



GBG 103- TruDy (DESTINY-Breast05)

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

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

Conflict of Interest

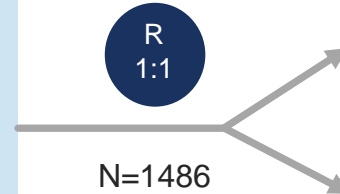
- **Dr. Fasching reports grants from Novartis, grants from Biontech, personal fees from Novartis, personal fees from Pfizer, personal fees from Celgene, personal fees from Daiichi-Sankyo, personal fees from Lilly, personal fees from Astra Zeneca, personal fees from Merck Sharp & Dohme, personal fees from Macrogenics, personal fees from Eisai, grants from Cepheid.**



- **Patienten mit HER2+ Brustkrebs und einer non-pCR haben eine schlechtere Prognose ^{1,2}**
- **In der KATHERINE Studie lag die 3 Jahres IDFS Rate bei 88.3% für T-DM1 behandelte Patienten → Subgruppen mit niedrigeren IDFS Raten und höherem Rezidivrisiko ³**
- **Eine nachfolgende Subgruppenanalyse der KATHERINE Studie erlaubte die Einteilung in Risikogruppen ⁴**
- **Patienten mit Lymphknotenmetastasen haben eine schlechte Prognose ⁵**
- **Die T-DXd Gabe führt zu einer relevanten, lang anhaltenden Antitumorwirkung bei T-DM1 vorbehandelten Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs ⁶**

KATHERINE Study Design

- Centrally confirmed HER2-positive EBC
- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a/bN0 excluded)
- Completed all neoadjuvant chemotherapy consisting of minimum of 6 cycles with total duration of ≥ 16 weeks
 - Minimum of 9 weeks of taxane-based chemotherapy and trastuzumab required
 - Second HER2-targeted agent allowed
 - Anthracyclines and alkylators allowed
- Pathologic residual invasive tumor in breast and/or axilla
- Randomization within 12 weeks of surgery



