

## GBG 102 - SASCIA

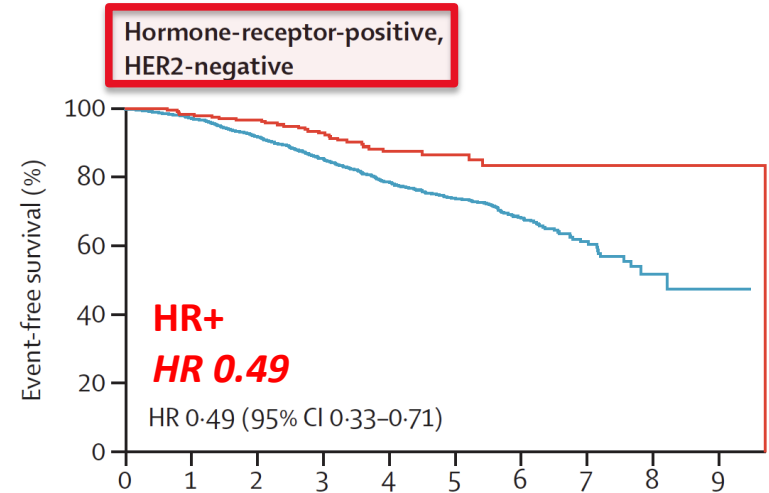
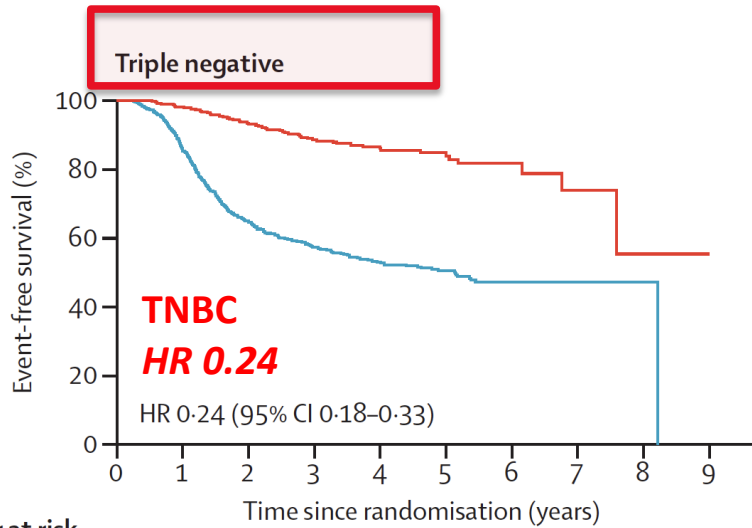
Phase-III-Studie zur postneoadjuvanten Behandlung mit dem Antikörper-Medikamenten-Konjugat Sacituzumab Govitecan bei PatientInnen mit frühem, HER2-negativem Brustkrebs und hohem Rückfallrisiko nach einer Standardbehandlung im neoadjuvanten Setting

# Conflict of Interest

## ■ Advisory Boards, Vortragshonorare, Travel Expenses & Research Funding:

- AstraZeneca, Tesaro, Roche, Novartis, Pfizer, PharmaMar, GenomicHealth, CureVac, Amgen, Eisai, MSD, Celgene, Clovis, Vaccibody, Immunomedics, Janssen-Cilag, Lilly, Pierre-Fabre, Seagen, Myriad

# Assoziation zwischen pCR und Prognose?



Number at risk

# CPS+EG-Scoring system

## Point assignment for CPS+EG score

### Clinical Stage

I	0	T1N0; TON1mi, T1N1mi
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2
IIIC	2	Any T N3

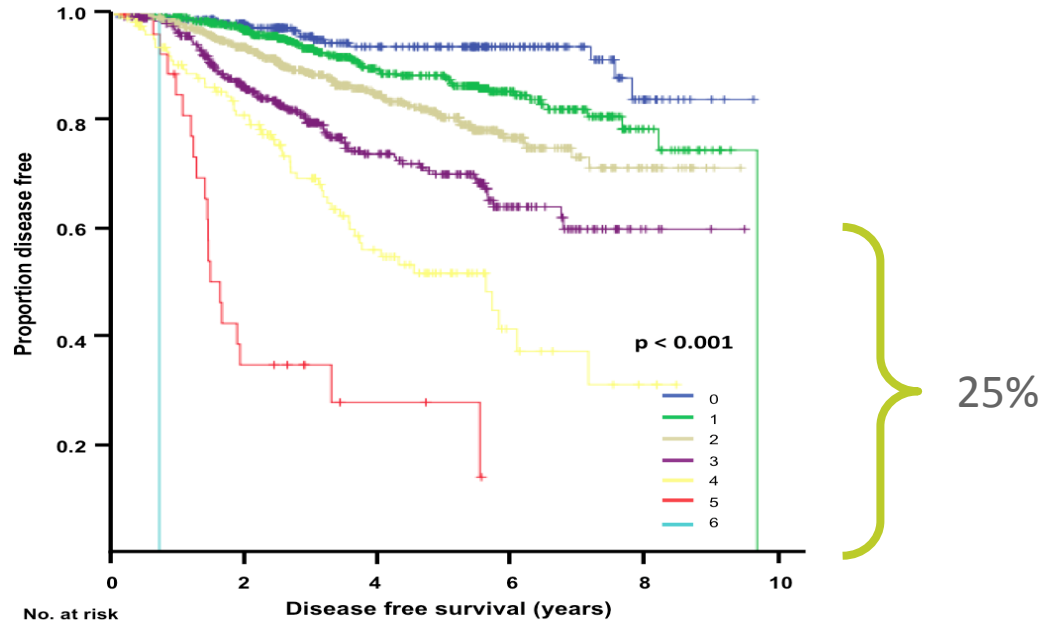
### Pathologic Stage

0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; TON1mi, T1N1mi
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2
IIIC	2	Any T N3

