



Therapieoptimierung bei HER2pos, frühem Brustkrebs (Flamingo-01 & TruDy/Destiny-Breast05)

Dr. med. Sabine Schmatloch

Chefärztin Brustzentrum

Elisabeth-Krankenhaus Kassel



Conflict of Interest

- Keine

FLAMINGO-01 (GBG 111)

Eine randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit des HER2/neu-Peptids GLSI-100 (GP2 + GM-CSF) bei Patienten mit HER2/neu-positiven Brustkrebs und invasiver Residualerkrankung oder Hochrisiko mit pCR nach neoadjuvanter und postoperativer adjuvanter Trastuzumab-basierter Therapie

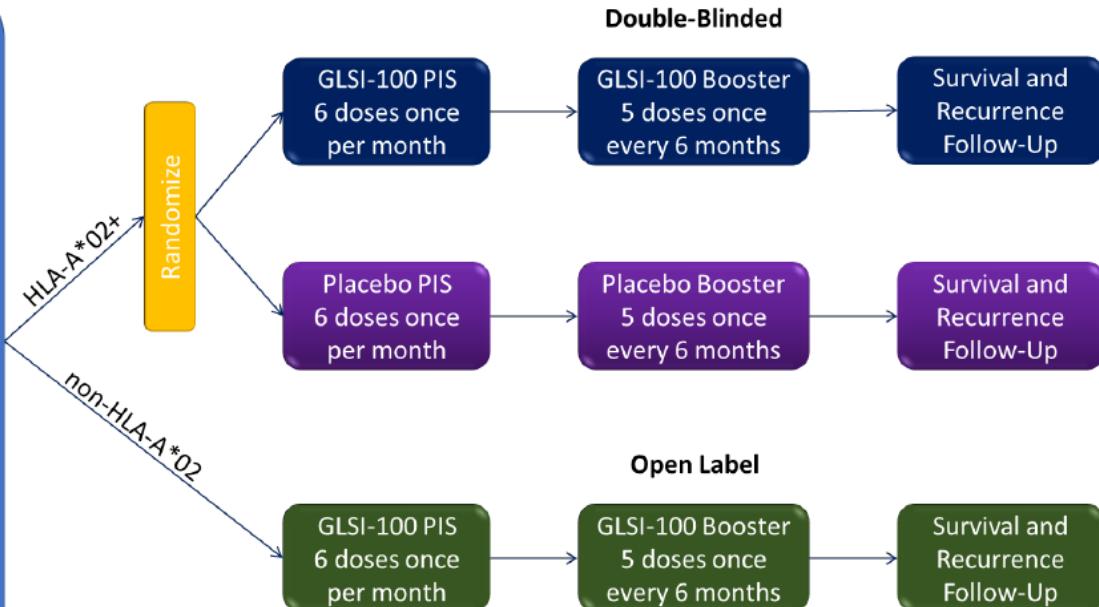


- **Impfstoff GLSI-100:**
 - GP2 ist ein biologisches Peptid aus neun Aminosäuren des HER2/neu-Proteins
 - GM-CSF ist rekombinanter humaner Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
- **GLSI-100 hat in mehreren klinischen Studien gezeigt, dass es eine CD8 + T-Zell-Antwort induziert**
- **Geschätzt liegt bei 50% der geplanten Patienten das HLA-A*02 Allel vor**
- **FLAMINGO-01 ist eine adjuvante Studie zur Impfung mit GLSI-100 bei Patienten mit HER2+ Brustkrebs die nach Abschluss der adjuvanten anti-HER2 Therapie erfolgt**

FLAMINGO-01 Studiendesign

HER2/neu positive subjects who are at high risk for disease recurrence and have completed:

- Neoadjuvant systemic treatment consisting of at least 6 cycles of chemotherapy, including at least 9 weeks of anti-HER2 treatment and taxane based chemotherapy. Patients may receive anthracycline as part of neoadjuvant therapy in addition to taxane chemotherapy.
- Surgery.
- At least 90% of planned anti-HER2 treatment post-surgery).



