103- TruDy (DESTINY-Breast05)

Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) versus Trastuzumab Emtansin (T-DM1)  
bei Patienten mit hohem Risiko bei HER2-positiven Brustkrebs  
und invasivem Tumorrest nach neoadjuvanter Chemotherapie

Eine gemeinsame Studie der AGO-B, GBG, NSABP, SOLTI

# Conflict of Interest

## Honorare für Ad-Boards, Kongressreisen, an den Arbeitgeber

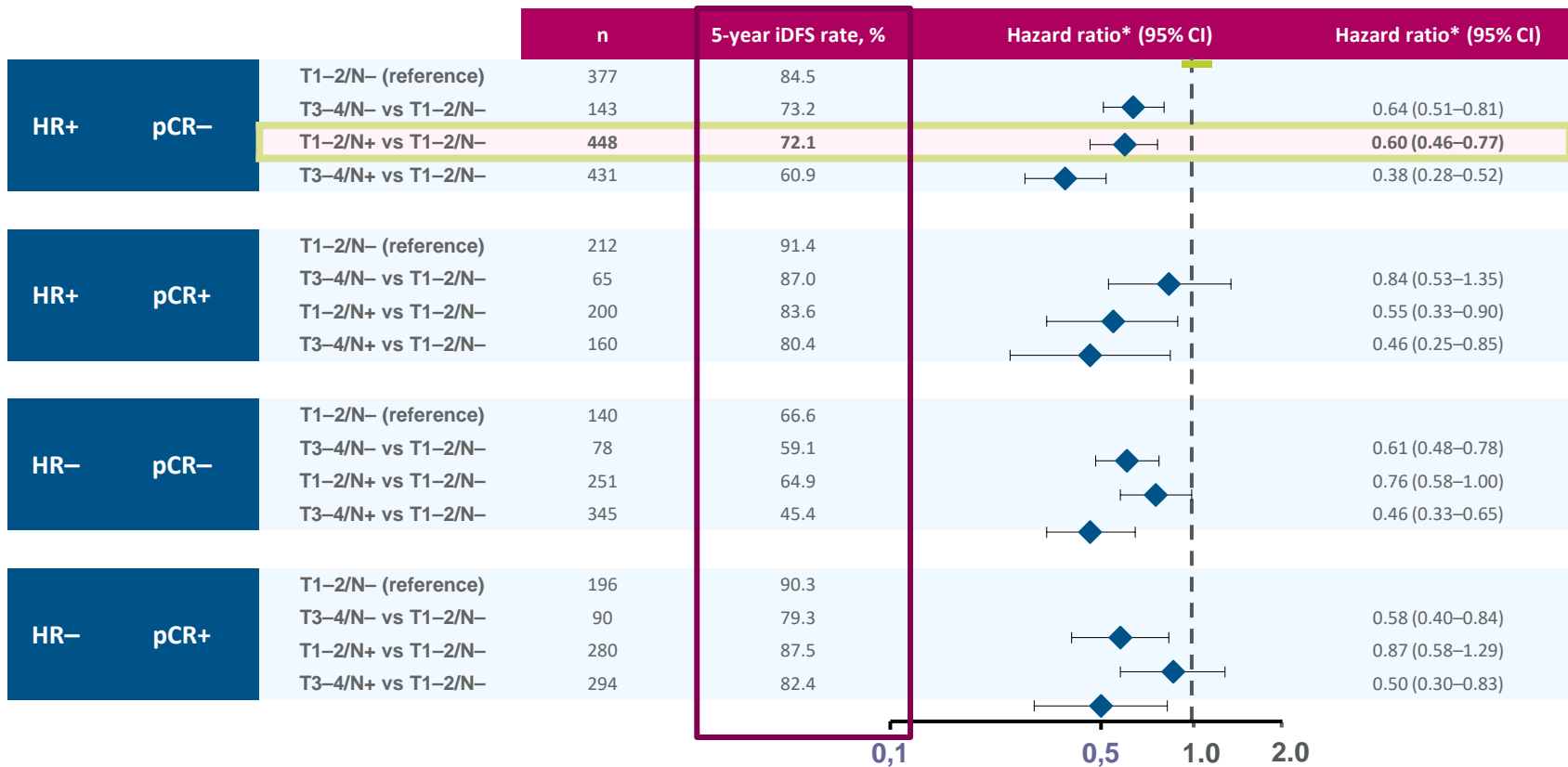
Abbvie, Amgen GmbH München, AstraZeneca, BMS, Celgene GmbH München, Daichii Sankyo, Eisai GmbH München, Janssen Cilag, Johnson&Johnson, Lilly Deutschland, MSD Merck, Mundipharma, Myriad Genetics GmbH Zürich, Odonate, Pfizer GmbH Berlin, PUMA , iotechnology, Riemser, Roche Pharma AG, Grenzach Wyhlen, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Sividon Diagnostics Köln, TEVA , Pharmaceuticals Ind. Ltd. und . Berlin