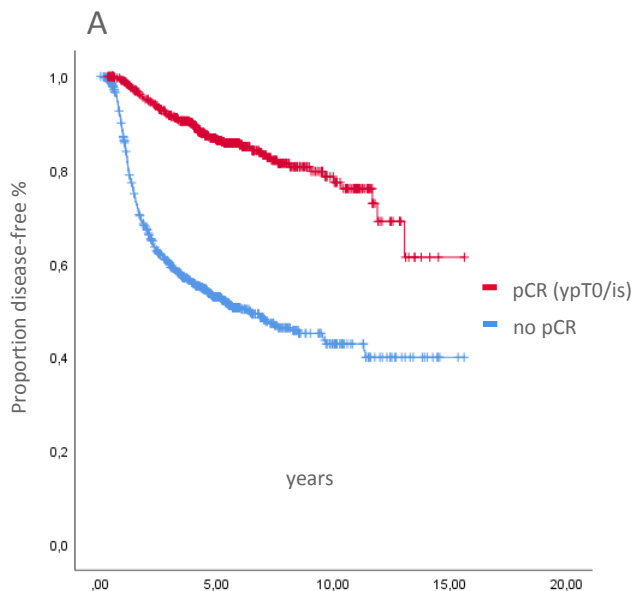
### Tumor Biologic Factors

ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	

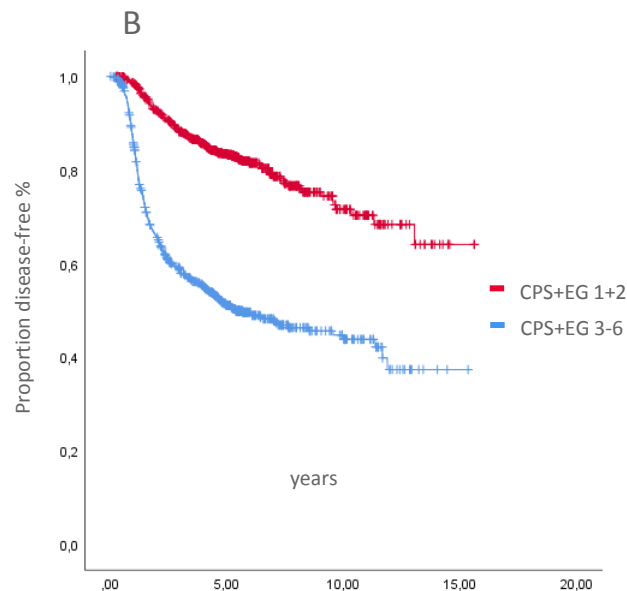
## GBG meta-database (N=2454 HR+/HER2-)



# TNBC: pCR versus CPS+EG - Prognose



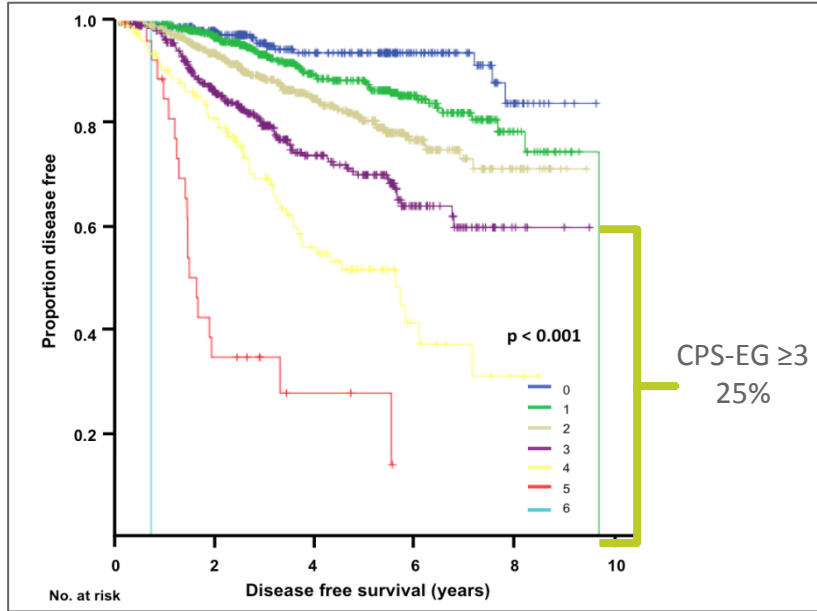
pCR status	5-year DFS rate	95% CI		N	%
pCR	0.864	0.839	0.889	822	45.8
Non-pCR	0.528	0.495	0.561	973	54.2