PIS = Primary Immunization



Flamingo Injections (Intradermal Only)



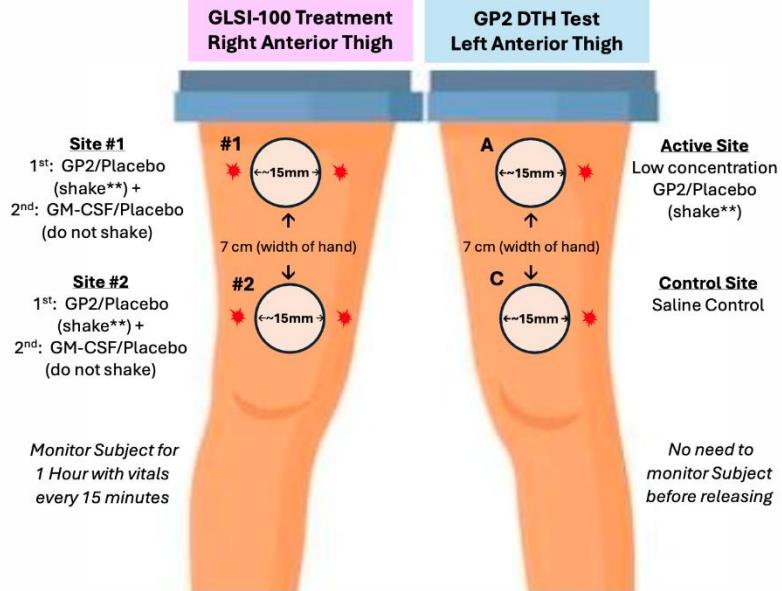
GLSI-100 Treatment

2 GP2 Syringes, 0.30 mL each
2 GM-CSF Syringes, 0.25 mL each

Remove 4 caps – add 4 intradermal needles provided by pharmacy.

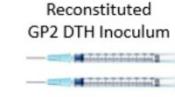
GLSI-100 (repeat for both injection sites)

- First, sterilize the site, **shake (**)**, and then inject intradermally **all** of GP2/Placebo which forms a 10mm diameter bleb or raised bubble. Needle goes all the way into the skin. Volume in syringe ranges from 0.36 to 0.41ml (or more). Since 0.06ml of GP2/Placebo will remain in the needle, approximately 0.3ml or more is injected into the bleb.
- Second, do not shake, and then inject intradermally **all** of GM-CSF/Placebo into the first bleb, by injecting the needle 5mm away from the edge of the first bleb, which will expand the first bleb to 15mm diameters. Needle goes all the way into the skin and needle tip goes up to half-way inside the first bleb. Volume in syringe is 0.31ml. Since 0.06ml of GM-CSF/Placebo will remain in the needle, approximately 0.25ml is injected into the bleb.



**How to shake GP2/Placebo syringe for GP2/Placebo Treatment or DTH

- Prepare the site for injection
- Draw air into syringe so that plunger is at the 0.7ml mark
- Shake 30 times by pointing the tip up, like the motion of throwing a dart
- Draw another 0.1ml air into the syringe to empty any liquid from the needle tip
- Remove all air by thumping syringe or moving plunger up/down and inject intradermally



GP2 DTH Test

1 GP2 Syringe, 0.5 mL
1 Control Syringe, 0.5 mL

DTH Test

- Remove 2 caps – add 2 intradermal needles provided by pharmacy.
- First, sterilize the site, **shake (**)**, and then inject intradermally **all** of GP2/Placebo which forms a 15mm diameter bleb or raised bubble. Needle goes all the way into the skin. Volume in syringe is 0.56ml. Since 0.06ml of GP2/Placebo will remain in the needle, approximately 0.5ml is injected into the bleb.
- Second, sterilize site and inject control site with saline intradermally.

GLSI-21-01 ID Information V1.0 17JUL2024

Primäres Studienziel

- Beurteilung der Wirksamkeit von GLSI-100 im Vergleich zu Placebo bei HLA-A*02-positiven Patientinnen mit HER2+ Brustkrebs, die ein hohes Rezidivrisiko haben und sowohl eine neoadjuvante als auch eine postoperative adjuvante Trastuzumab-basierte Standardtherapie abgeschlossen haben.
- Der primäre Endpunkt ist IBCFS - Zeit (invasives brustkrebsfreies Überleben) von der Randomisierung (bzw. erste Impfdosis im nicht-randomisierten Arm) bis zum Auftreten eines invasiven Brustkrebsrezidivs, eines Fernrezidivs, oder eines Todesfalls jeglicher Ursache.

