

GBG
GERMAN
BREAST
GROUP



in person

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

**SASCIA – Sacituzumab Govitecan beim HER2-
negativen Mammakarzinom**

GBG 102- SASCIA



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



Conflict of Interest

Company/ name	Honoraria/ expenses	Consulting/ad visory board	Funded research	Royalties/ patent	Stock options	Ownership/ equity position	Employee	Other (please specify)
AstraZeneca	X	X	X	-	-	-	-	-
GSK	X	X	X	-	-	-	-	-
Clovis	X	X	X	-	-	-	-	-
MSD	X	X	X	-	-	-	-	-
Novartis	X	X	X	-	-	-	-	-
Pfizer	X	X	X	-	-	-	-	-
Lilly	X	X	X	-	-	-	-	-
Roche	X	X	X	-	-	-	-	-
Gilead	X	X	X	-	-	-	-	-
EISAI	X	X	X	-	-	-	-	-
PharmaMar	-	X	X	-	-	-	-	-
GenomicHealth	X	X	-	-	-	-	-	-
Myriad Genetics	X	X	-	-	-	-	-	-
Seagen	X	X	-	-	-	-	-	-
GBG	-	-	X	-	-	-	-	-
AGO Study Group	-	-	X	-	-	-	-	-

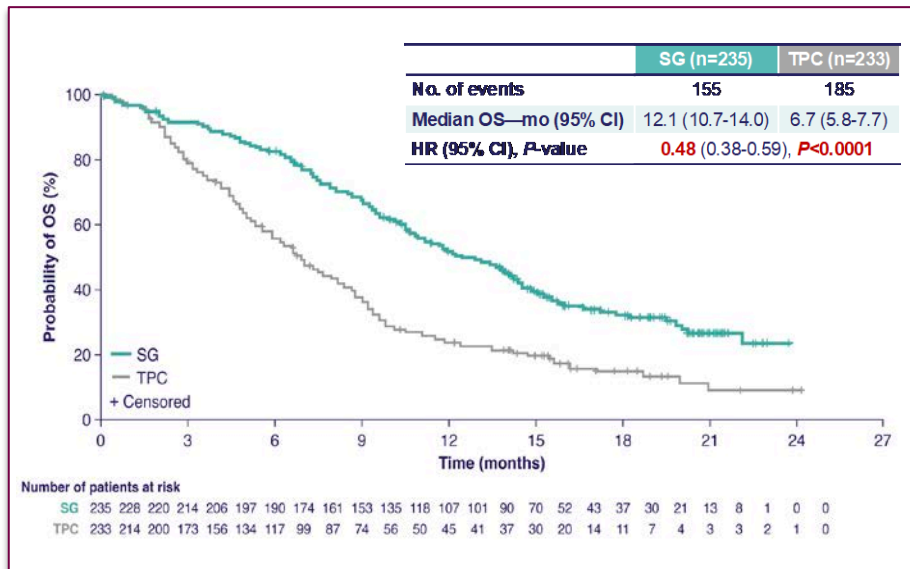
- **Die meisten Patienten mit triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) und hoch Risiko HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom in Frühstadium werden neoadjuvant behandelt**
 - Die pathologische Komplettremission Raten liegen bei 40-50% für TNBC, niedriger für luminale Mammakarzinome
 - Patienten mit TNBC, die keine pCR erreichen, haben eine 5-Jahres-EFS-Rate von etwa 50%^{1,2,3}
 - Mit Hilfe des CPS+EG-Scores kann bei HR-positiven/HER2-negativen Patienten die Prognose genauer bestimmt werden, wodurch Patienten für eine post-neoadjuvante Therapie ausgewählt werden können⁴
 - Bei TNBC trägt der CPS+EG nicht zu einer besseren Selektion von Patientinnen für post-neoadjuvante Therapie bei⁵
- **Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die für post-neoadjuvante Therapie geeignet sind:**
 - TNBC ohne pCR und HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom mit einem CPS+EG-score $\geq 3/ = 2$, ypN+.
- **Post-neoadjuvante Therapie verbessert das Überleben in Phase III Studien.**⁶⁻⁹

Rationale: Sacituzumab Govitecan

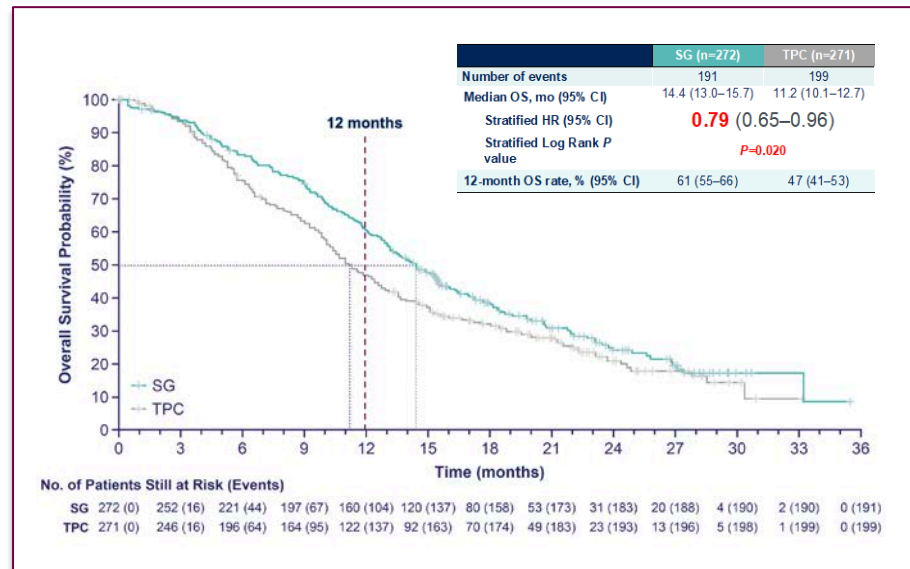
- Hohe Aktivität bei stark vorbehandelten Patienten mit metastasierten TNBC¹ und HR-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom^{2,3}
 - auch nach Immuncheckpoint-Inhibitoren, CDK4/6- und mTOR-Inhibitoren
- Die Wirksamkeit bei TNBC wurde in der Phase-III-ASCENT-Studie bestätigt⁴ unabhängig von der **Trop-2**-Expression⁵, **HER2**-Expression⁶ oder dem **gBRCA1/2**-Status⁵
- EMA & FDA Zulassung für metastasiertes TNBC, nach zwei früheren Therapien¹
- Die Wirksamkeit beim HR-positiven Patienten wurde in der Phase-III-TROPiCS-02 Studie bestätigt⁷ unabhängig von der **Trop-2**-Expression⁸ oder der **HER2**-Expression⁹
- Sacituzumab Govitecan als potentiell ideale Therapie gegen die resistente Resterkrankung nach Standard NACT, unabhängig vom HR-Status

OS-Benefit durch SG bei CHT-refraktärem MBC

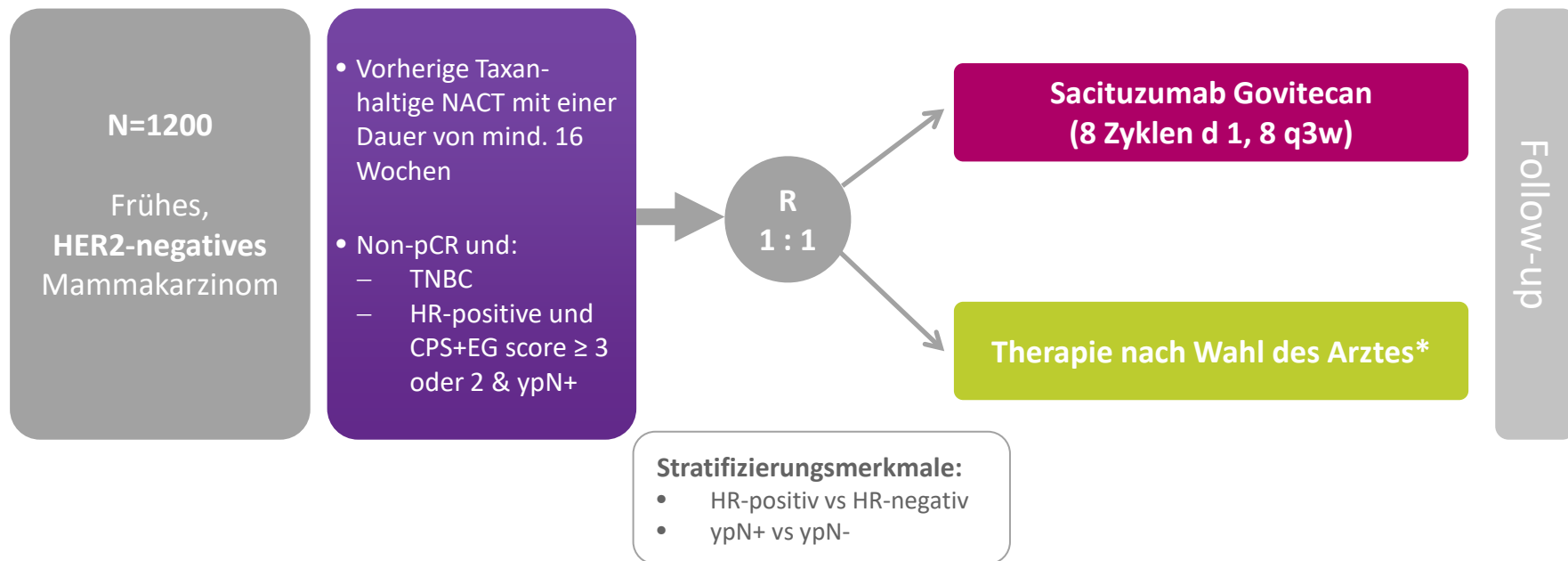
Phase-III-ASCENT-Studie: mTNBC Gesamtüberleben



Phase-III-TROPiCS-02: HR+/HER2- MBC Gesamtüberleben



initiales Studiendesign



***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 Studienziele (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

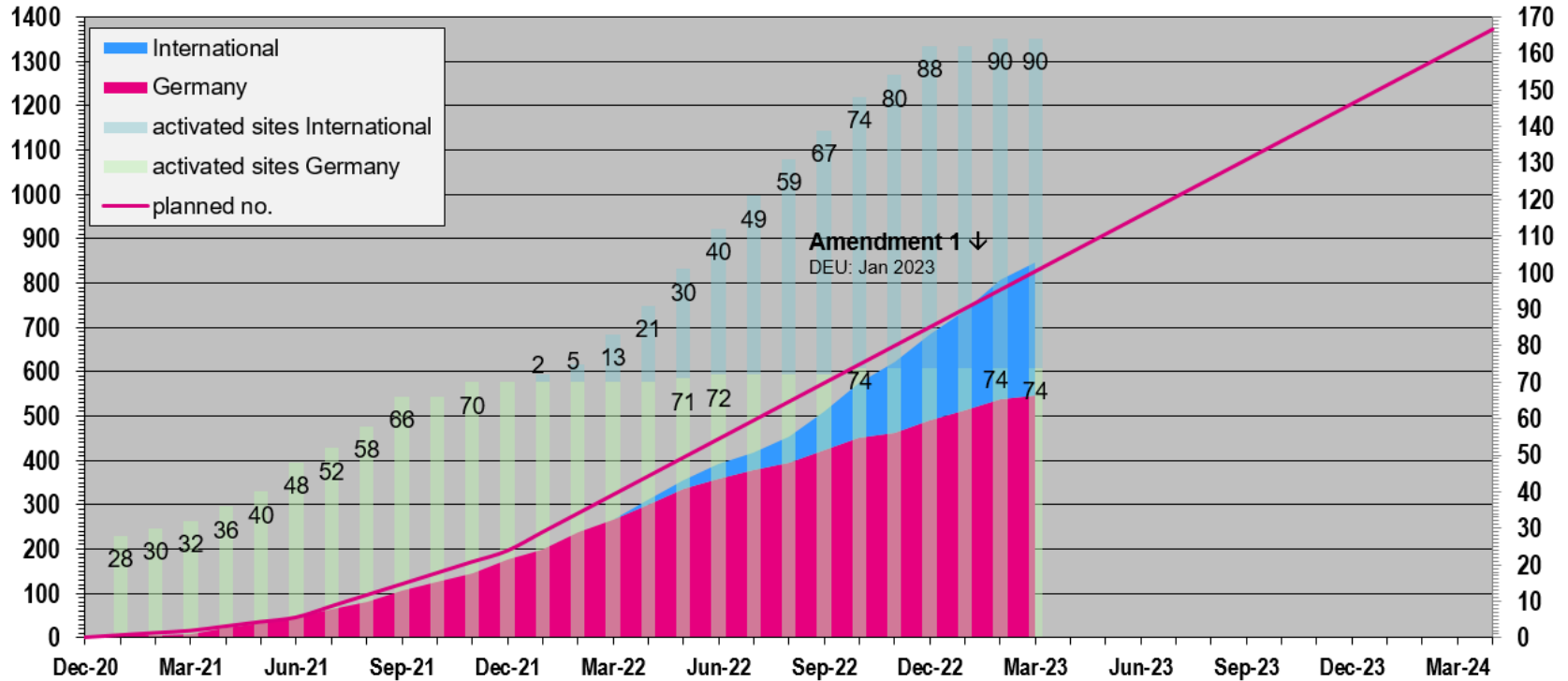
Einschlusskriterien (Auswahl)

- **Patienten mit invasiven Resttumor nach neoadjuvanter Chemotherapie und hohem Rezidivrisiko, definiert als:**
 - HR-negativ: invasiver Resttumor > ypT1mi
 - HR-positiv: CPS+EG-Score ≥ 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.**

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Patienten mit definitivem klinischem oder radiologischem Nachweis von Krebs im Stadium IV (metastasierte Erkrankung).
- Schwere und relevante Komorbidität, die mit der Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln oder der Teilnahme an der Studie interagieren würde, einschließlich Gilbert-(Meulengracht-)Syndrom, Crigler-Najjar-Syndrom, bekannte Hepatitis B/C, bekannte HIV-Positivität oder bekannte Autoimmunerkrankung.
- Bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz (>NYHA I) und/oder koronare Herzkrankheit.
- Jeder Zustand, der die sichere Verabreichung der Behandlung nach Wahl des Arztes beeinträchtigt, falls der Patient in den TPC-Arm randomisiert wird.
- Bekannte allergische Reaktionen auf Irinotecan.

Recruitment - (cut-off 20.02.2023) n=846



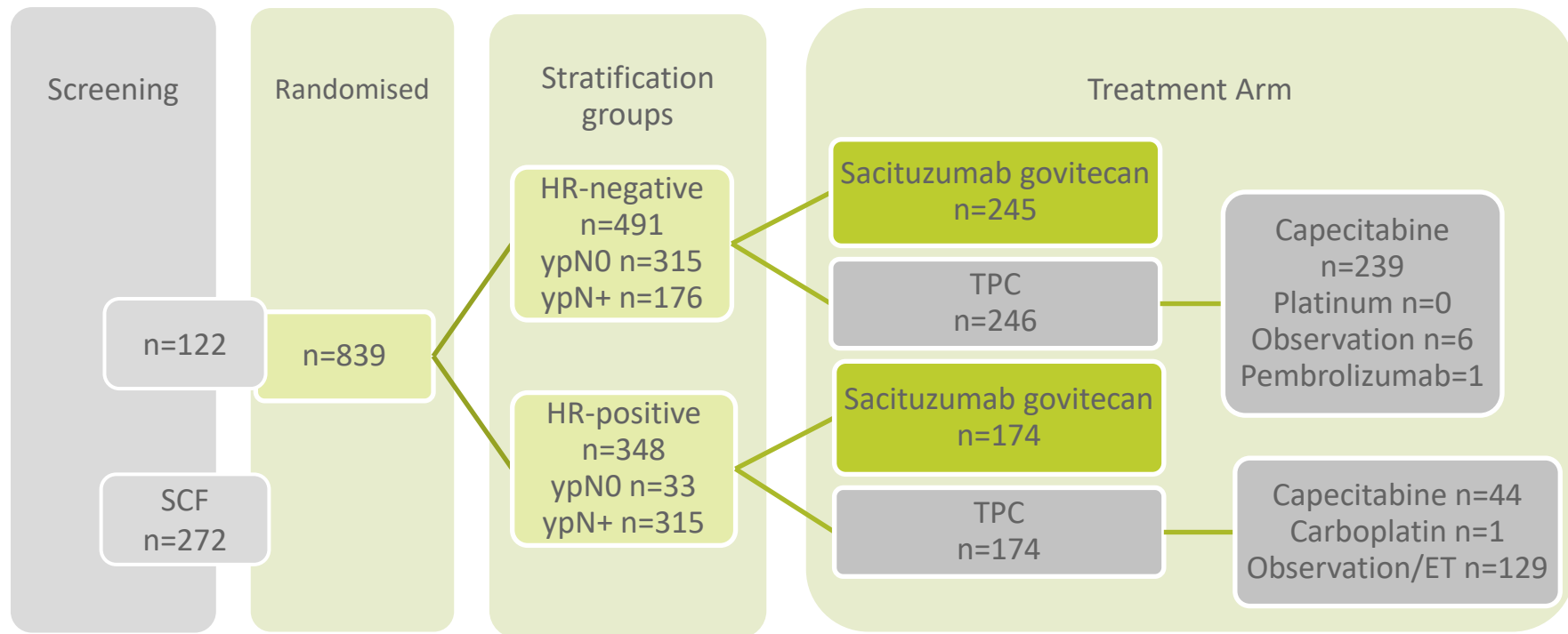
Recruitment per Site - DEU (cut-off 16.02.2023)

Site	PI	Screened	Randomized
0206 DIAKOVERE Henriettenstift	Dr. Lübbe	35	28
0239 Universitätsklinikum Dresden	Dr. Link	36	24
0015 Rotkreuzklinikum München	Dr. Hanusch	36	22
0004 Universitätsklinikum Mannheim	Prof. Marmé	22	17
0216 Klinikum Essen-Mitte	Dr. Reinisch	26	17
0289 Waldklinikum Gera	Dr. Zahm	21	17
0351 MediOnko Institut Praxis Berlin	Dr. Klare	23	17
0470 Brustzentrum Köln-Hohenlind	Dr. Helling-Giese	21	17
0616 Hämato-Onkologie im Medicum	Dr. Schreiber	21	17
0846 Mammazentrum Hamburg KH Jerusalem	Prof. Schem	20	17
0391 Universitätsklinikum Erlangen	Prof. Fasching	30	16
0369 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	Dr. Meiler	18	15
0574 St. Johannes Hospital	Dr. Kunz	19	15
0007 Universitätsmedizin Mainz	Prof. Schmidt	18	14

Recruitment International (cut-off 16.02.2023)

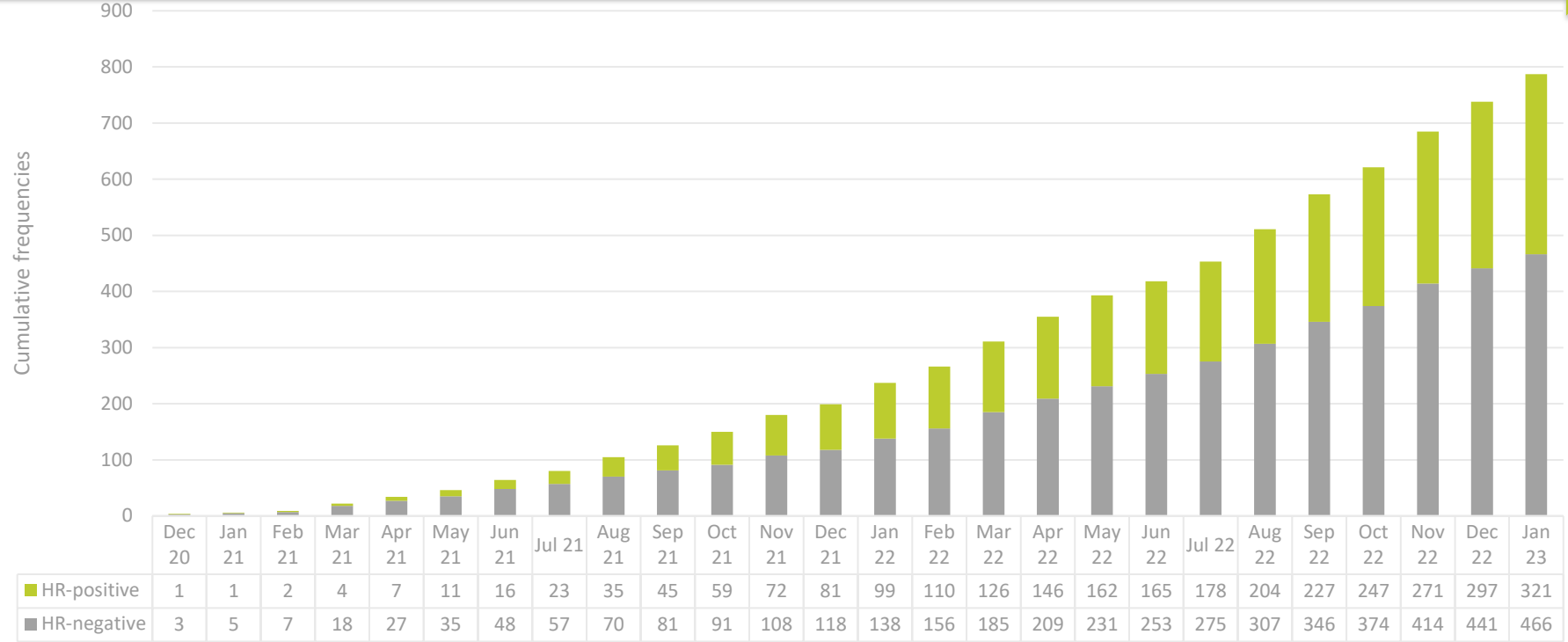
Site	Country	Screened	Randomized
0997 Institut Claudius Regaud IUCTO, Toulouse	FRA	26	20
0989 Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid	ESP	20	14
1250 St. Vincent's University Hospital, Dublin	IRL	14	12
8001 Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif	FRA	19	12
0936 Hospital Clinico Universitario Virgen De La Arrixaca, Murcia	ESP	14	10
1652 Institut de cancérologie de l'ouest, Angers	FRA	10	9
7005 Hospital Universitario 12 De Octubre, Madrid	ESP	15	9
8002 Institut Curie -site Paris	FRA	15	9
7009 Hospital Universitari Son Espases, Palma (Mallorca)	ESP	10	8
0975 Centre Eugène Marquis, Rennes	FRA	16	7
1252 Beaumont Hospital, Dublin	IRL	8	7

Recruitment (cut-off 16.02.2023)



Cumulative frequencies HR-negative/HR-positive BC patients

HR-positive 25% 17% 22% 18% 21% 24% 25% 29% 33% 36% 39% 40% 41% 42% 41% 41% 41% 41% 39% 39% 40% 40% 40% 40% 40% 40% 41%



■ HR-negative ■ HR-positive

Treatment Discontinuations (17.02.2023)

Patient status	SG N=416 N(%)	TPC (overall) N=416 N(%)	TPC (Capecitabine/ Carboplatin) N=281 N(%)	TPC (ET/Observation) N=135 N(%)**	Overall N=832 N(%)**
Withdrawals*	19 (4.6)	16 (3.8)	12 (4.3)	4 (3.0)	35 (4.2)
Under treatment/observation	197 (47.4)	196 (47.2)	134 (47.7)	62 (46.3)	393 (47.3)
Completed treatment/observation	147 (35.3)	163 (39.3)	103 (36.7)	60 (44.8)	310 (37.3)
Therapy never started	15 (3.6)	17 (4.1)	14 (5.0)	3 (2.2)	32 (3.9)
Discontinued treatment/observation	57 (13.7)	39 (9.4)	30 (10.7)	9 (6.7)	96 (11.6)
- Withdrawal	11 (19.3)	5 (12.8)	3 (10.0)	2 (22.2)	16 (16.7)
- AE	12 (21.1)	7 (17.9)	7 (23.3)	0 (0.0)	19 (19.8)

*'real' withdrawals, i.e. no agreement to further data collection and participation in FU visits (overall: n=47 withdrawals of informed consent, SG: n=27, TPC (Capecitabine): n=15, TPC (Observation): n=5)

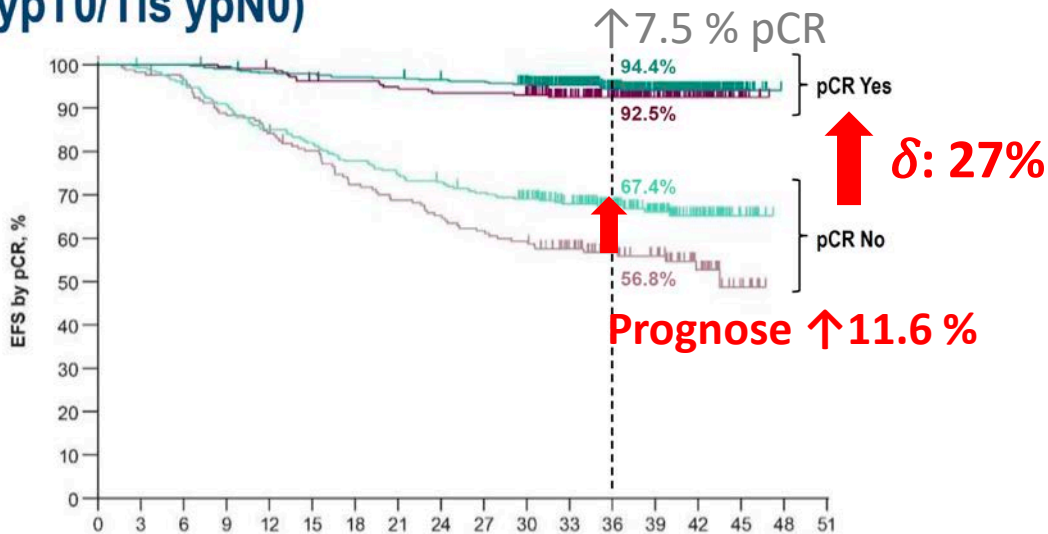
**percentages are based on n=134 resp. n=831 patients, information about EOO of one patient under observation is missing

Veränderte Therapielandschaft post-NACT

- **TNBC:**
 - Pembrolizumab** (falls NACT; unabhängig von pCR)
 - Capecitabine** bei non-pCR
 - Olaparib** bei non-pCR
 - **HR+/HER2-**
 - Olaparib** bei non-pCR + CPS+EG ≥ 3
 - Abemaciclib** bei N+ ≥ 4 o. N+ 1-3 & T3 oder G3
- Implikationen: Prognose** → Annahmen für SAP (Fallzahl)
Therapie im Kontrollarm

KEYNOTE-522: neoadjuvant + adjuvant Pembrolizumab in eTNBC

EFS by pCR (ypT0/Tis ypN0)