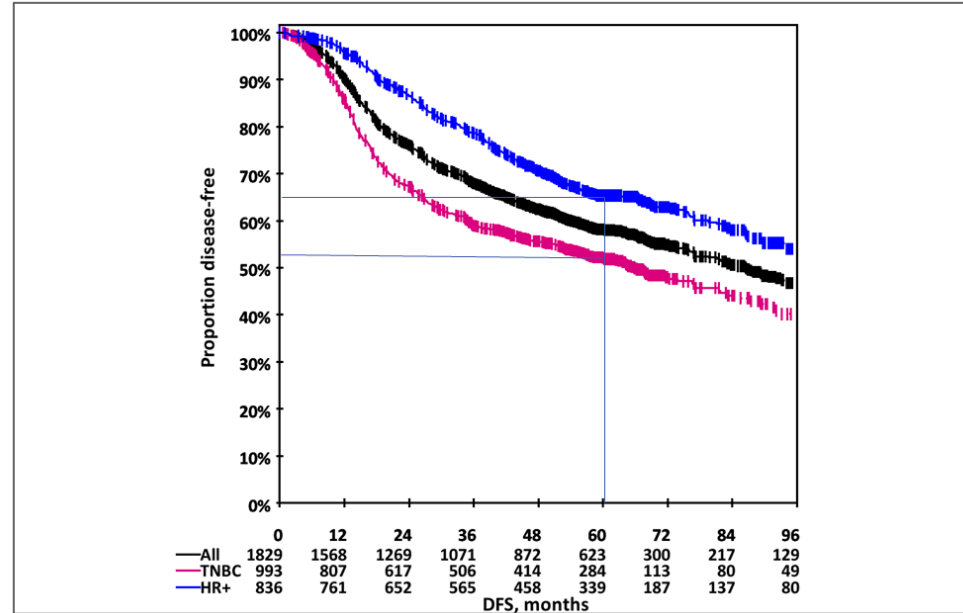
CPS-EG risk category	5-year DFS rate	95% CI		N	%
Low risk (1+2)	0.834	0.809	0.859	950	52.9
High risk (3-6)	0.511	0.476	0.546	845	47.1

# Rationale: CPS-EG Score

Deutsche Meta-Datenbank  
(N=2454 HR-positive/HER2-negative Tumore).



Überleben bei TNBC-Patienten ohne pCR und  
HR-positiv ohne pCR, CPS + EG  $\geq 3$  oder CPS + EG2 und ypN +.  
Daten aus 4 prospektiven, randomisierten deutschen  
neoadjuvanten Studien (n = 1829).





- **Die meisten Patienten mit TNBC & high-risk HR+/HER2– EBC werden neoadjuvant behandelt**
  - pCR Raten liegen bei 40 – 50% für TNBC und niedriger für luminale BCs
  - Patienten mit TNBC, die keine pathologische Komplettremission (pCR) erreichen, haben eine 5-Jahres-EFS-Rate von etwa 50%<sup>1,2,3</sup>
  - Mit Hilfe des CPS+EG-Scores kann bei HR+/Her2– Patienten die Prognose genauer bestimmt werden, wodurch Patienten für eine post-neoadjuvante Therapie ausgewählt werden können<sup>4</sup>
  - Bei TNBC trägt der CPS+EG nicht zu einer besseren Selektion von Patientinnen für post-neoadjuvante Therapie bei<sup>5</sup>
- **Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die für post-neoadjuvante Therapie geeignet sind:**
  - TNBC ohne pCR
  - HR+/HER2– mit einem CPS+EG-score  $\geq 3$  oder =2 mit ypN+

# Rationale: Post-neoadjuvante Therapie

- **Vorteile der post-neoadjuvante Ansatz, im Gegensatz zur adjuvanten Therapie:**
  - Vermeidet eine Überbehandlung
  - Benötigt weniger Studienpatienten
  - Begrenzt das Risiko eines Versagens der Studie aufgrund fehlender Ereignisse durch Auswahl einer Hochrisikopopulation.
  - Zulassungsrelevanter Überlebensendpunkt

# Rationale: Post-neoadjuvante Therapie

- **Die post-neoadjuvante Therapie kann das Überleben signifikant verbessern:**
  - Phase-III **CREATE-X** Studie:
    - signifikante Verbesserung von DFS und OS mit Capecitabine im Vergleich zur Beobachtung bei HER2-negativen Patienten ohne pCR<sup>1</sup>
  - Phase-III **KATHERINE** Studie:
    - verbessertes invasives DFS bei HER2-positiven Patienten ohne pCR behandelt mit Trastuzumab +/- Pertuzumab und T-DM1 postoperativ<sup>2</sup>
- **Für HR+/HER2- noch keine geeignete post-neoadjuvante Strategie gefunden:**
  - Phase-III **NATAN** Studie:
    - keine Verbesserung der DFS mit Zoledronat gegenüber der Beobachtung bei Patienten ohne pCR<sup>3</sup> (80% HR+)
  - Phase-III **Penelope** Studie:
    - keine Verbesserung der invasiven DFS mit Palbociclib zusätzlich zur endokrinen Therapie bei Patienten ohne pCR.<sup>4</sup>
- **Präzision des CPS+EG in Penelope B prospektiv bestätigt**
  - erwartetes 3-J. iDFS: 77% – beobachtetes 3-J. iDFS: 77.7%