Sekundäre Studienziele

- Untersuchung der Wirksamkeit von GLSI-100 im Vergleich zu Placebo in Bezug auf:
 - invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS)
 - distantes krankheitsfreies Überleben (DDFS)
 - Gesamtüberleben (OS)
- Beurteilung der Lebensqualität (QLQ-C30 und FACT-GP5)
- Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von GLSI-100

Einschluss-/ Ausschlusskriterien

Haupt-Einschlusskriterien (Auswahl)

- HER2+ früher Brustkrebs
- 6 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie (16 Wochen) inkl. 9 Wochen Trastuzumab
- Initiales Stadium Stage I-III mit invasiven Residualtumor in Brust oder Stage III mit pCR
- Bereits 90% der geplanten adjuvanten Trastuzumab-basierten Standardtherapie erhalten
- Patienten können die Studienbehandlung bis zu 1 Jahr nach Abschluss der adjuvanten Trastuzumab-basierten Therapie beginnen.
- HLA-A*02 positiv (falls kein Einschluss in den non-HLA-A*02 Arm)

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Metastasierter oder inflammatorischer Brustkrebs
- Keine gleichzeitige Gabe von Chemotherapie oder von Neratinib
- Notwendige chronische systemische Behandlung mit Kortikosteroiden oder anderen immunsuppressiven Therapien (kurzfristige Kortikosteroidbehandlungen sind nicht ausschließend)
- Immundefizienz oder Autoimmunerkrankung (außer DM Typ I, Hypothyreose, Hauterkrankung ohne Notwendigkeit für systemische Behandlung)

FLAMINGO-01 Top-Rekrutierer

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum rekrutiert/randomisiert
Elisabeth Krankenhaus Kassel	Dr. med. Sabine Schmatloch	6 / 3
Gynäkologische Praxisklinik Hamburg-Harburg	Dr. med. Christoph Großmann	4 / 2
Klinikum Worms - Frauenklinik	Dr. med. Sebastian Züfle	2 / 1
GPR Klinikum Rüsselsheim	Dr. med. Adriana Haus	4 / -
Zentrum für Gynäkologische Onkologie Düsseldorf	Dr. med. Athina Kostara	3 / -
Praxis für Interdisziplinäre Onkologie & Hämatologie, Freiburg	Dr. med. Matthias Zeiß	2 / -
Helios Klinikum Gifhorn	Dr. med. Philip Lassalle	2 / -

- **Patientenzahlen geplant:**
 - 750 Patienten global
 - 100 in Deutschland
- **Beteiligte Länder: USA, Deutschland, Spanien, Frankreich, Italien, Polen**
- **Genehmigte Zentren: Deutschland 36, 15 aktivierte und 9 rekrutierende**
- **FPI global Q4 2022 (USA)**
- **FPI Deutschland: Q2 2024 (Pre-screening), Q3 2024 (Randomisierung)**
- **Protokoll Amendment I: genehmigt Januar 2025**

DESTINY-Breast05 (GBG 103)

Eine randomisierte, kontrollierte, offene Multicenter Phase Studie III mit Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) versus Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) bei Patienten mit high-risk HER2-pos Brustkrebs mit invasiver Residualerkrankung der Brust oder Lymphknotenmetastasen nach neoadjuvanter Therapie