T-DM1
3.6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

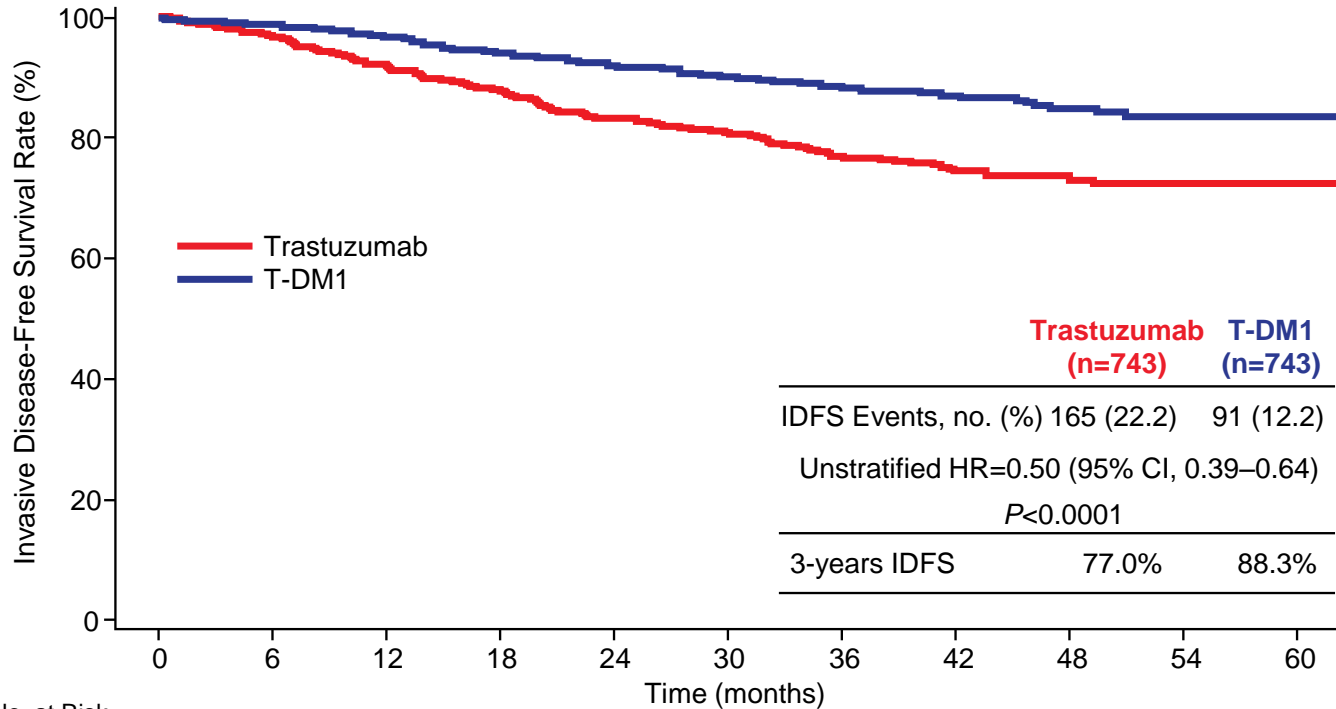
Trastuzumab
6 mg/kg IV Q3w
14 cycles

- Radiation and endocrine therapy given in accordance with protocol and local guidelines
- Patients discontinuing T-DM1 AE were allowed to switch to trastuzumab to complete 14 cycles

Stratification factors:

- Clinical presentation: Inoperable (stage cT4NxM0 or cTxN2–3M0) vs operable (stages cT1-3N0-1M0)
- Hormone receptor: ER or PR positive vs ER negative and PR negative/unknown
- Preoperative therapy: Trastuzumab vs trastuzumab + other HER2-targeted therapy
- Pathological nodal status after neoadjuvant therapy: Positive vs negative/not done

Invasive Disease-Free Survival



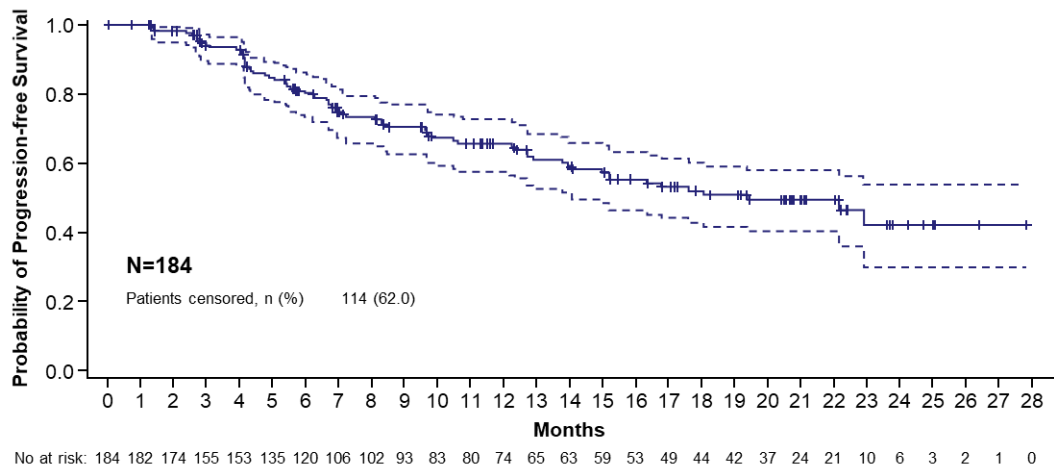
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4
T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4

Progression-Free Survival



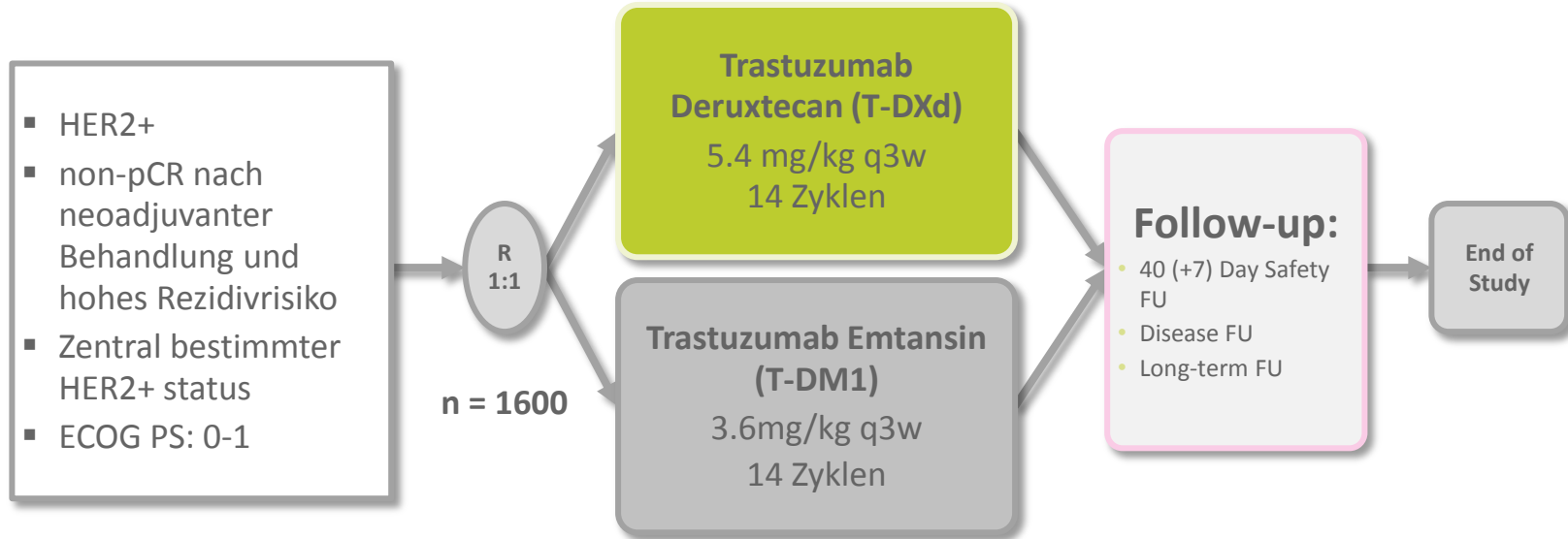
DESTINY-Breast01: June 8, 2020 DCO

Median progression-free survival was 19.4 months (95% CI, 14.1 months-NE)



Dashed lines indicate 95% CI.

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

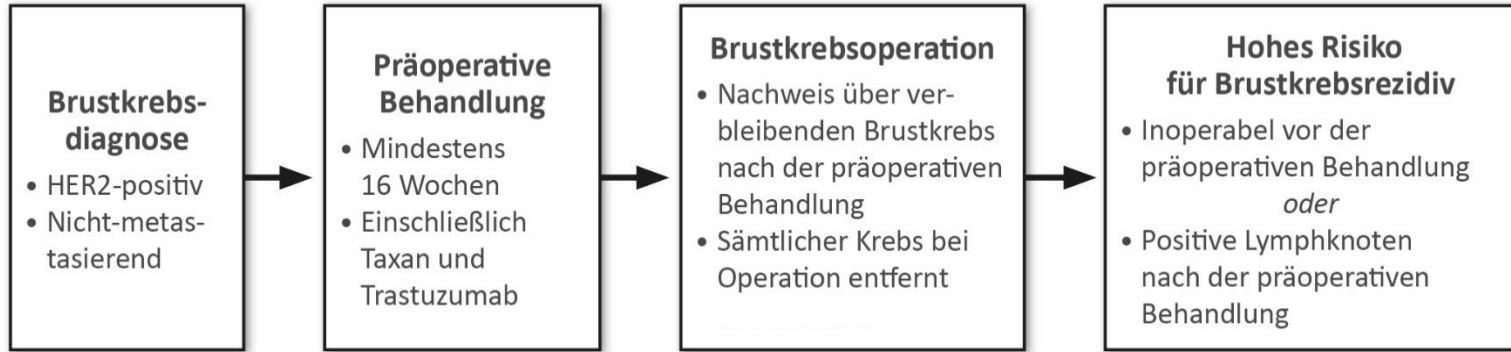
■ Bestimmung des IDFS mit T-DXd im Vergleich zu T-DM1

- 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
- Untersuchung der kardialen Sicherheit zu Beginn der Studie
- 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

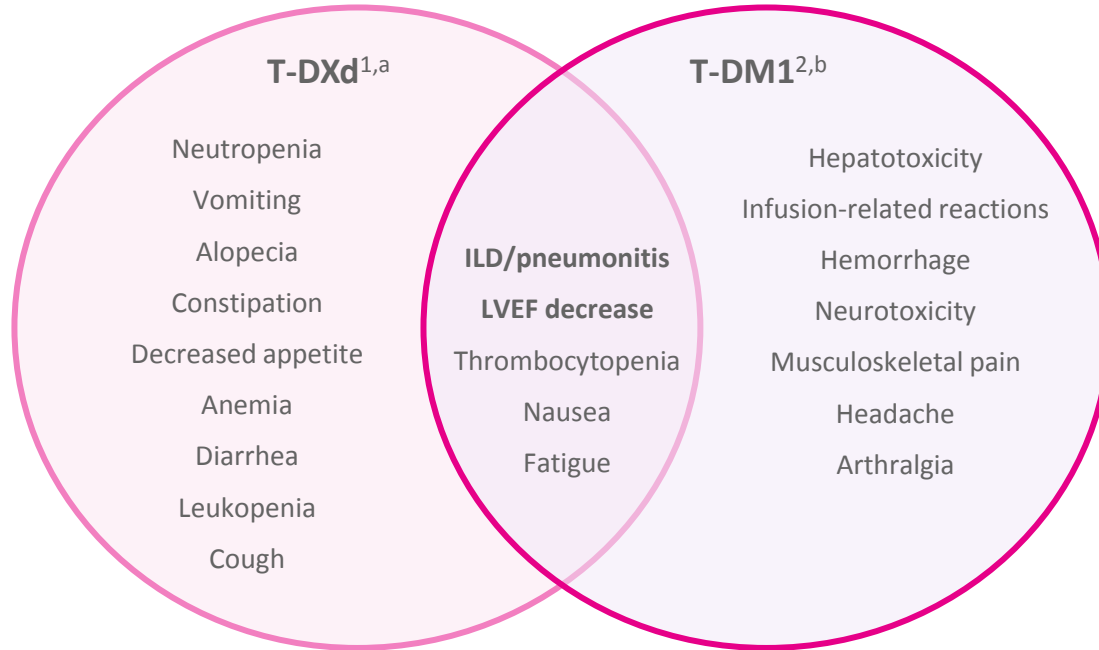
■ LVEF \geq 50%

■ 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/m²) und Doxorubicin (>240 mg/m²)
- **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 Erkrankungen **mit Beteiligung der Lunge** (z. B. rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose etc.) oder vorherige Lobektomie oder Pneumonektomie

Safety Profil – T-DXd vs T-DM1



ILD/pneumonitis & LVEF decrease are important risks for both T-DXd & T-DM1^{1,2}

^aIn metastatic breast cancer. ^bIn early breast cancer..

1. ENHERTU [package insert]. Daiichi Sankyo Inc., Basking Ridge, NJ and AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE, 2019.

2. KADCYLA [package insert]. Genentech, Inc., South San Francisco, CA, 2019.



Rekrutierung Januar 2021



- Erste Patienten in Japan und USA eingeschlossen



- | | |
|-------------------------------|---------------|
| ▪ Erster Studienpatient | Dezember 2020 |
| ▪ Initiierung aller 30 Länder | bis Jan 2022 |
| ▪ SIV Deutschland 60 Zentren | bis Juli 2021 |
| ▪ 10 Nachrücker | Oktober 2021 |
| ▪ Start Rekrutierung (DEU): | Q-I/II-2021 |
| ▪ Last Patient In | QII 2024 |
| ▪ 3 Jahre IDFS Analyse | QIII 2025 |
| ▪ 5 Jahre IDFS Analyse | QIII 2027 |



- **Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) in Deutschland**

Prof. Dr. Peter Fasching (Uniklinikum Erlangen)

- **Projektmanagement & Monitoring in Deutschland**

Dr. Daria Vokhminova (GBG)

Dr. Corinna Lantin (GBG)

Dr. Ioannis Gkantiragas (GBG)

Destiny-B05@gbg.de

HERZLICHEN
DANK!