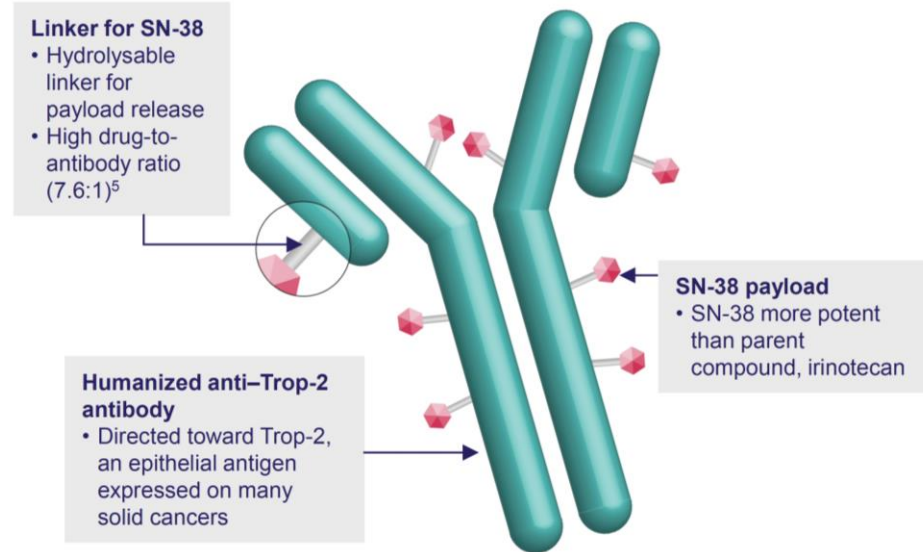
1. Masuda N Engl J Med 2017; 2. von Minckwitz N Engl J Med. 2019; This presentation is the intellectual property of GBG.

3. Von Minckwitz Eur J Cancer 2016; 4. Loibl J Clin Oncol 2021.

# Rationale: Sacituzumab govitecan

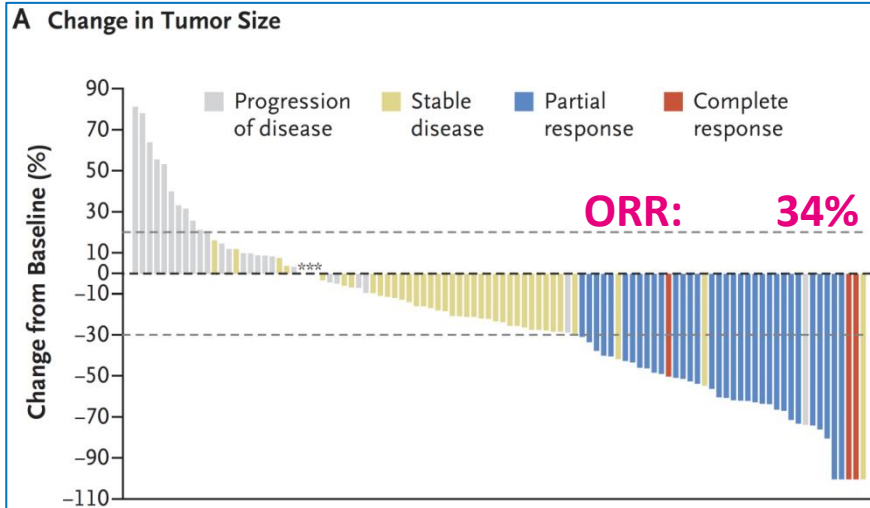
## Sacituzumab govitecan ist ein Trop-2-gerichtetes Antikörper-Wirkstoffkonjugat

- Trop-2 ist ein Epithelzelloberflächenantigen, das in vielen soliden Tumoren stark exprimiert wird <sup>1</sup>
- Die Hydrolyse des Linkers setzt das zytotoxische SN-38 intrazellulär und in der Tumormikroumgebung frei <sup>2-4</sup>
- Somit werden Sacituzumab-Govitecan-gebundene Tumorzellen durch intrazelluläre Aufnahme von SN-38, und benachbarte Tumorzellen durch extrazellulär freigesetztes SN-38 getötet. <sup>2-4</sup>



# Phase I/II -Studien

## TNBC

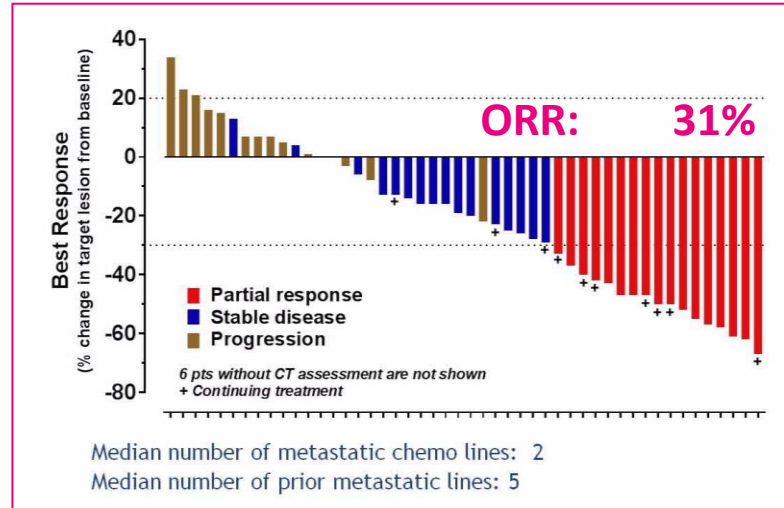


n= 110

median 3 Vortherapien (2-10)

keine Präselektion nach TROP2

## HR+/HER2-



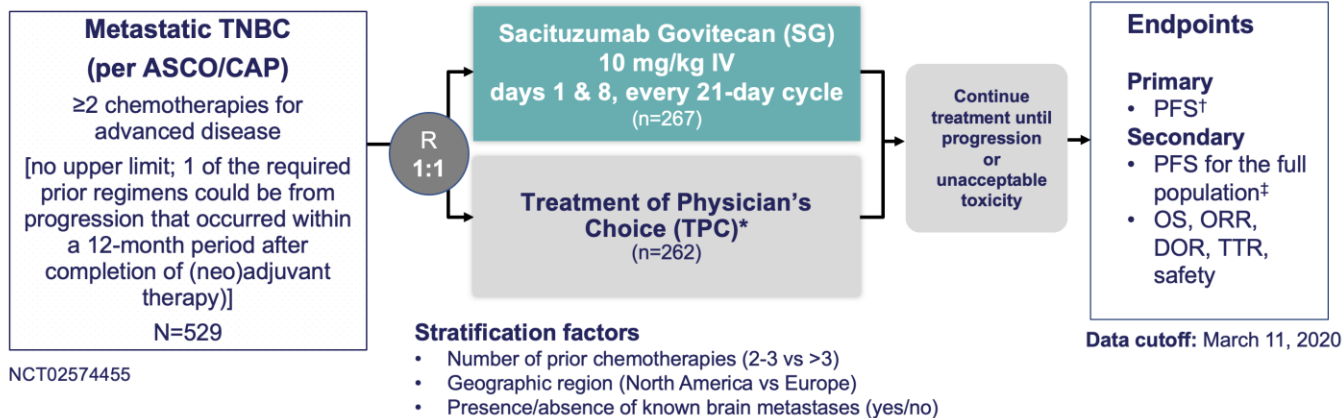
n= 54

5 Linien für MBC (69% CDK4/6i, 54% mTORi)

2 Linien CHT für MBC

# ASCENT: randomisierte Phase III mTNBC

## ASCENT: A Phase 3 Confirmatory Study of Sacituzumab Govitecan in Refractory/Relapsed mTNBC

**ASCENT was halted early due to compelling evidence of efficacy per unanimous DSMC recommendation. Here, we report the primary results from ASCENT, including PFS and OS.**

\*TPC: eribulin, vinorelbine, gemcitabine, or capecitabine. †PFS measured by an independent, centralized, and blinded group of radiology experts who assessed tumor response using RECIST 1.1 criteria in patients without brain metastasis. ‡The full population includes all randomized patients (with and without brain metastases). Baseline brain MRI only required for patients with known brain metastasis.

ASCO/CAP, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; DOR, duration of response; DSMC, Data Safety Monitoring Committee; IV, intravenous; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, randomization; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTR, time to response.

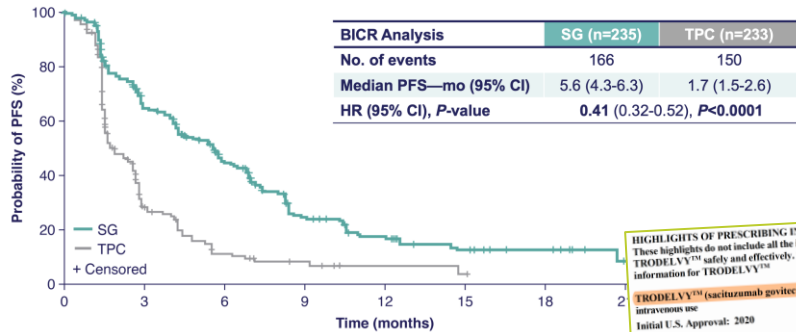
National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574455>.