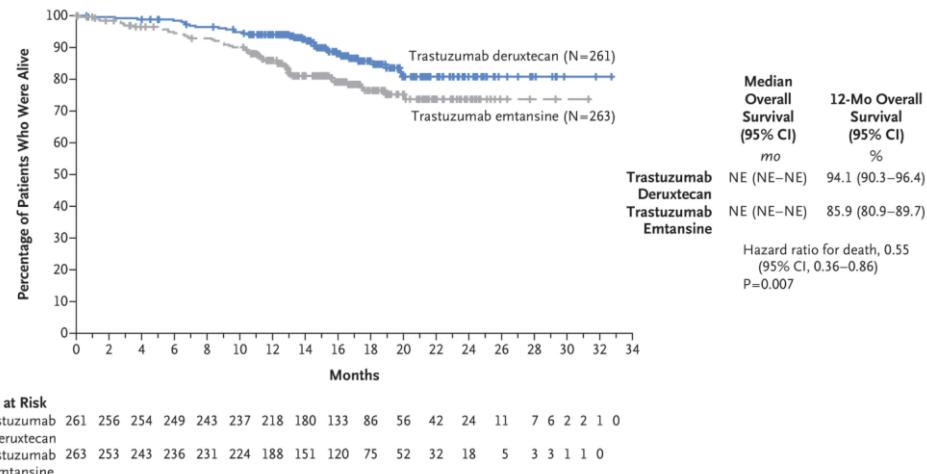
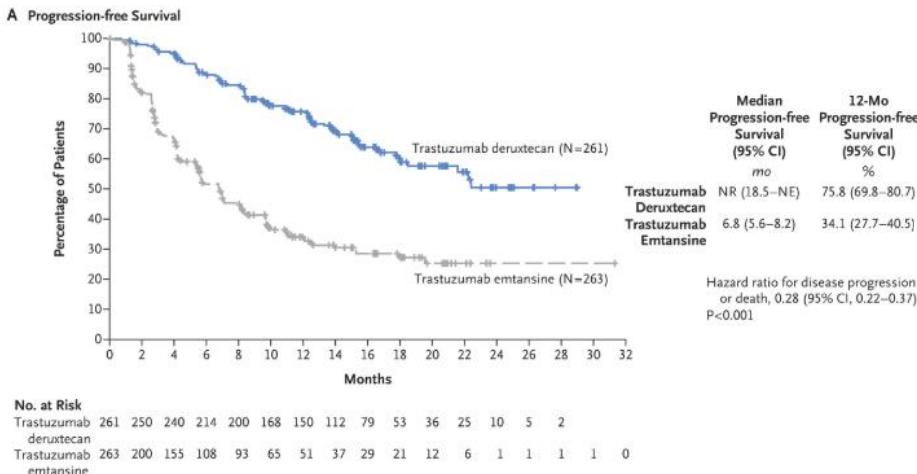


- Erhöhtes Rezidiv-/Mortalitätsrisiko bei non-pCR Patienten^{1,2,3,4}
- 7-Jahre IDFS Rate in der KATHERINE Studie lag bei 80.3% für T-DM1 behandelte Patienten → Subgruppen mit niedrigeren IDFS Raten und höherem Rezidivrisiko^{4,5}
- Eine nachfolgende Subgruppenanalyse der KATHERINE Studie erlaubte die Einteilung in Risikogruppen⁶
- Patienten mit Lymphknotenmetastasen haben eine schlechte Prognose⁷
- T-DXd hat bei fortgeschrittenem Brustkrebs mit multiplen Vortherapien (median 6 [range 2-27]) beeindruckende Ansprechraten⁸

1. Untch M, et al. 2011; 2. Schneeweiß A, et al. 2018; 3. Mackelenbergh M, et al. JCO 2023; 4. Geyer C, et al. NEJM 2025; 5. von Minckwitz G, et al. 2019; 6. Mano 2019; 7. Harbeck N, et al. 2019; 8. Modi S, et al. 2020.