# KATHERINE: Die Rezidiv und Metastasenrate beträgt nach drei Jahren trotz T-DM1 je nach klinischem Tumorstadium **10-50%**



Subgroup	Events/patients, n/N				HR (95% CI)	3-year iDFS rate, %	
	T-DM1	Trastuzumab	T-DM1 better	Trastuzumab better		T-DM1	Trastuzumab
All patients	91/743	165/743			0.50 (0.39-0.64)	88.3	77.0
Age							
< 40 years	20/143	37/153			0.50 (0.29-0.86)	86.5	74.9
40-64 years	64/542	113/522			0.49 (0.36-0.67)	88.8	77.1
≥ 65 years	7/58	15/68			0.55 (0.22-1.34)	87.4	81.1
Clinical stage at presentation							
Inoperable breast cancer	42/185	70/190			0.54 (0.37-0.80)	76.0	60.2
Operable breast cancer	49/558	95/553			0.47 (0.33-0.66)	92.3	82.8
Hormone receptor status							
ER negative and PgR negative or unknown	38/209	61/203			0.50 (0.33-0.74)	82.1	66.6
ER and/or PgR positive	53/534	104/540			0.48 (0.35-0.67)	90.7	80.7
Preoperative HER2-directed therapy							
Trastuzumab alone	78/600	141/596			0.49 (0.37-0.65)	87.7	75.9
Trastuzumab + other HER2-directed agents	13/143	24/147			0.54 (0.27-1.06)	90.9	81.8
Pathologic nodal status after preoperative therapy							
Node positive	62/343	103/346			0.52 (0.38-0.71)	83.0	67.7
Node negative/not done	29/400	62/397			0.44 (0.28-0.68)	92.8	84.6
Primary tumour stage at definitive surgery							
ypT0, ypT1a, ypT1b, ypT1mic, ypTis	40/331	52/306			0.66 (0.44-1.00)	88.3	83.6
ypT1, ypT1c	14/175	42/184			0.34 (0.19-0.62)	91.9	75.9
ypT2	25/174	44/185			0.50 (0.31-0.82)	88.3	74.3
ypT3	9/51	21/57			0.40 (0.18-0.88)	79.8	61.1
ypT4	3/12	6/11			0.29 (0.07-1.17)	70.0	30.0
Regional lymph node stage at definitive surgery							
ypN0	28/344	56/335			0.46 (0.30-0.73)	91.9	83.9
ypN1	29/220	50/213			0.49 (0.31-0.78)	88.9	75.8
ypN2	16/86	38/103			0.43 (0.24-0.77)	81.1	58.2
ypN3	17/37	15/30			0.71 (0.35-1.42)	52.0	40.6
ypNX	1/56	6/62			0.17 (0.02-1.38)	98.1	88.7