4

# ASCENT: randomisierte Phase III mTNBC

## Progression-Free Survival (BICR Analysis)

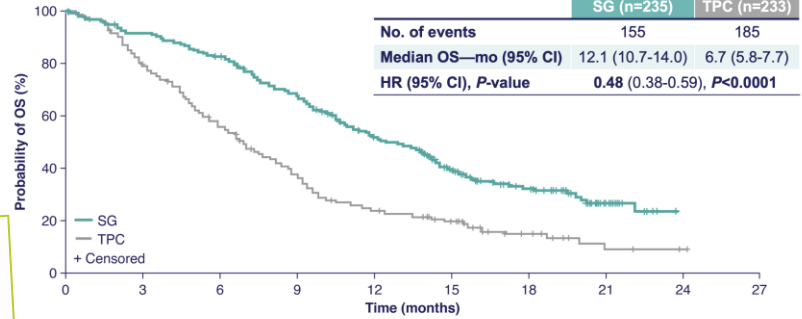


Number of patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
SG	235	222	166	134	127	104	81	63	54
TPC	233	179	78	35	32	19	12	9	7

Primary endpoint (PFS) assessed by independent central review in the brain metastases-negative population, as pre-defined in the study protocol.  
Secondary endpoint (PFS) assessed in the full population (brain metastases-positive and -negative) and PFS benefit was consistent (HR=0.43 [0.35-0.54], P<0.0001).  
BICR, blind independent central review; PFS, progression-free survival; SG, sacituzumab govitecan; TPC, treatment of physician's choice.

## Overall Survival



Number of patients at risk

Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24
SG	235	228	220	214	206	197	190	174	161
TPC	233	214	200	173	156	134	117	99	87

Primary endpoint (PFS) assessed by independent central review in the brain metastases-negative population.  
Secondary endpoint (PFS) assessed in the full population (brain metastases-positive and -negative) and PFS benefit was consistent (HR=0.43 [0.35-0.54], P<0.0001).  
BICR, blind independent central review; PFS, progression-free survival; SG, sacituzumab govitecan; TPC, treatment of physician's choice.

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
These highlights do not include all the information needed to use TRODELVY™ safely and effectively. See full prescribing information for TRODELVY™.

**INDICATIONS AND USAGE**  
TRODELVY™ (sacituzumab govitecan-hzcy) for injection, for intravenous use  
Initial U.S. Approval: 2020

**WARNING: NEUTROPENIA AND DIARRHEA**

- Severe neutropenia may occur. Withhold TRODELVY for absolute neutrophil count below 1500/mm<sup>3</sup> or neutropenic fever. Monitor blood cell counts periodically during treatment. Consider G-CSF for secondary prophylaxis. Initiate anti-infective treatment in patients with febrile neutropenia without delay. (5.1)
- Severe diarrhea may occur. Monitor patients with diarrhea and give fluid and electrolytes as needed. Administer antipruritics, if not contraindicated, for early diarrhea of any severity. At the onset of late diarrhea, evaluate for infectious causes and, if negative, promptly initiate loperamide. If severe diarrhea occurs, withhold TRODELVY until resolved to ≤ Grade 1 and reduce subsequent doses. (2.3, 5.2)

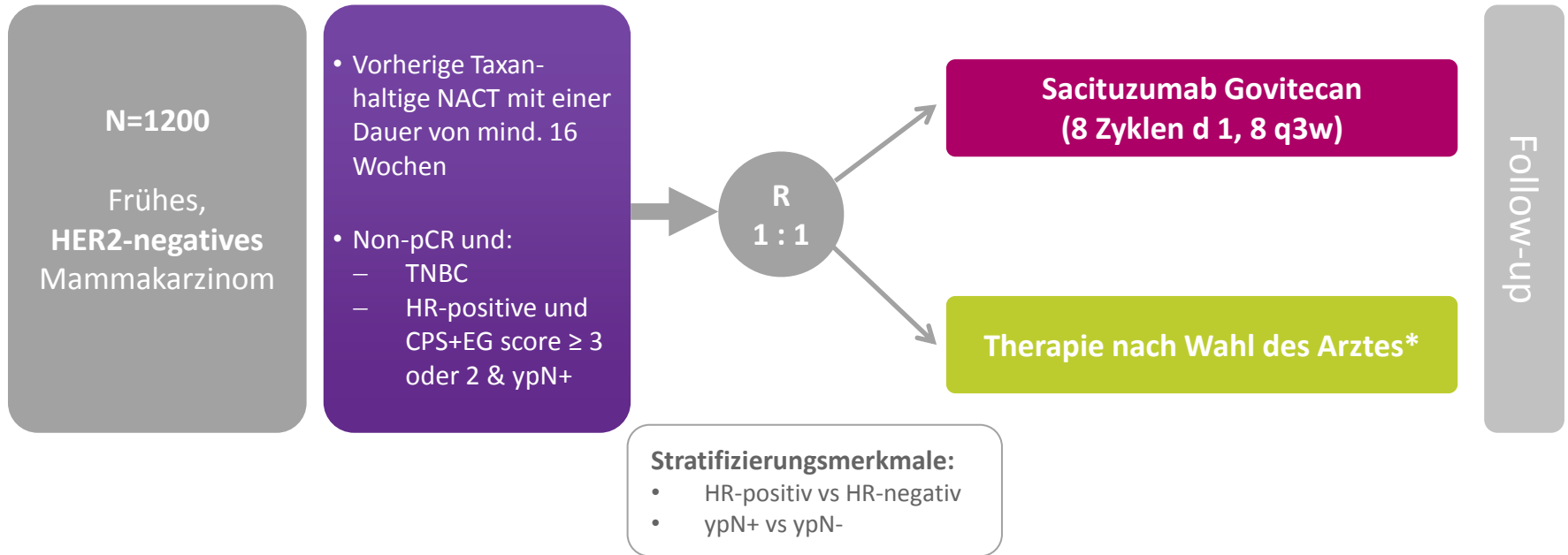
**INDICATIONS AND USAGE**  
TRODELVY is a Trop-2-directed antibody and topoisomerase inhibitor conjugate indicated for the treatment of adult patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received at least two prior therapies for metastatic disease. (1)  
This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1, 14)

# Rationale: Sacituzumab govitecan

- **Hohe Aktivität bei stark vorbehandelten Patienten mit metastasiertem TNBC<sup>1</sup> und HR-+/HER2-BC<sup>2,3</sup>**
  - auch nach vorheriger Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren oder CDK4 / 6- und mTOR-Inhibitoren
- **FDA Zulassung für metastasiertes TNBC, nach mind. zwei früheren Therapien für metastasierende Erkrankung<sup>1</sup>**
- **Die Wirksamkeit bei TNBC wurde in der Phase-III-ASCENT-Studie bestätigt, <sup>4</sup> unabhängig von der Trop-2-Expression oder dem *gBRCA1/2*-Status.<sup>5</sup>**
- **Die Phase III Studie in einer HR-positiven Kohorte ist noch nicht abgeschlossen.<sup>6</sup>**
- **Basierend auf diesen Studien könnte Sacituzumab Govitecan eine ideale Therapie gegen die resistente Resterkrankung nach Standard NACT sein, unabhängig vom HR-Status.**

1. Bardia NEJM 2019; 2. Bardia J Clin Oncol 2018; 3. Kalinsky Ann Oncol 2020; This presentation is the intellectual property of GBG.

4. Bardia ESMO 2020; 5. Hurvitz SABCS 2020; 6. Rugo Future Oncol 2020.



\***Capecitabine** (8 Zyklen) oder **platinhaltige Chemotherapie** (8 Zyklen) oder Beobachtung

Hintergrundtherapie: bei HR-positiven Patientinnen wird die endokrine Therapie nach lokalen Leitlinien durchgeführt

# Primäres Studienziel

- **Invasives krankheitsfreies Überleben (iDFS)**

**Vergleich des invasiven krankheitsfreien Überlebens zwischen Patienten, die mit Sacituzumab Govitecan behandelt werden, und Patienten, die nach ärztlicher Wahl behandelt werden.**

# Sekundäre Zielkriterien (Auswahl)

- **Gesamtüberleben (sekundärer Hauptendpunkt, OS)**
- **Distantes krankheitsfreies Überleben (DDFS)**
- **Lokoregionäres rezidivfreies Intervall (LRRFI)**
- **Vergleich von iDFS und OS in den stratifizierten Subgruppen**
  - HR-negativ vs. HR-positiv
  - ypN+ vs. ypN0
- **Patient Reported Outcome und Lebensqualität**
- **Toxizität**

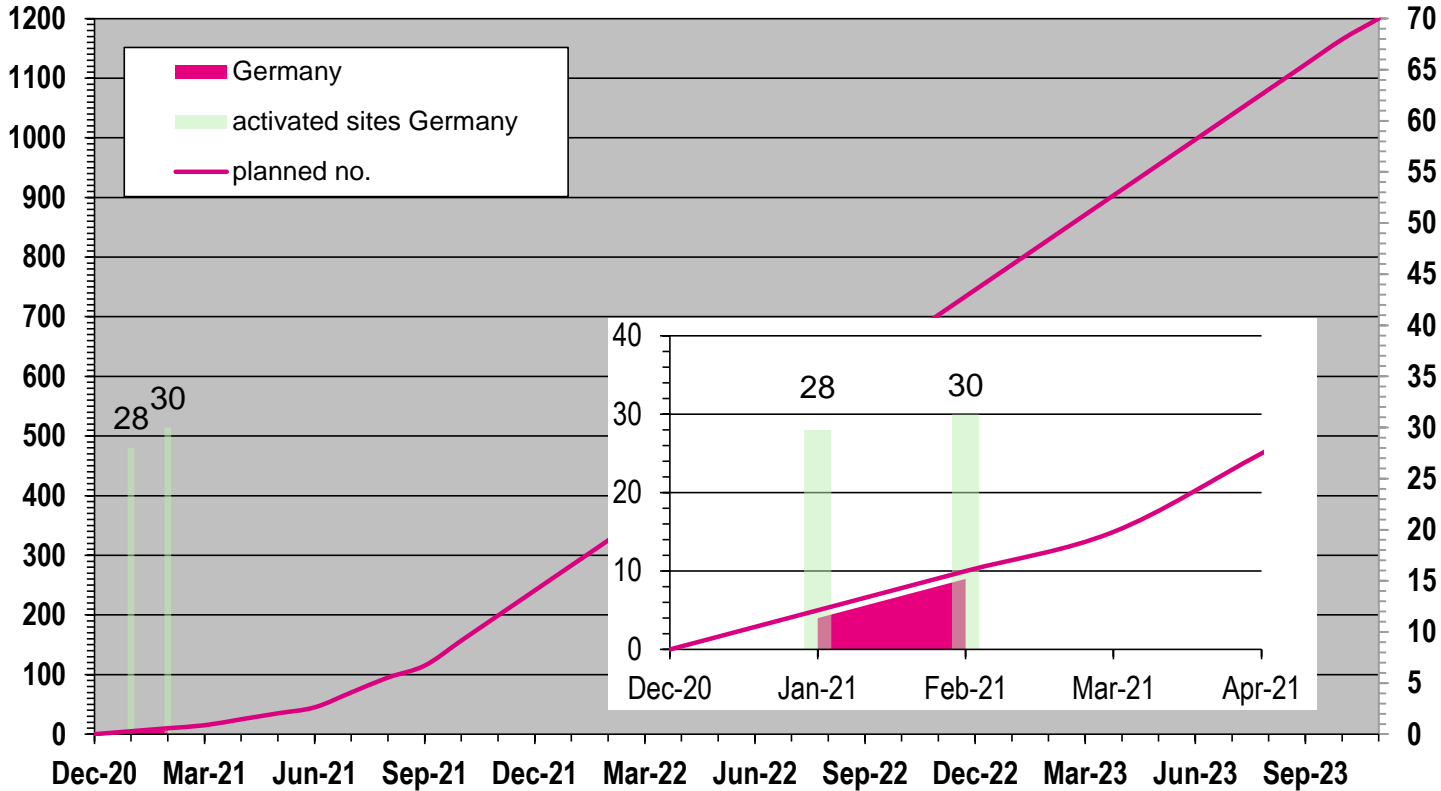
# Einschlusskriterien (Auswahl) I

- **Patienten mit invasiven Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko, definiert als:**
  - HR-negativ: invasiver Resttumor > ypT1mi
  - HR-positiv: CPS+EG-Score  $\geq 3$  oder CPS+EG Score 2 und ypN+.
- **Die Patienten müssen 16 Wochen lang eine neoadjuvante taxanbasierte Chemotherapie erhalten haben:**
  - Inkl. mind. 6 Wochen Taxan
  - Bei Progress unter NACT nach mind. 6 Wochen Taxan ist eine kürzere Therapiedauer als 16 Wochen erlaubt.
- **Ein Abstand von weniger als 16 Wochen zwischen dem Datum der letzten Operation oder von weniger als 10 Wochen nach Abschluss der Strahlentherapie und dem Datum der Randomisierung ist erforderlich.**
- **Die Strahlentherapie sollte vor Beginn der Studienbehandlung durchgeführt werden.**

# Einschlusskriterien (Auswahl) II

- Eine Immun-Checkpointhemmer-/Immuntherapie ist während der neoadjuvanten Therapie erlaubt.
- *BRCA 1/2* mutiert, Wildtyp oder unbekannt
- Bereitschaft und Möglichkeit Gewebe bereitzustellen (zentrale prospektive HR/HER2/Ki67/TIL-Testung + Trafo)
  - FFPE der Biopsie vor NACT
  - FFPE Gewebe vom residuellen Tumor
- **Adäquate operative Therapie mit inkl. axillärem Staging**
  - R0 Resektion aller invasiven und nicht invasiven Herde
  - SNLE vor NACT sollte nicht durchgeführt werden
  - ALNE vor NACT nicht erlaubt

# Rekrutierung (Stand 23.02.2021) n = 9



# Aktivierte Zentren (Pat. im Screening; n = 31)

Zentrum	Hauptprüfer/in	Pat. screening	Pat. random.
0382 MVZ in der Klinik Dr. Hancken Stade	Dr. Meiler	4	2
0007 Universitätsmedizin Mainz	Prof. Schmidt	3	1
0616 Hämato-Onkologie im Medicum Bremen	Dr. Schreiber	3	
0004 Universitätsklinikum Mannheim	Prof. M...		
0408 Caritasklinik St. Theresia Saarbrücken			
0654 Universitätsklinikum Aachen			
0615 Klinikum Oldenburg - Onkologie			
10 weitere Zentren		15	- / _

**Wichtig:  
Patienten-Adhärenz in der Studie**



Milestone	Date
Finale Genehmigung PEI	27.07.2020
Finale Genehmigung ffEK Mannheim	24.07.2020
Einreichung EKs Deutschland 2. Runde	08.02.2021
FPI	02.12.2020
LPI	Q4 2023
LPLV	Q2 2024
First interim analysis	Q3 2025
Final iDFS (and interim OS) analysis	Q2 2027
Final OS analysis	Q2 2029



## PM Team

<b>Dr. Laura Schöllhorn</b>	<b>Clinical Project Manager</b>
<b>Dr. Stefan Dröse</b>	<b>Clinical Project Manager</b>
<b>Ursula Holdefer</b>	<b>PMA</b>
<b>Felix Julius</b>	<b>PMA</b>
<b>Andrea Geiser</b>	<b>PMA</b>
<b>Petra List</b>	<b>PMA</b>
<b>Christina Müller-Weisbrod</b>	<b>PMA</b>

<b>Sponsor:</b>	<b>German Breast Group</b>
<b>International Principal Investigator &amp; LKP:</b>	<b>Frederik Marmé</b>
<b>Protocol Officer:</b>	<b>Jenny Furlanetto</b>

**Fon: +49 6102 7480-343; E-Mail: [SASCIA@gbg.de](mailto:SASCIA@gbg.de)**

HERZLICHEN  
DANK!