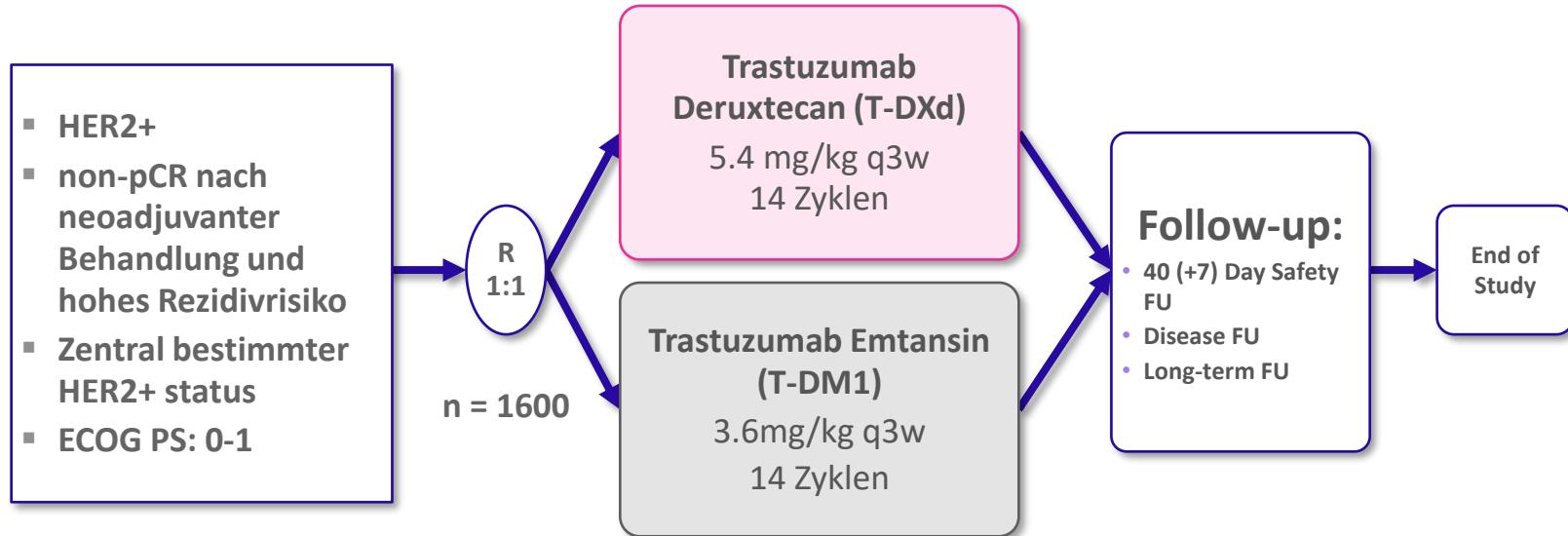
Rationale

- In der DESTINY-Breast03-Studie lag die progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten bei 75,8 % für die Behandlung mit T-DXd und bei 34,1 % für T-DM1 (HR 0.28; 0.22-0.37; $p<0.001$).
- Das Gesamtüberleben war absolut 8.2% höher nach 12 Monaten mit T-DXd vs T-DM1.



Cortés J, et al. N Engl J Med. 2022

Studiendesign DESTINY-Breast05 (GBG 103)



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

- Strata:**
- Initial Operabel versus Inoperabel
 - Nodalstatus nach NACT (positiv versus negativ)
 - Hormonrezeptorstatus (positiv versus negativ)
 - NACT (einfache Blockade versus doppelte Blockade)

■ Primäres Studienziel

Beurteilung des Invasiv-krankheitsfreien Überlebens (IDFS) nach Therapie mit T-DXd versus T-DM1

■ Sekundäre Studienziele

- Krankheitsfreies Überleben (DFS)
- Gesamtüberleben (OS)
- Fern-Rezidiv-freies Interval (DRFI)
- Hirnmetastasen-freies Überleben (BMFI)
- Sicherheit, QoL und Immunogenität von T-DXd zu evaluieren

Einschluss-/ Ausschlusskriterien

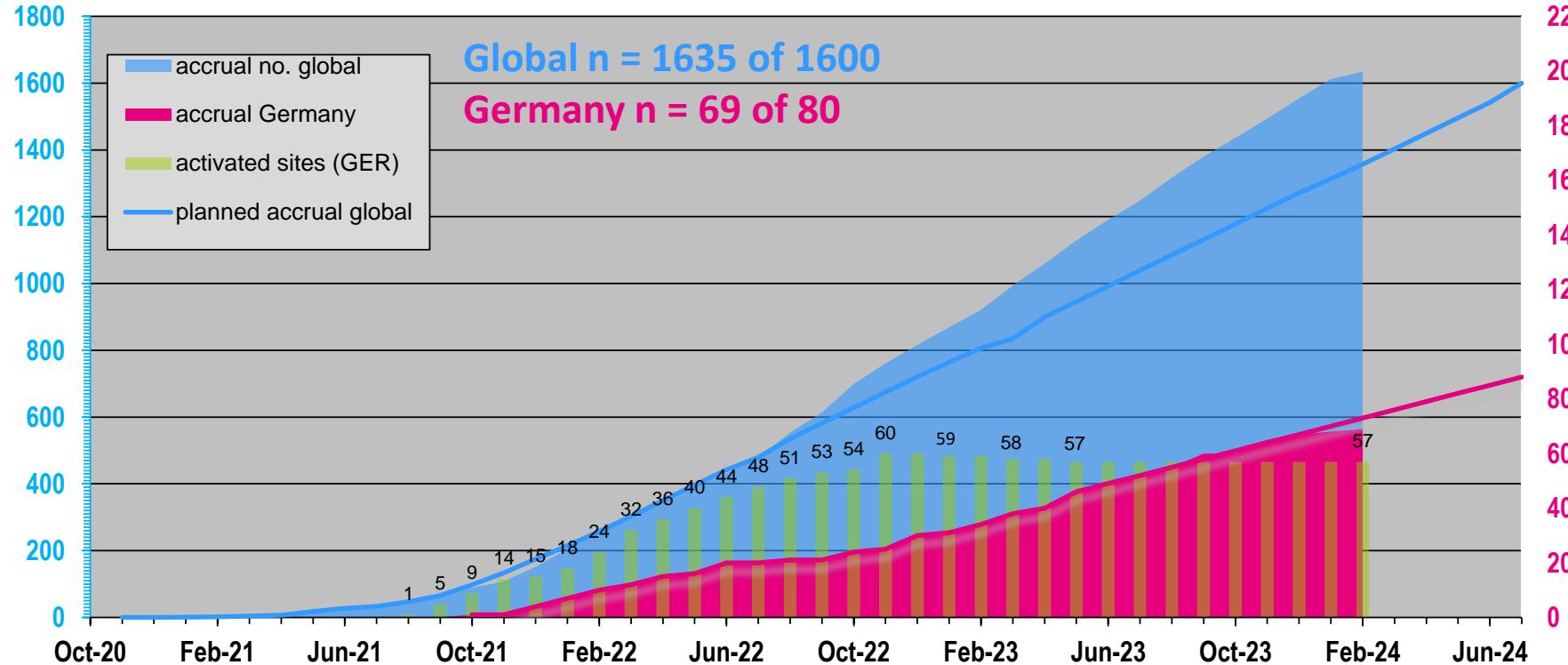
Einschlusskriterien (Auswahl)

- Patienten mit HER2+ Mammakarzinom
- T1-4, N0-3, M0 (Patienten mit T1N0-Tumoren bei Präsentation sind nicht geeignet)
- Initial inoperable:
invasiver Resttumor Brust oder Axilla
- Initial operable:
residuelle Lymphknotenmetastasen
- Abschluss einer NACT, einschließlich Taxan und HER2-gerichteter Behandlung vor der Operation
- .

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Metastasierter Brustkrebs
- Vorherige Behandlung mit T-DXd, T-DM1 oder einem anderen Anti-HER2-ADC
- Vorhergehende Behandlungen mit max. kumulativen Dosen von Anthracyklinen
- ILD/Pneumonitis in der Vorgeschichte oder Verdacht in der Bildgebung
- Relevante cardiale Vorerkrankung
- Autoimmune oder rheumatoide Erkrankungen, Immundefizienz, aktive Infektion

Rekrutierung Abgeschlossen (Stand Feb-2024)



Top-Rekrutierer

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Frauenklinik der Universität Erlangen	Prof. Dr. med. Peter Fasching	7
Mammazentrum HH am Krankenhaus Jerusalem	Prof. Dr. med. Christian Schem	6
Universitätsfrauenklinik Ulm	Prof. Dr. med. Brigitte Rack	4
Gemeinschaftspraxis Dres. Heinrich / Bangerter	Dr. med. Bernhard Heinrich	4
Brustzentrum Niederrhein	PD Dr. med. Monika Gräser	4

Zeitplan

■ First Patient In (global)	Dezember 2020	✓
■ Start Rekrutierung (DEU)	September 2021	✓
■ Last Patient In	QI 2024 / DEU (10Jan2024)	✓
■ Last Patient Last Treatment	QI 2025	
■ 3 Jahre IDFS Analyse	QII 2025	
■ 5 Jahre IDFS Analyse (=LPO)	QII 2027	
■ Länder	30	✓
■ Zentrenanzahl	366 (global) / 60 (DEU)	✓
■ Patientenanzahl (randomisiert)	1635 (global) / 69 (DEU)	✓

FLAMINGO-01

- **Coordinating Investigator für Deutschland:**

Prof. Dr. med. Marcus Schmidt
Universitätsklinikum Mainz

- **Projektmanagement:**

Viktoria Tierbach
GBG Forschungs GmbH
E-Mail: flamingo01@gbg.de

DESTINY-Breast05

- **Coordinating Investigator für Deutschland:**

Prof. Dr. med. Peter A. Fasching
Universitätsklinikum Erlangen

- **Projektmanagement:**

Dr. Daria Vokhminova
GBG Forschungs GmbH
E-Mail: destiny-b05@gbg.de

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

22. ASM
FRANKFURT / MAIN




ELISABETH-KRANKENHAUS KASSEL
GmbH

Über uns ▾ Medizin + Pflege ▾ Ambulante Angebote ▾ Patienten + Besucher ▾ Karriere ▾ Aktuelles + Presse ▾ 



Brustzentrum



Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung