



## 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

### Prof. Dr. med. Frederik Marmé

Sektionsleiter Konservative Gynäkologische Onkologie  
Professor für Experimentelle und Translationale Gynäkologische Onkologie  
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg

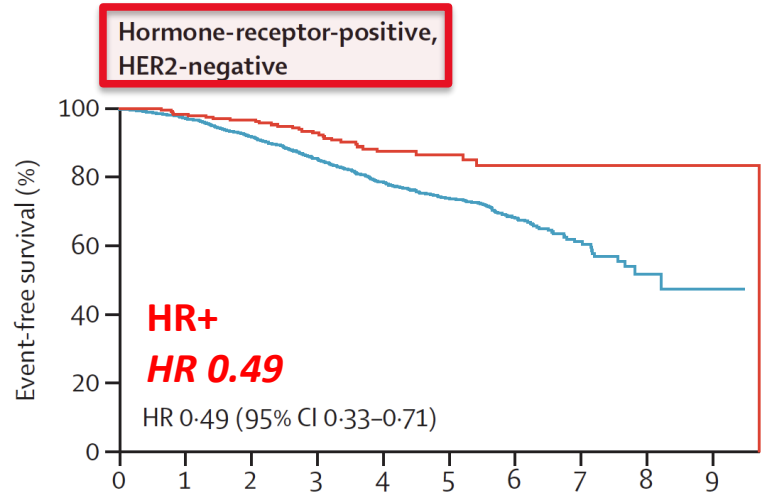
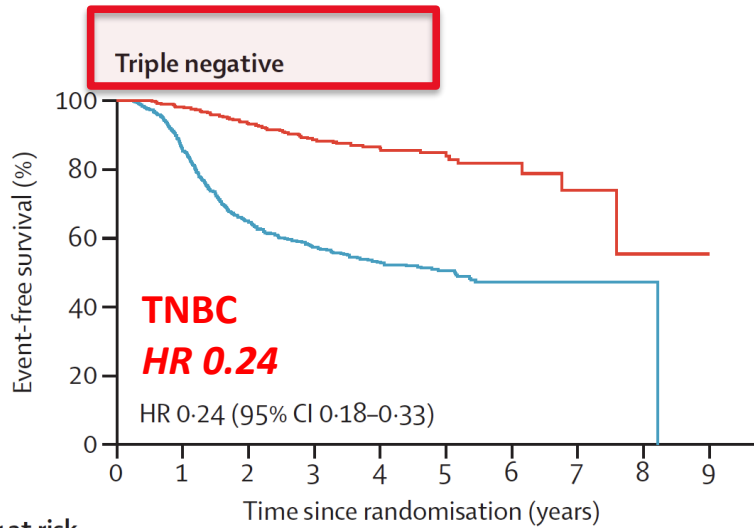
Universitätsklinikum Mannheim



# Conflict of Interest

Company/ name	Honoraria/ expenses	Consulting/ advisory board	Funded research	Royalties/ patent	Stock options	Ownership/ equity position	Employee	Other (please specify)
AstraZeneca	X	X	X	-	-	-	-	-
GSK/Tesaro	X	X	X	-	-	-	-	-
Clovis	X	X	X	-	-	-	-	-
MSD	X	X	X	-	-	-	-	-
Novartis	X	X	X	-	-	-	-	-
Pfizer	X	X	X	-	-	-	-	-
Lilly	X	-	X	-	-	-	-	-
Roche	X	X	X	-	-	-	-	-
Gilead / Immunomedics	X	X	X	-	-	-	-	-
AMGEN	-	X	-	-	-	-	-	-
EISAI	X	X	X	-	-	-	-	-
Celgene	X	X	-	-	-	-	-	-
PharmaMar	X	X	X	-	-	-	-	-
Janssen-Cilag	X	X	-	-	-	-	-	-
GenomicHealth	X	X	-	-	-	-	-	-
Myriad Genetics	X	X	-	-	-	-	-	-
Seagen	X	X	-	-	-	-	-	-
GBG	-	-	X	-	-	-	-	-
AGO Studiengruppe	-	-	X	-	-	-	-	-

# Assoziation zwischen pCR und Prognose



# CPS+EG-Scoring system: HR+/HER2-

## Point assignment for CPS+EG score

### Clinical Stage

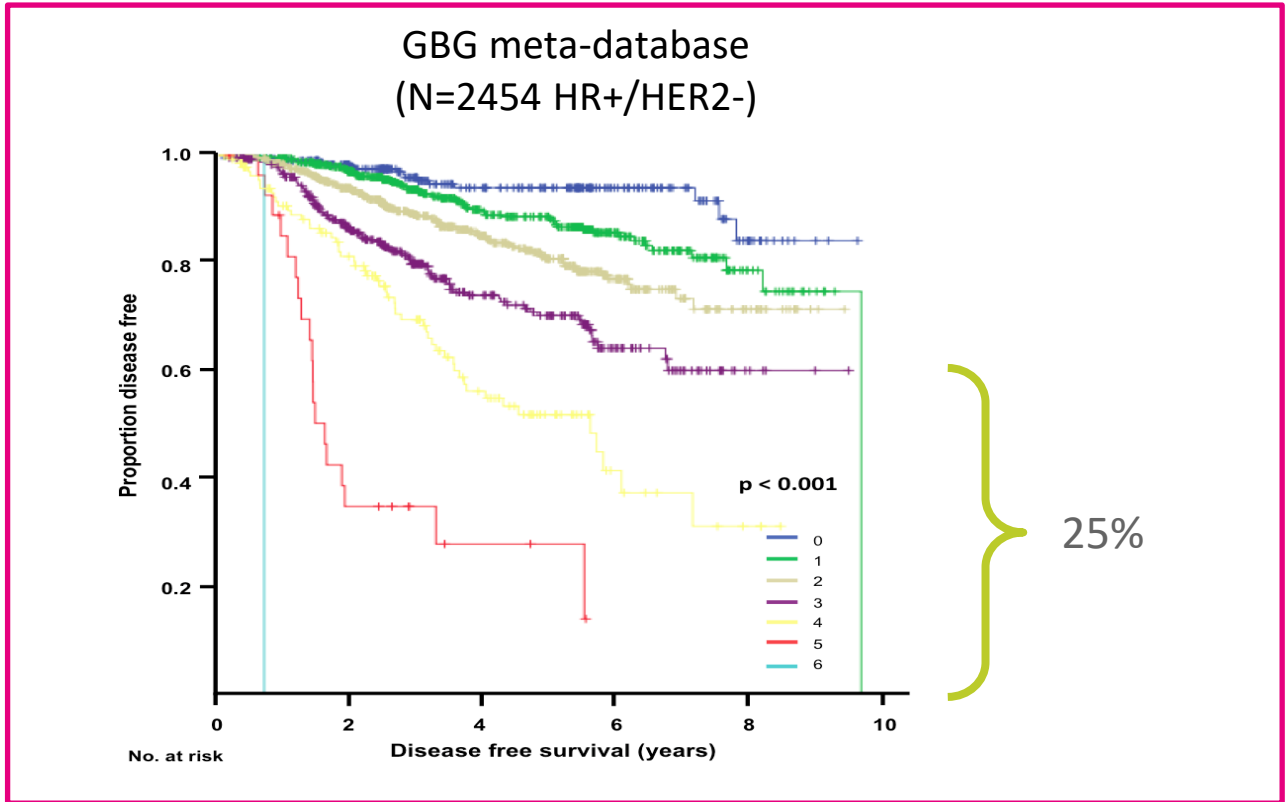
I	0	T1N0; TON1mi, T1N1mi
IIA	0	TON1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2N2
IIIB	2	T4N0-2
IIIC	2	Any T N3

### Pathologic Stage

0	0	T0/isN0
I	0	T1N0; TON1mi, T1N1mi
IIA	1	TON1; T1N1; T2N0
IIB	1	T2N1; T3N0
IIIA	1	T0-2 N2
IIIB	1	T4 N0-N2
IIIC	2	Any T N3

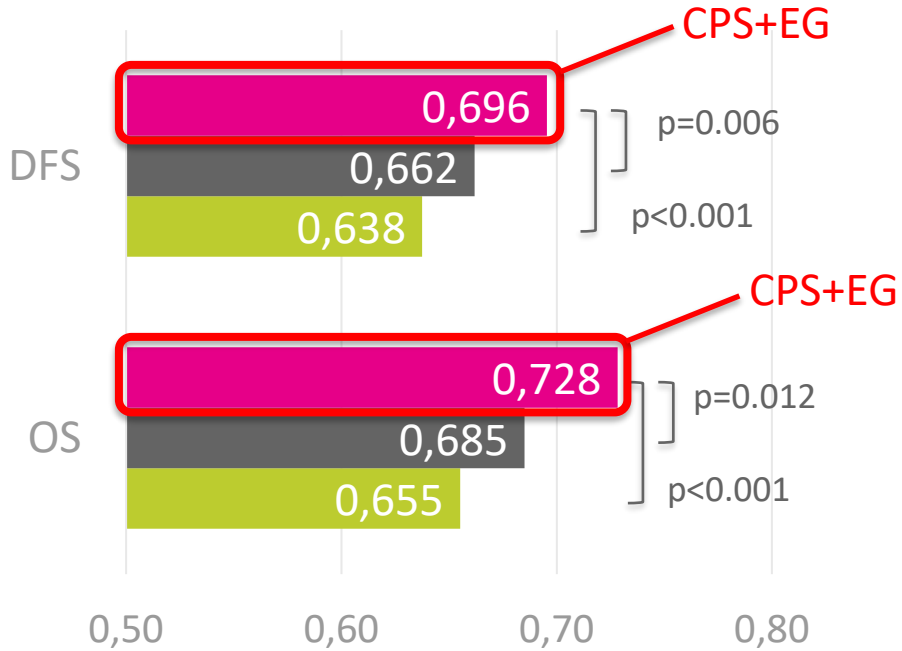
### Tumor Biologic Factors

ER negative	1	
Nuclear grade 3	1	

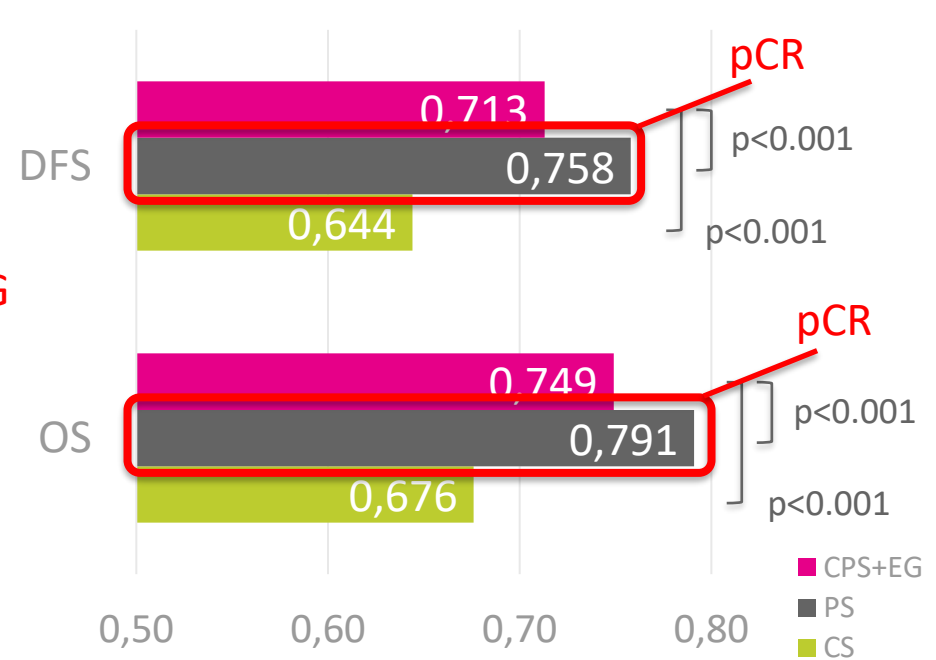


# Prognostische Bedeutung CPS+EG: c-Index Statistik

## HR+/HER2-



## TNBC



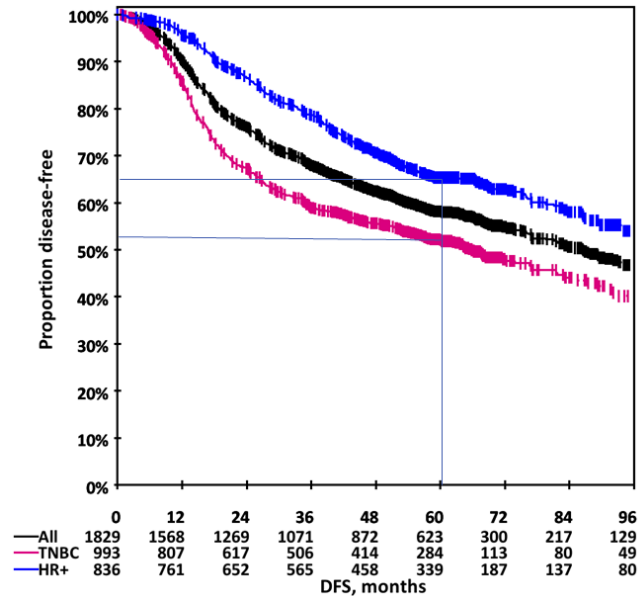
# Rationale: non-pCR & CPS-EG Score

Überleben bei **TNBC-Patienten ohne pCR** &

**HR-positiv ohne pCR, CPS + EG  $\geq 3$  oder CPS + EG2 und ypN +**

Daten aus 4 prospektiven, randomisierten deutschen neoadjuvanten Studien (n= 1829).

## SASCIA Population





- **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

## Post-neoadjuvante Therapie verbessert das Überleben in Phase III Studien:

- **CREATE-X:**
  - signifikant verbessertes DFS & OS bei HER2-negativen Patienten ohne pCR durch Capecitabine <sup>1</sup>
- **KATHERINE:**
  - verbessertes iDFS bei HER2-positiven Patienten ohne pCR durch T-DM1<sup>2</sup>
- **monarchE – post-neoadjuvante Subgruppe:**
  - verbessertes iDFS bei HR+/HER2- Patientinnen ohne pCR durch Abemaciclib<sup>3</sup>
  - post-neoadjuvant: HR 0.63 (0.50-0.80), n=1048
  - adjuvant: HR 0.75 (0.64-0.97), n=1642      Test for Interaction: p=0.399
- **OLYMPIA – post-neoadjuvante Subgruppe:**
  - verbessertes iDFS bei HER2-negativen Patientinnen **ohne pCR mir CPS+EG ≥3** durch Olaparib<sup>4</sup>
  - HR+ post-neoadjuvant: HR 0.52 (0.25-1.04), n=196
  - HR+ adjuvant: HR 1.36 (0.41-4.71), n=129
  - TNBC post-neoadjuvant: HR 0.57 (0.41-0.79), n=722
  - TNBC adjuvant: HR 0.54 (0.34-0.83), n=787

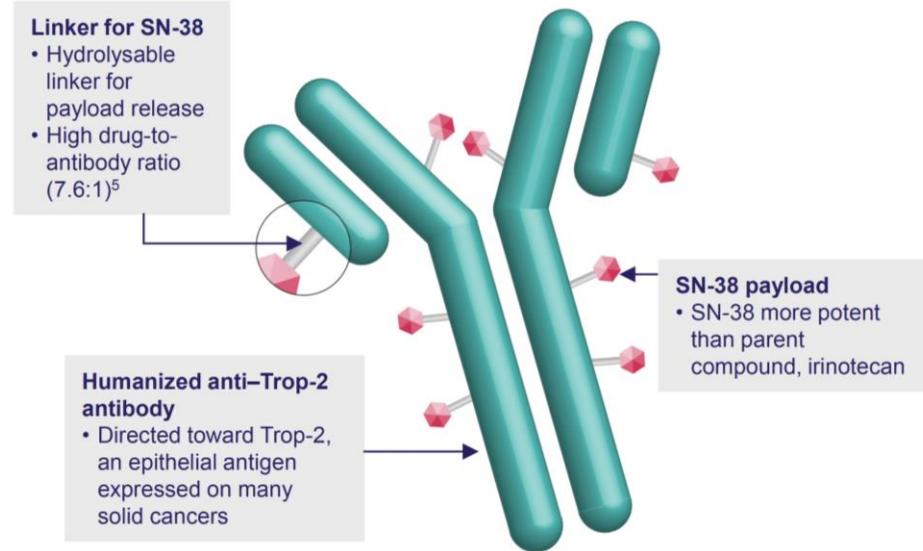
# Rationale: Post-neoadjuvante Therapie

- **Vorteile der Post-Neoadjuvanz versus Adjuvanz:**
  - vermeidet Übertherapie
  - weniger Studienpatienten
  - begrenzt das Risiko negativer Studie aufgrund fehlender Ereignisse
  - zulassungsrelevanter Überlebensendpunkt
  
- **Voraussetzung:**
  - Therapie wirksam gegen resistenten/refraktären Tumorrest
  - Zytotoxisch versus zytostatisch

# Rationale: Sacituzumab govitecan

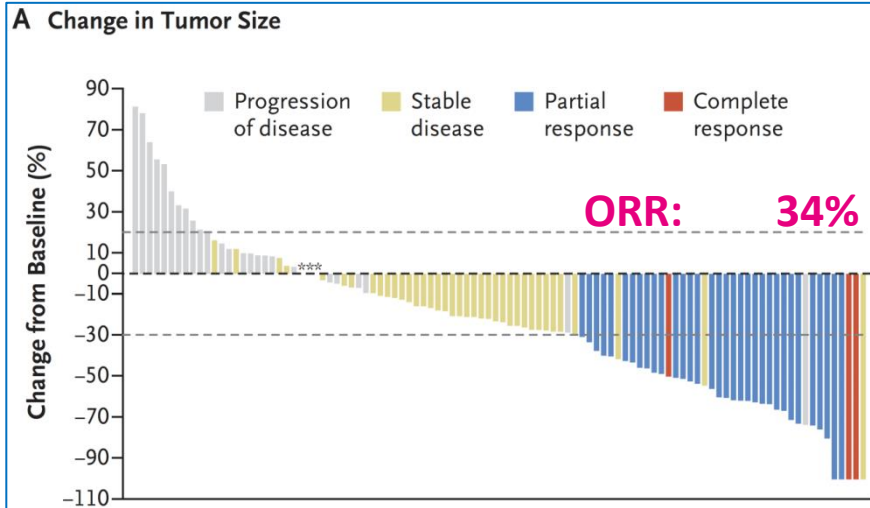
## Sacituzumab govitecan ist ein Trop-2-gerichtetes Antikörper-Wirkstoffkonjugat

- 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

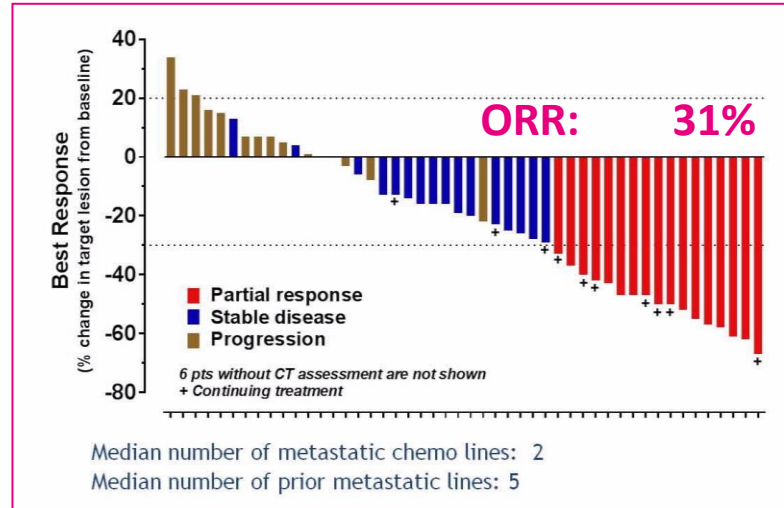


n= 110

median 3 Vortherapien (2-10)

keine Präselektion nach TROP2

## HR+/HER2-



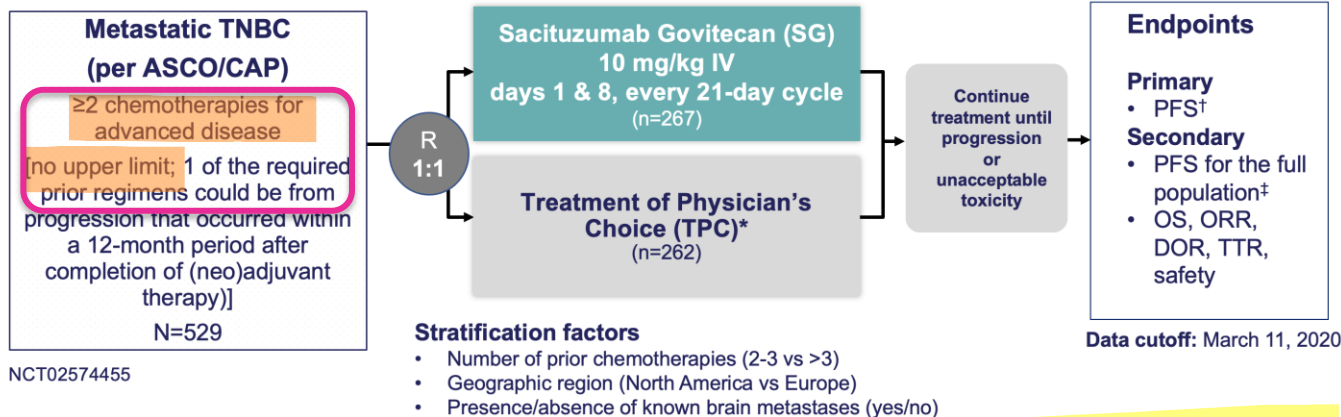
n= 54

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.**

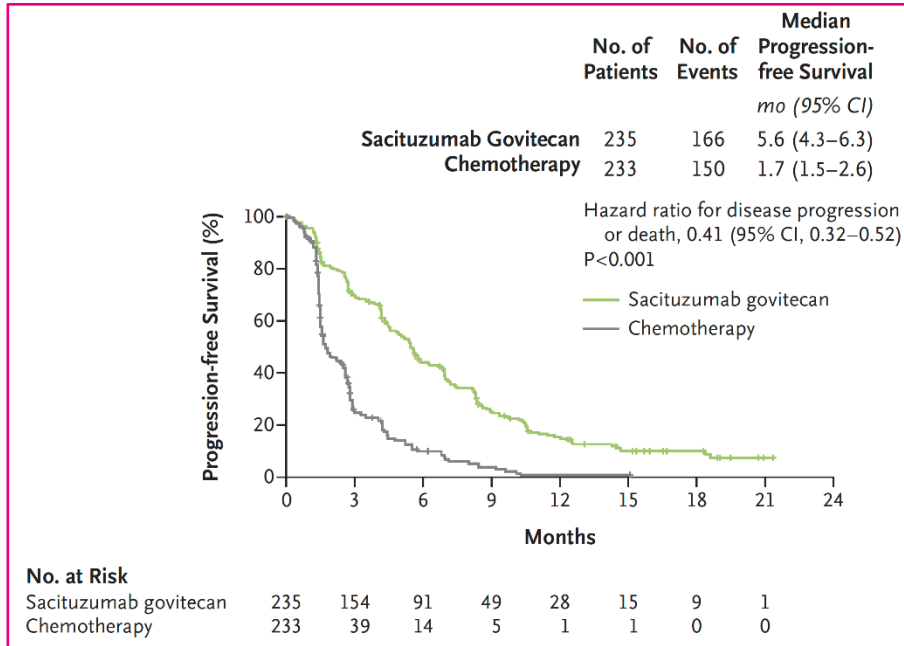
\*TPC: eribulin, vinorelbine, gemcitabine, or capecitabine. <sup>†</sup>PFS measured by an independent, centralized, and blinded group of radiology experts who assessed tumor response using RECIST 1.1 criteria in patients without brain metastasis. <sup>‡</sup>The full population includes all randomized 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.