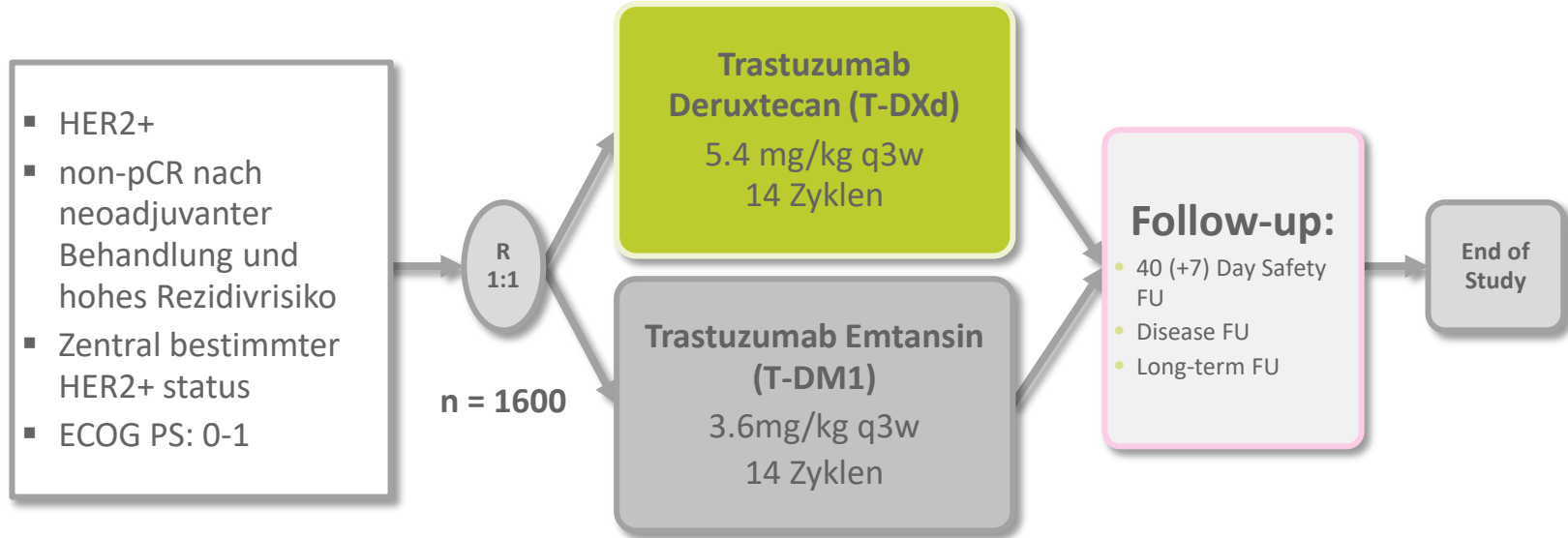
# Metaanalyse der AGO B / GBG Studien, Rezidiv und Metastasenrate nach 5 Jahren: nach pCR 10-20 % und in **15- 55% nach non pCR**



# Fazit im Jahr 2022

- Trotz innovativer, zielgerichteter Therapie, erleiden 10-60% (je nach Tumorstadium und Rezeptorstatus) der Patientinnen mit einem HER2+ Mammakarzinom innerhalb von 10 Jahren nach Diagnose Rezidive und Metastasen
- Patientinnen die Trastuzumab bzw. Trastuzumab plus Pertuzumab neoadjuvant erhalten haben, werden postneoadjuvant etwa in 30% mit Trastuzumab, in 30% mit Trastuzumab und Pertuzumab und etwa in 40% mit T-DM1 behandelt
- Frage: kann man die Rezidiv und Metastasenrate mit TDxD im Vergleich zu T-DM 1 postneoadjuvant verbessern?

# Studiendesign



- Randomisierung < 12 Wochen nach Brust-OP
- Adjuvante Radiotherapie und/oder endokrine Therapie per Protokoll und lokalen Richtlinien

### Strata:

- Operabel versus Inoperabel
- Nodalstatus nach NACT (positiv versus negativ)
- Hormonrezeptorstatus (positiv versus negativ)
- NACT (einfache Blockade versus doppelte Blockade)

# Primäres Studienziel

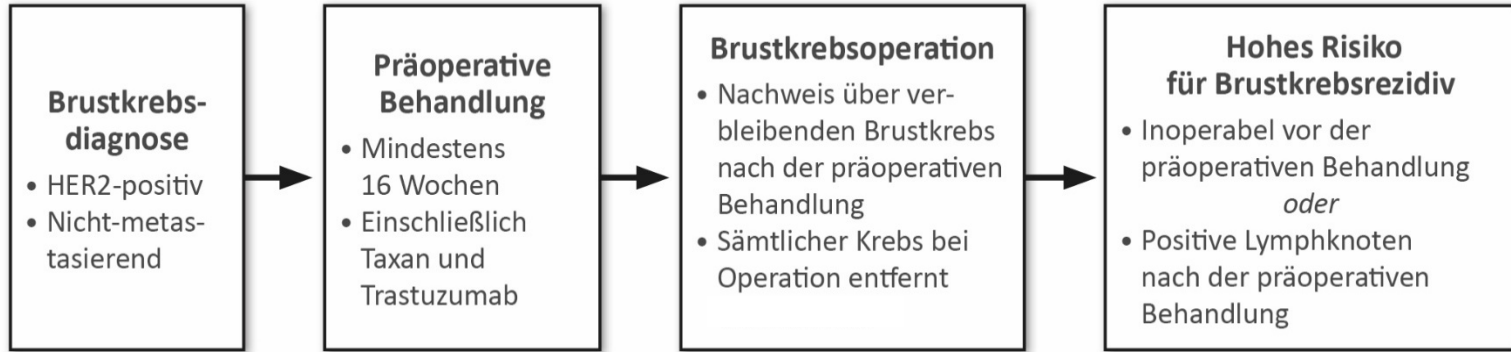
## ■ Bestimmung des IDFS mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1

- IDFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einem invasiven lokalen, axillären oder distanten Rezidiv, einem invasiven kontralateralem Brustkrebs oder Tod aus beliebiger Ursache.
- Das IDFS wird basierend auf dem Event nach Ermessen des Prüfarztes und basierend auf allen verfügbaren klinischen Untersuchungen bestimmt
- 3 Jahres und 5-Jahres IDFS Analyse

# Sekundäre Zielkriterien (Auswahl)

- Gesamtüberleben (OS)
- Rezidiv-freies Intervall (RFI)
- Distantes krankheitsfreies Überleben (DDFS)
- Gehirnmetastasen-freies Überleben
- Safety
- Explorativ:
  - ePRO Lebensqualität
  - Biomarker
  - Pharmakokinetik T-DXd

# Einschlusskriterien (Auswahl)



## ■ Hohes Risiko ist definiert als:

- inoperabel bei ED: cT4, cN0-3, M0 oder cT1-3, cN2-3, M0
- operabel bei ED: cT1-3, cN0-1, M0 mit positivem Nodalstatus (ypN1-3) nach neoadjuvanter Therapie.

## ■ Angemessene Organfunktion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung

## ■ LVEF $\geq 50\%$

## ■ Maximal 12 Wochen zwischen OP und Randomisierung

# Ausschlusskriterien (Auswahl)

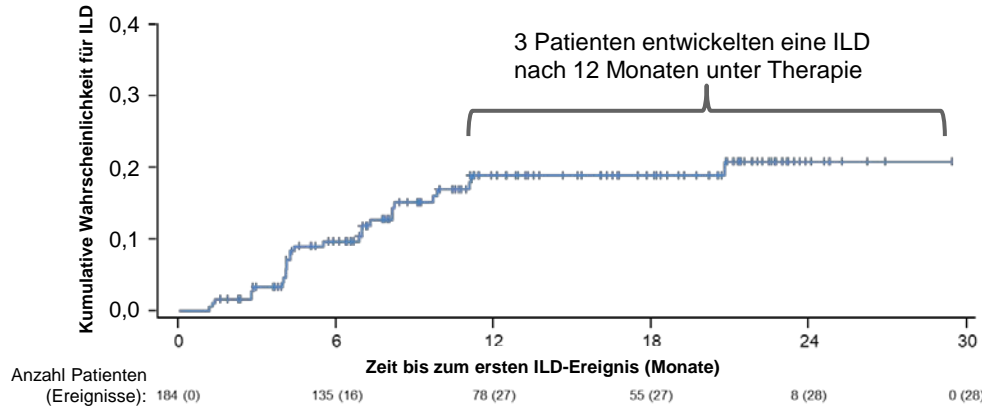
- **Metastasierter Brustkrebs**
- **Brustkrebs in der Vorgeschichte (Ausnahme LCIS)**
- **Vorherige Behandlung mit T-DXd, T-DM1** oder einem anderen Anti-HER2-Antikörper-Konjugat
- **Vorhergehende Behandlungen mit maximalen kumulativen Dosen von Anthracyclinen; z.B. Epirubicin (>480 mg/m<sup>2</sup>) und Doxorubicin (>240 mg/m<sup>2</sup>)**
- **Vorgeschichte ILD/Pneumonitis** (Ausnahme: Strahlentherapie induzierte Pneumonitis)
- **Bekannte pulmonale Beeinträchtigung** aufgrund von interkurrenten Lungenerkrankungen (z.B. Lungenembolie < 3 Monate vor Rando, schweres Asthma, COPD, restriktive Lungenerkrankungen)
- **Jegliche Erkrankungen des Autoimmunsystems, des Bindegewebes oder entzündliche Erkrankung mit Beteiligung der Lunge** (z.B. rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose etc.) oder vorherige Lobektomie oder Pneumonektomie