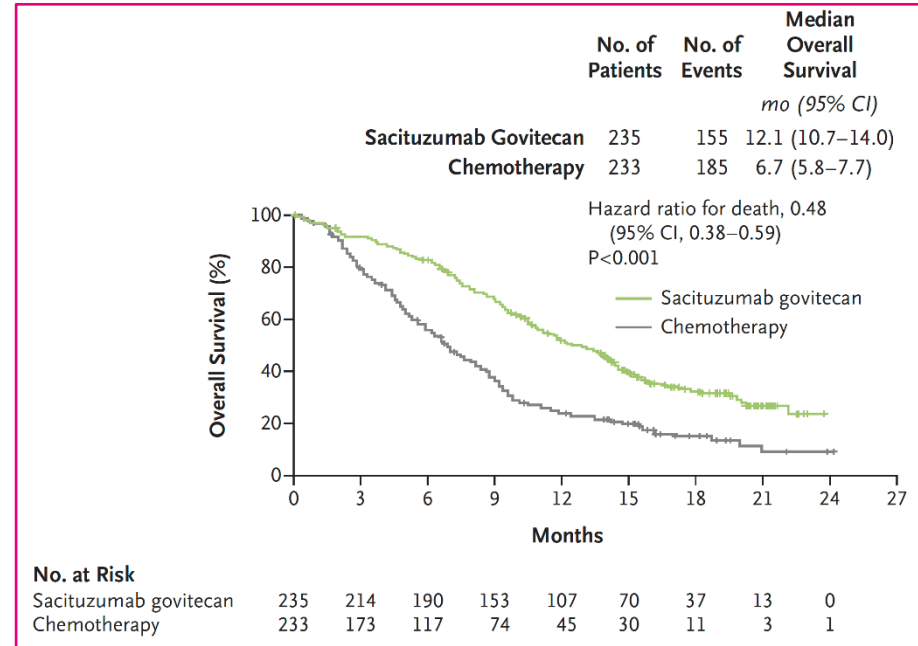
National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02574455>.