# Update: Interstitielle Lungenerkrankung

## Substanzbedingte ILD/Pneumonitis\*

Interstitielle Lungenerkrankung, N (%)	T-DXd 5,4 mg/kg (N=184)					
Data-Cut-Off August 2019	5 (2,7)	15 (8,2)	1 (0,5)	0	4 (2,2)	25 (13,6)
Data-Cut-Off Juni 2020	6 (3,3)	16 (8,7)	1 (0,5)	0	5 (2,7)	28 (15,2)

### Kumulative Wahrscheinlichkeit für adjudizierte substanzbedingte ILD jeglichen Grades\*\*



Modi et al. | 2020 SABCS | PD3-06

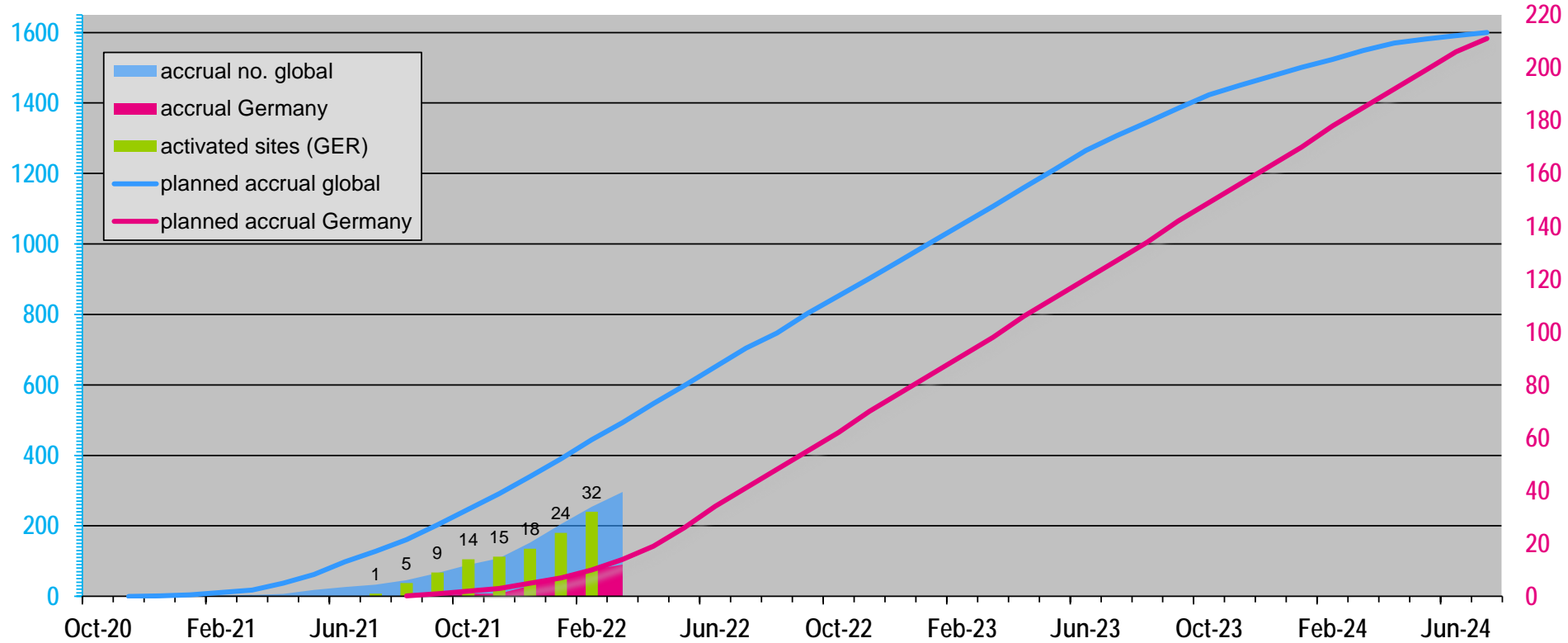
\*Festgestellt durch ein unabhängiges Adjudizierungs-Komitee für interstitielle Lungenerkrankung. Zum Zeitpunkt des Data-Cut-Offs standen noch Entscheidungen zu einem Grad-1-Ereignis und einem Grad-3-Ereignis aus; \*\*Bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom (T-DXd 5,4 mg/kg).

# Nausea and vomiting management protocol

	Prior to infusion / Day 1	After Infusion	Days 2-4
Medication protocols	<ul style="list-style-type: none"> <li>1<sup>st</sup> cycle: dexamethasone (8-12 mg PO or IV) + 5-HT<sub>3</sub> RA (eg, palonosetron [0.25-0.5 mg IV], granisetron [10 mg subcutaneously], or ondansetron [8 mg IV])</li> <li>Subsequent cycles: if adequate, repeat above. If not (eg, grade <math>\geq 1</math> for <math>\geq 3</math> days), dexamethasone (12 mg IV) + NK1 RA (aprepitant [125 mg PO] or netupitant [300 mg PO] + 5-HT<sub>3</sub> RA (eg, palonosetron [0.25 mg IV or 0.5 mg PO] or granisetron [10 mg subcutaneously])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consider ondansetron (8 mg PO q12h) for 3 doses after infusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1<sup>st</sup> cycle: dexamethasone (8 mg PO or IV or 4 mg PO 1-2<math>\times</math>/day) <math>\pm</math> metoclopramide (10 mg PO tid <b>or</b> 5-HT<sub>3</sub> RA (eg, granisetron [1-2 mg PO qd or 0.1 mg/kg IV qd])</li> <li>Subsequent cycles: if adequate, repeat above. If not (eg, grade <math>\geq 1</math> for <math>\geq 3</math> days), give aprepitant (80 mg PO) <math>\pm</math> dexamethasone (8 mg PO or IV) <b>or</b> dexamethasone (4 or 8 mg PO bid) <math>\pm</math> metoclopramide (10 mg PO tid)</li> </ul>
Other considerations	<ul style="list-style-type: none"> <li>For patients with anticipatory N/V, consider anxiolytic therapy (eg, lorazepam [0.5-1.0 mg PO]) the night before infusion and 1-2 hours before infusion begins</li> <li>Behavioral therapy (eg, relaxation exercises, hypnosis) and/or acupuncture/acupressure may also aid in anticipatory N/V prevention</li> <li>For subsequent infusions, estimate individual risk of emesis to determine if past regimen was adequate or if escalation is necessary</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>If N/V occur despite 3-drug regimen, offer olanzapine (2.5 mg PO; increase to 5-10 mg if needed) on days 1-4 or increase dexamethasone on days 2-4 on subsequent cycles</li> <li>For delayed nausea (after day 4), give olanzapine (5-10 mg PO at bedtime qd) or metoclopramide (10 mg PO tid) <math>\pm</math> dexamethasone (4 mg PO qd) until resolution</li> </ul>	

5-HT, serotonin; bid, twice daily; IV, intravenous; N/V, nausea and/or vomiting; NK1, neurokinin-1; PO, by mouth; q12h, every 12 hours; qd, once daily; RA, receptor antagonist; tid, three times per day.

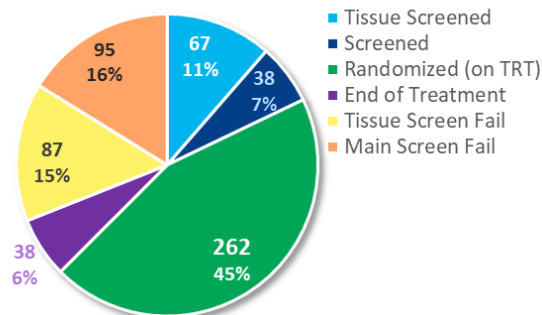
This presentation is the intellectual property of GBG.



# Enrollment Status

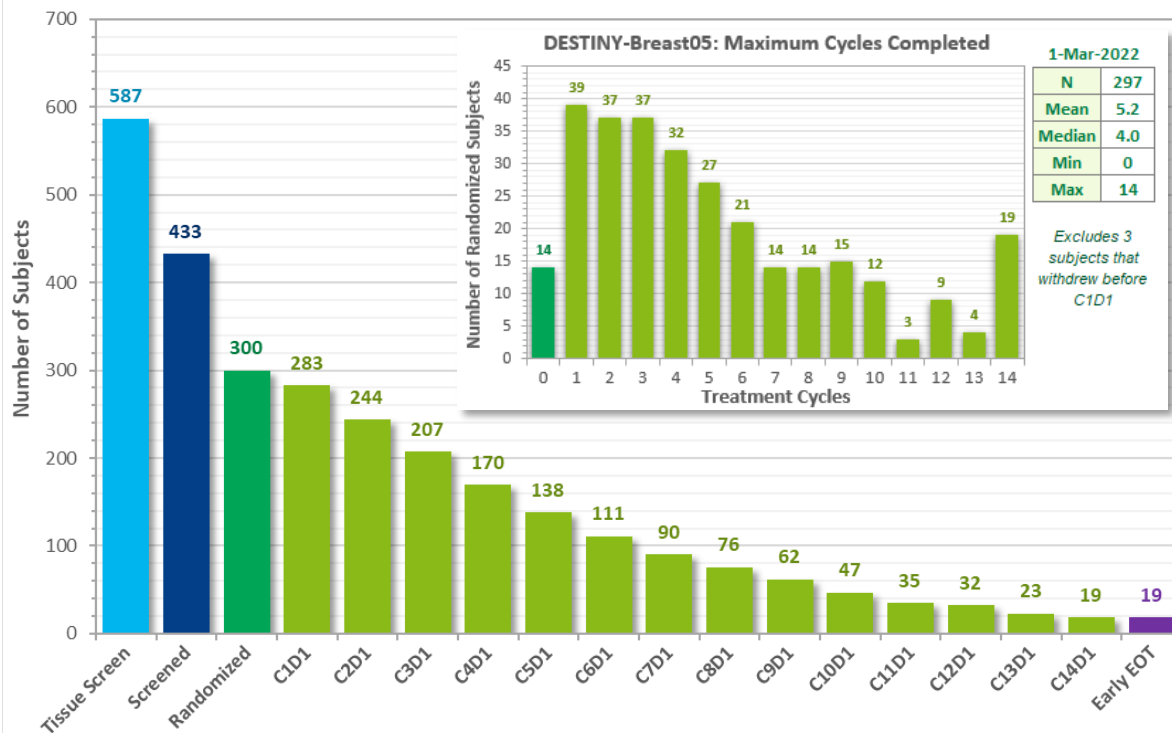
Enrollment Summary	N	%
<b>Cumulative Status</b>		<b>(% of TS)</b>
Tissue Screened (TS)	587	100.0%
Screened (Main consent)	433	73.8%
Randomized	300	51.1%
End of Treatment (includes C14)	38	6.5%
Early Discon/Withdraw (% of Rand)	19	6.3%
Tissue Screen Fail	87	14.8%
Main Screen Fail (% of Screened)	95	21.9%
All Screen Fails (Main + Tissue)	182	31.0%
<b>% of Study Totals</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Active Sites (n=367)	299	81.5%
Screened (n=2000)	433	21.7%
Randomized (n=1600)	300	18.8%

## DB05 Current Enrollment Status



1-Mar-2022

## DESTINY-Breast05 Cumulative Enrollment Summary



Based on 29-Sep-21 re-baseline (367 sites, 30 countries)

# Subject Characteristics

## Summary of Strata for Randomized Subjects

Stratification Factor(s)	N	%
<b>Randomized Subjects</b>	<b>300</b>	<b>100.0%</b>
Inoperable at presentation	149	49.7%
Operable at presentation	151	50.3%
Node Positive	241	80.3%
Node Negative	59	19.7%
HR-Positive	210	70.0%
HR-Negative	90	30.0%
Single HER2 Neoadj Therapy	61	20.3%
Dual HER2 Neoadj Therapy	239	79.7%
Operable, Node-pos, HR-pos	114	38.0%

Percent Females	N	%
Screened (n=433)	431	99.5%
Randomized (n=300)	298	99.3%

Age at Screening	Avg	Min	Max
Screened (n=433)	51.2	26	81
Randomized (n=300)	51.4	26	76

Covance HER2 Status	N	%	HER2 Total
<b>Tissue Screen Subjects</b>	<b>587</b>	<b>100%</b>	
IHC 3+	359	61%	<b>HER2+</b> 72%
IHC 2+, ISH+	55	9%	
IHC 1+, ISH+	7	1%	
IHC 2+, ISH-	54	9%	<b>HER2-</b> 20%
IHC 1+, ISH-	20	3%	
IHC 0	8	1%	
Indeterminate	7	1%	
Test cancelled	8	1%	
No Sample	20	3%	
<i>Pending</i>	49	8%	8%
<b>Randomized Subjects</b>	<b>300</b>	<b>100%</b>	<b>Total</b>
IHC 3+	257	86%	<b>HER2+</b> 100%
IHC 2+, ISH+	37	12%	
IHC 1+, ISH+	6	2%	

Adjuvant Radiotherapy (RT)	N	%
<b>Randomized Subjects</b>	<b>300</b>	<b>100%</b>
no Adj RT	80	27%
Sequential RT	72	24%
Concurrent RT	106	35%
<i>pending</i>	42	14%

# Summary of Screen Failures

## Reasons for Tissue Screen Failure

Tissue Screen Fail Reason*	N	%
<b>TOTAL</b>	<b>87</b>	<b>100%</b>
Central HER2-neg	42	48%
Indeterminate results	4	5%
No sample to test	15	17%
Test cancelled	5	6%
Unknown (HER2+)	21	24%

\* reasons based on available data in Central Lab database (eg, whether tissue was received and if yes, HER2 status); reason for TS failure not captured in RAVE EDC

**57% (103/182)** of all Screen Failures (Tissue + Main) due to no central HER2+ confirmation

- Central HER2-negative, indeterminate result, test cancelled or no tissue sample available
- **18% (103/587)** of all Tissue Screens

## Reasons for Screen Failure (Main Screen)

Screen Fail Reason	N	%
<b>TOTAL</b>	<b>95</b>	<b>100%</b>
Excl.01: metastatic disease	4	4%
Excl.03: evident disease after surgery	1	1%
Excl.07: other malignancy	1	1%
Excl.08: history of ILD	1	1%
Excl.12: QTcF limit exceeded	1	1%
Excl.15: inadequate washout	1	1%
Excl.19: HIV/HBV/HCV positive	3	3%
Excl.20: unresolved toxicities	1	1%
Incl.03: HER2+ not confirmed*	37	39%
Incl.05: T1N0 at presentation	1	1%
Incl.06: not high-risk category	16	17%
Incl.07: NAT not per protocol	3	3%
Incl.08: adequate excision	1	1%
Incl.09: >12w from surgery	2	2%
Incl.11: LVEF<50%	2	2%
Incl.12: ECOG>1	1	1%
Incl.13: organ function not met	11	12%
pending (HER2+ confirmed)	4	4%
Withdrawal by Subject	4	4%

\*Includes: 31 confirmed HER2-neg; 1 indeterminate; 3 no sample to test; 1 pending; 1 confirmed HER2-pos but result available after SF date

# Top-Rekrutierer (randomisierte Patienten)

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Universität Erlangen	Prof. Fasching	3
Praxis Heinrich/Bangerter	Dr. Heinrich	2
Klinikum Worms Frauenklinik	Dr. Kögel	2
Onkologische Schwerpunktpraxis	Dr. Just	1
Mammazentrum HH	Prof. Schem	1
ViDia Christliche Kliniken	Dr. Tomé	1
MVZ II der Niels-Stensen-Kliniken	Dr. Lüdtke-Heckenkamp	1
Onkozentrum Dresden	Dr. Goehler	1
Medizinisches Zentrum für Hämatologie und Onkologie München	Prof. Salat	1



- |                               |               |
|-------------------------------|---------------|
| ▪ Erster Studienpatient       | Dezember 2020 |
| ▪ Initiierung aller 30 Länder | Januar 2022   |
| ▪ SIV Deutschland 60 Zentren  | April 2022    |
| ▪ Start Rekrutierung (DEU):   | QII 2021      |
| ▪ Last Patient In             | QII 2024      |
| ▪ 3 Jahre IDFS Analyse        | QIII 2025     |
| ▪ 5 Jahre IDFS Analyse        | QIII 2027     |
| ▪ Studienende (voraussichtl.) | QIV 2031      |



- **Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) in Deutschland**  
Prof. Dr. Peter Fasching (Uniklinikum Erlangen)
- **Projektmanagement & Monitoring in Deutschland**  
Viktoria Tierbach (GBG)  
Dr. Corinna Lantin (GBG)  
Dr. Ioannis Gkantiragas (GBG)  
Destiny-B05@gbg.de