# ASCENT: randomisierte Phase III mTNBC

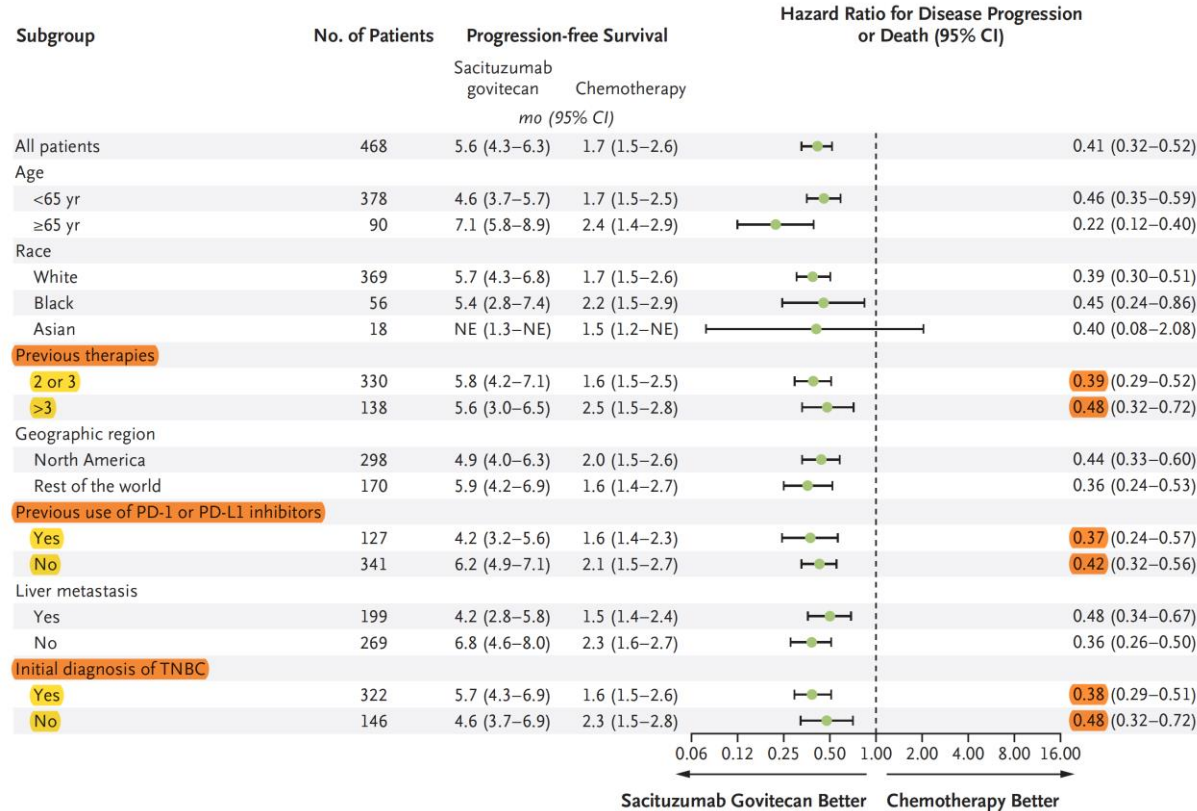
## PFS



## OS

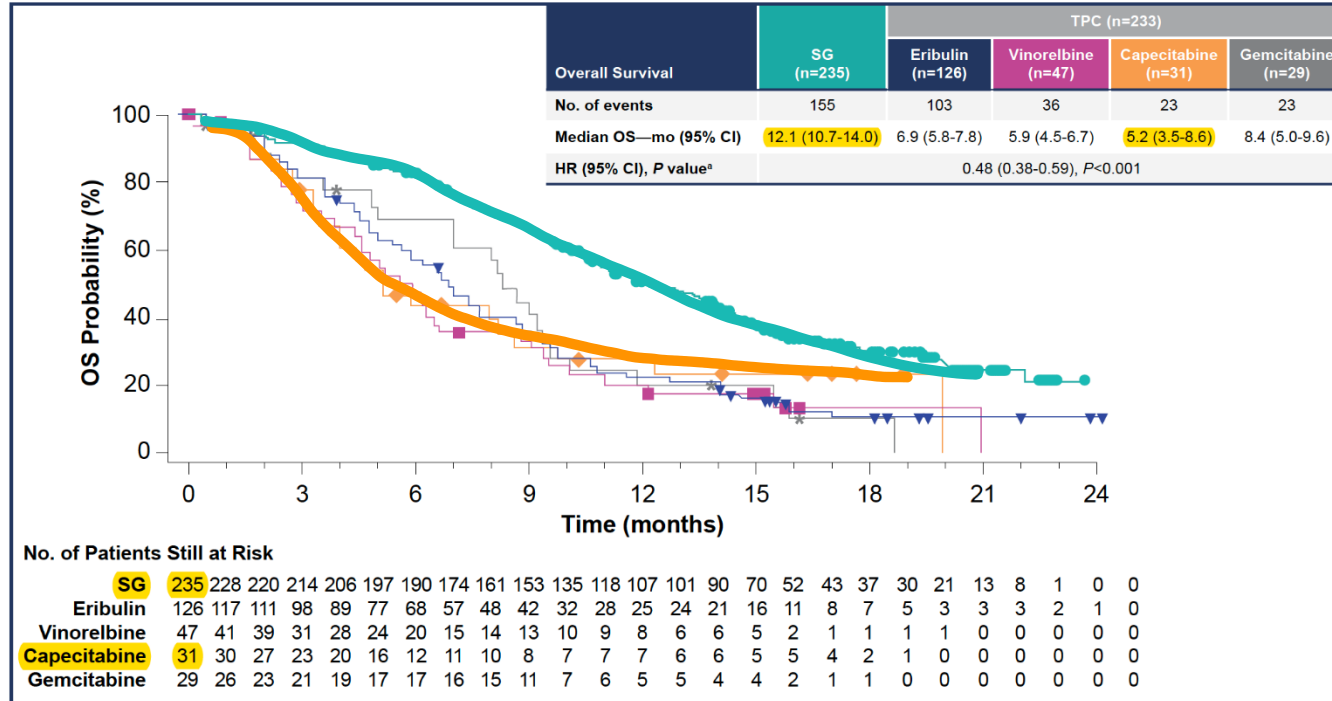


# ASCENT: randomisierte Phase III mTNBC



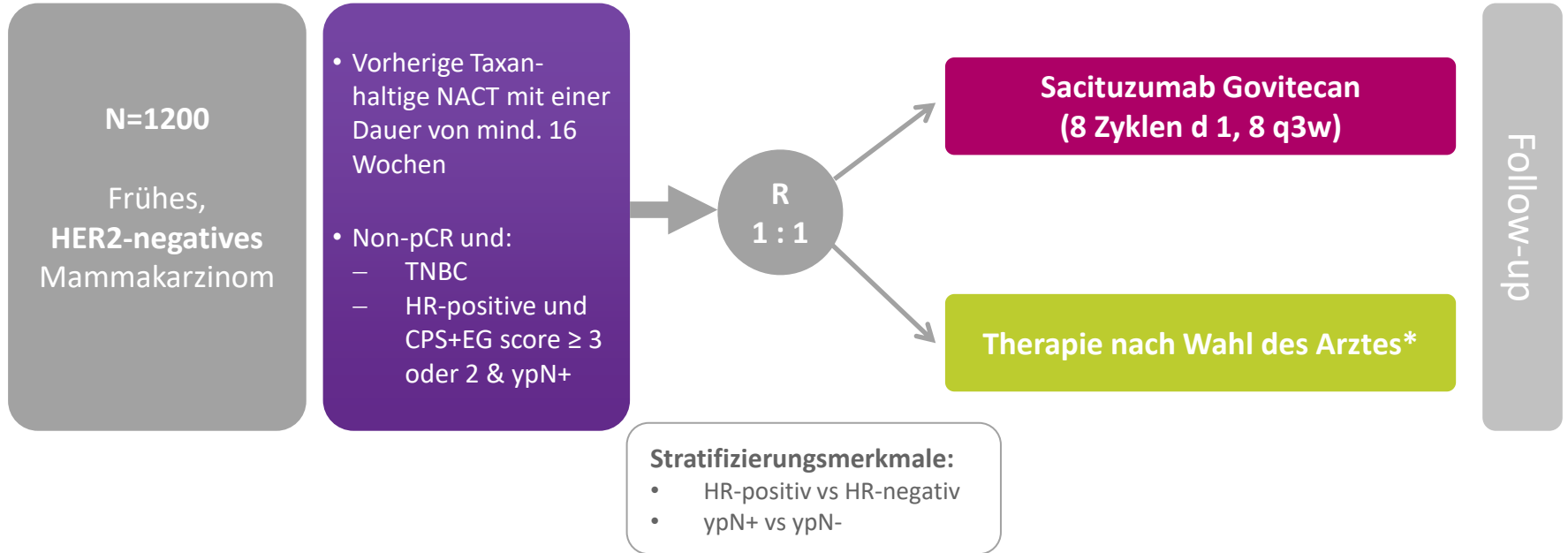
# ASCENT: randomisierte Phase III mTNBC

Figure 4. Overall Survival



# 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 Immuncheckpoint-Inhibitoren, CDK4/6- & mTOR-Inhibitoren
- **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>**
- **EMA & FDA Zulassung für metastasiertes TNBC**
  - nach zwei früheren Therapien<sup>1</sup>
- **Die Phase III HR-positive Studie: **ASCO 2022!**<sup>6</sup>**
- **Sacituzumab Govitecan potentiell ideale Therapie gegen die resistente Resterkrankung nach Standard NACT sein, unabhängig vom HR-Status.**



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

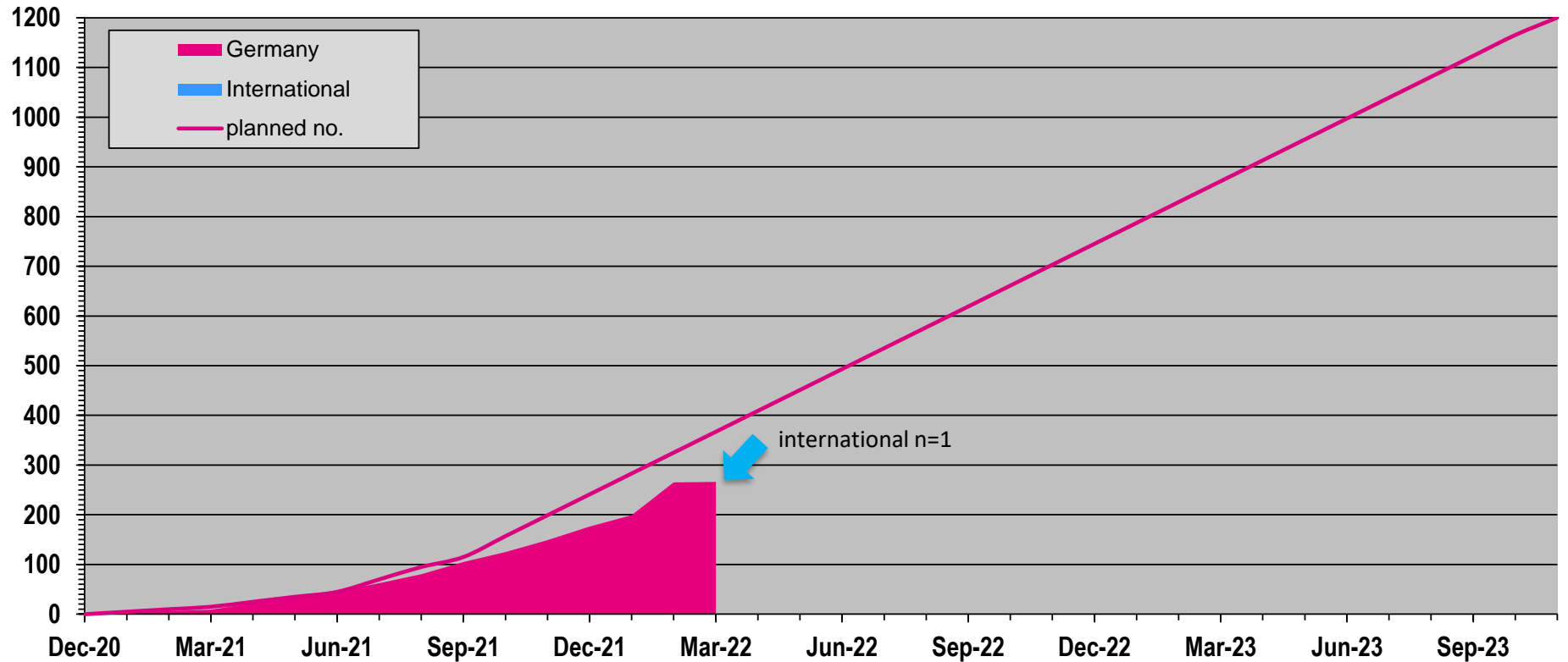
# Einschlusskriterien (Auswahl) I

- **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+.
- **Patienten müssen 16 Wochen lang eine neoadjuvante taxan-basierte 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 muss vor Beginn der Studienbehandlung durchgeführt werden.**

# Einschlusskriterien (Auswahl) II

- Eine Immuncheckpoint-Inhibitoren-/Immuntherapie ist während der neoadjuvanten Therapie erlaubt.
- *gBRCA1/2* mutiert, wildtyp oder unbekannt
- Bereitschaft und Möglichkeit Gewebe bereitzustellen (zentrale prospektive HR/HER2/Ki67/TILs-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 01.03.2022) n = 267

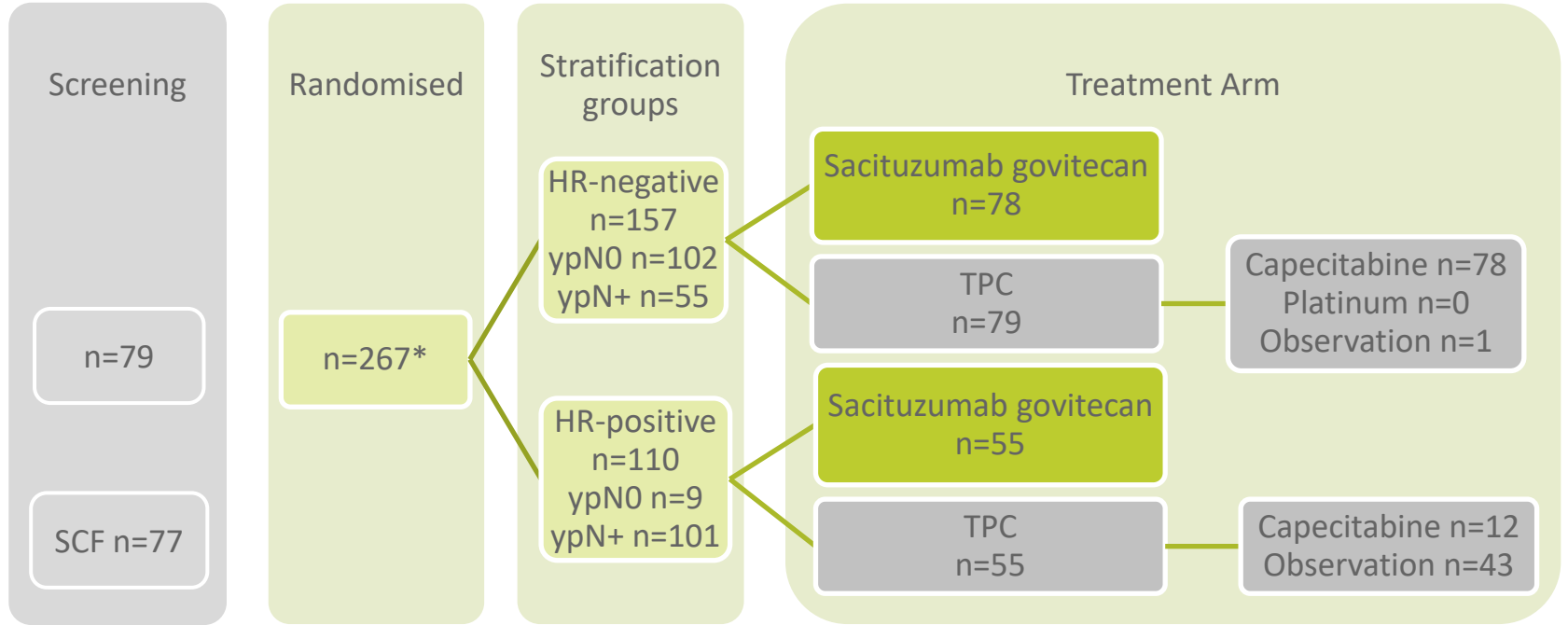


# Zentren Status (Stand 01.03.2022)

Land	Total geplant	Initiiert	Aktiviert	Rekrutierend
GER	77	71	70	59
IRE	7	5	5	1
FRA	30	10	7	0
ESP	40	5	1	0
AUS	15	Coming soon		
ITA	5	Coming soon		
BEL	4	Coming soon		
CHE	5	Coming soon		

Submission BEL stattgefunden KW1 2022, CA approval  
 Submission ITA / CHE Februar 2022 stattgefunden  
 Submission CHE Februar 2022 stattgefunden

# Stratifikation (Stand 01.03.2022)

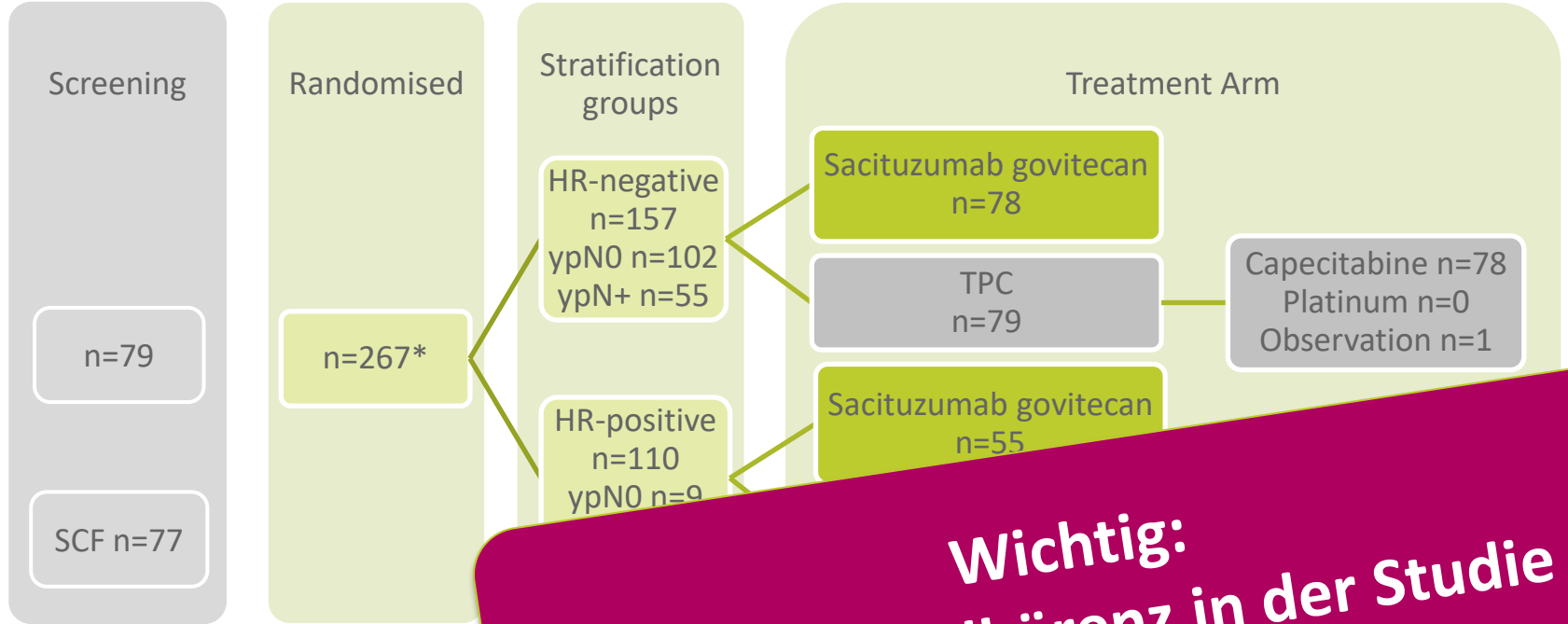


\*Withdrawals:

HR- n= 11 (TPC n= 6; SG n= 5)

HR+ n= 7 (TPC n= 2; SG n= 5)

# Stratifikation (Stand 01.03.2022)



\*Withdrawals:  
HR- n= 11 (TPC n=  
HR+ n= 7 (TPC n= 2

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



Zentrum	Hauptprüfer/in	Pat. screening	Pat. random.
DIAKOVERE Henriettenstift Gynäkologie Hannover	Dr. Lübbe	23	19
St. Elisabeth-Krankenhaus - Brustzentrum Köln-Hohenlind	Dr. Holtschmidt	12	12
Rotkreuzklinikum München	Dr. Hanusch	18	11
Universitätsmedizin Mainz	Prof. Schmidt	14	11
Universitätsklinikum Mannheim GmbH Frauenklinik	Prof. Marmé	14	9
Klinikum Esslingen GmbH	Prof. Kühn	9	9
Universitätsklinik Carl Gustav Carus Dresden	Dr. Link	14	8

# SAEs nach SOC (Stand 01.03.2022)

SOC	Anzahl: 19 (16 Patienten)
Infections and infestations	4
Gastrointestinal disorders	3
Blood and Lymphatic disorders	7
Surgical and medical procedures	1
General disorders and administration site conditions	2
Metabolism and nutrition disorders	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1



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****Dr. Laura Schöllhorn, Dr. Verena Katzki, Ioannis Gkantiragas**      **Clinical Project Manager****Ursula Holdefer**      **PMA****Andrea Geiser**      **PMA****Petra List**      **PMA****Christina Müller-Weisbrod**      **PMA****Johannes Großner**      **PMA**

<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>

<b>Fon: +49 6102 7480-343; E-Mail: <a href="mailto:SASCIA@gbg.de">SASCIA@gbg.de</a></b>
-----------------------------------------------------------------------------------------

# Mögliche Therapie – Standard of Care

- Immuncheckpoint-Inhibitoren neoadjuvant
- Im Kontroll- & Sacituzumab Govitecan-Arm im Anschluss an Studientherapie bzw. anstatt Beobachtung
  - **Olaparib** bei *gBRCA1/2* wenn zugelassen (nach OLYMPIA/Zulassungskriterien)
  - **Abemaciclib** wenn zugelassen (nach Zulassungskriterien)
  - **Aktuell wird ein Amendment zur adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab nach neoadjuvanter Therapie mit Pembrolizumab diskutiert (analog KN-522)**

# HERZLICHEN DANK!

## Prof. Dr. med. Frederik Marmé

Sektionsleiter Konservative Gynäkologische Onkologie  
Professor für Experimentelle und Translationale Gynäkologische Onkologie  
Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim