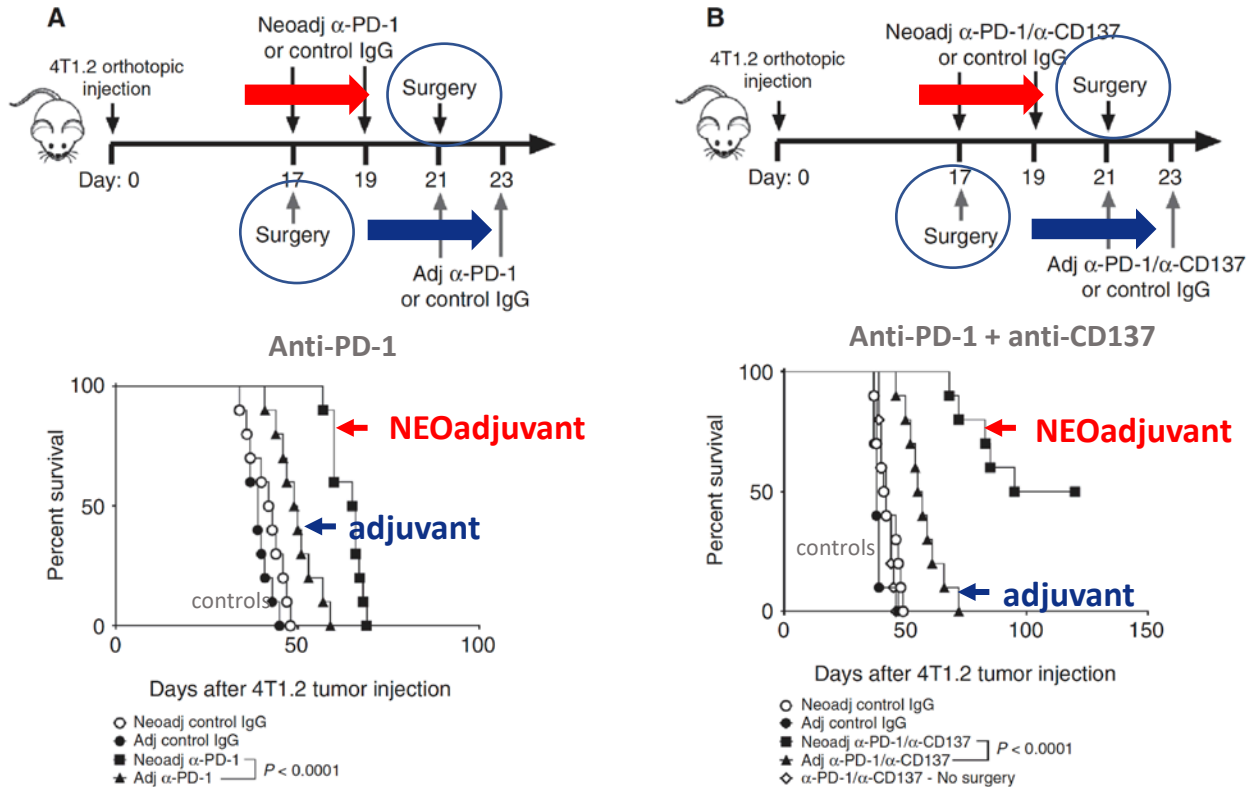


No. at Risk	Months																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + Chemo/Pembro Responder	494	494	494	489	483	482	478	477	472	470	460	387	307	220	122	18	0	0
Pbo + Chemo/Pbo Responder	217	217	217	216	214	207	206	203	200	200	197	165	130	87	56	9	0	0
Pembro + Chemo/Pembro Non-Responder	290	287	275	262	245	236	224	215	209	201	192	164	126	83	43	10	0	0
Pbo + Chemo/Pbo Non-Responder	173	169	165	152	144	135	122	116	110	104	100	85	65	53	27	8	0	0

- **Prognostisch** immer noch so **ungünstig**, dass innovative post-neoadjuvant Konzepte gerechtfertigt sind
- In **GeparDouze** iDFS/DDFS/OS-Benefit alleine durch neoadjuvante Therapie
- **Hypothese**: der wichtigste Teil der Therapie mit IO bei TNBC ist der neoadjuvante Anteil



Preclinical comparison of neoadjuvant vs adjuvant IO



How important is the adjuvant IO?

KEYNOTE-522

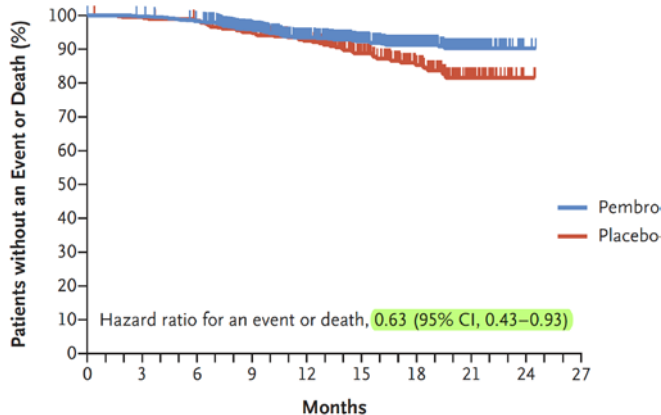
IO neoadjuvant

OP

IO adjuvant

Random. Phase III
Placebo-controlled
N=1174

EFS



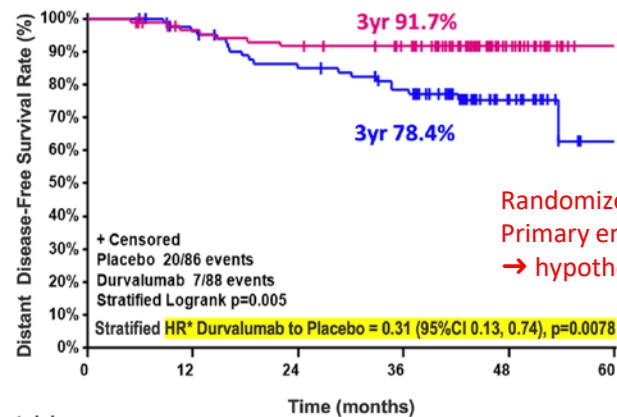
GeparNuevo (G9)

IO neoadjuvant

OP

Random. Phase II
Placebo-controlled
N=174

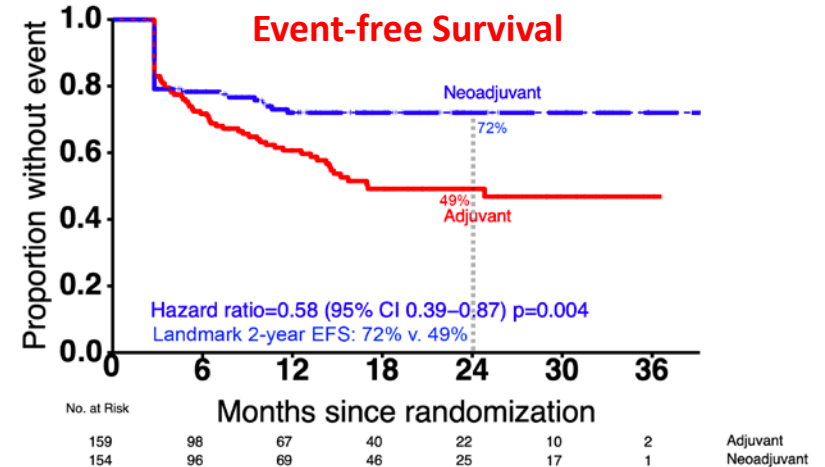
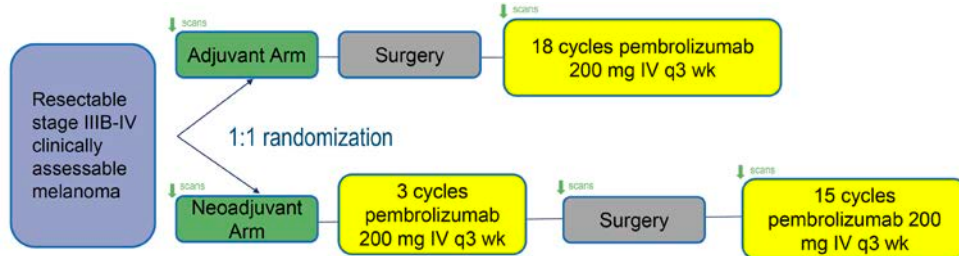
DDFS



Randomized Phase II
Primary endpoint: pCR
→ hypothesis generating



SWOG1801: EFS und OS Melanom



Ongoing post-neoadjuvant IO trials in TNBC EBC

TNBC Phase III

N=474

A-Brave
(NCT 02926196)

Adjuvant
 $N \geq 4$; T2N1-3; T3N0
post-NACT
 $\geq ypT1mic$ or $\geq ypN1mi$

Observation

Avelumab_{10mg/kg}
q2w 1 Jahr

1° DFS ITT/PD-L1+
up to 5yrs

2° OS PD-L1+, safety

Rekrutierung abgeschlossen

Pro:

Ausreichende Power

Con:

- Kein aktiver Kontrollarm
- Mischung adjuvant/post-neoadjuvant

TNBC Phase III

N=1.155

SWOG1418
NRG BR-006
KN-242
(NCT 02954874)

Post-NACT
 $\geq 1cm$ or $ypN1mi/ypN1-3$

Observation

Pembrolizumab
200mg q3w 1 Jahr

1° iDFS up to 10yrs
severity of fatigue
physical function

2° OS PD-L1+, safety
DRFS
AEs
...

Rekrutierung abgeschlossen

Pro:

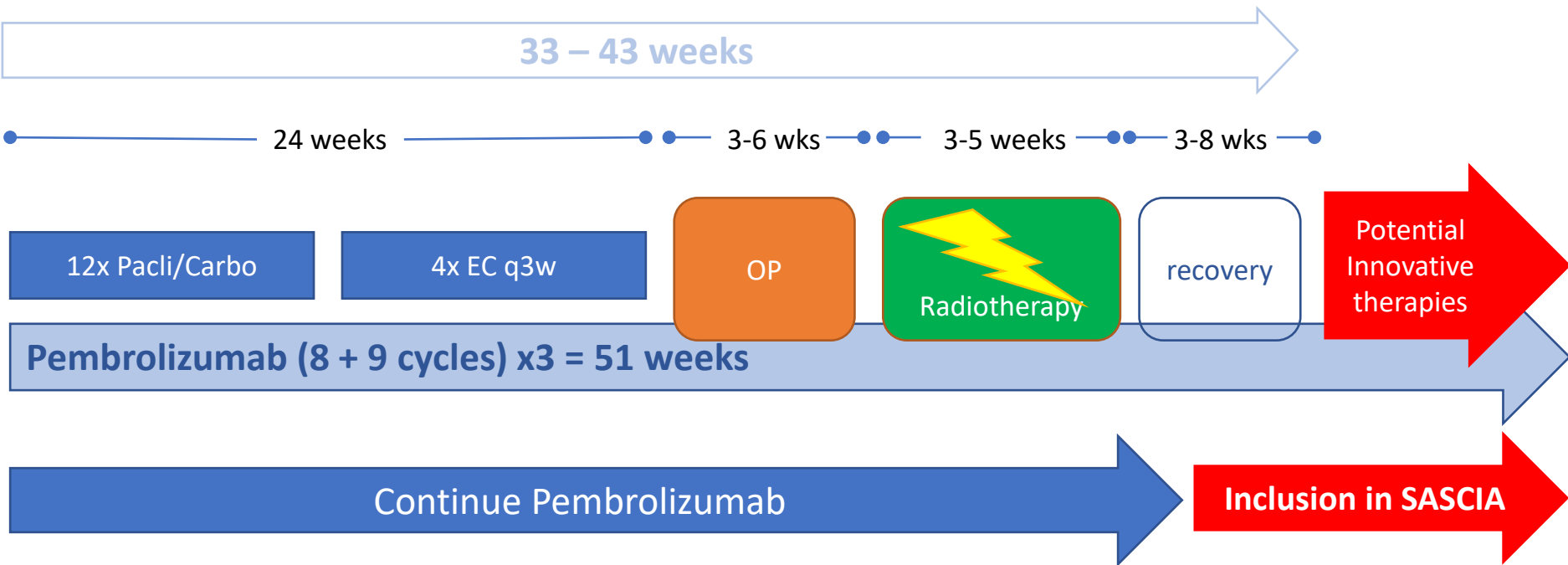
Klares Design
Ausreichende Power

Con:

- Kein aktiver Kontrollarm



KN522 treatment schedule

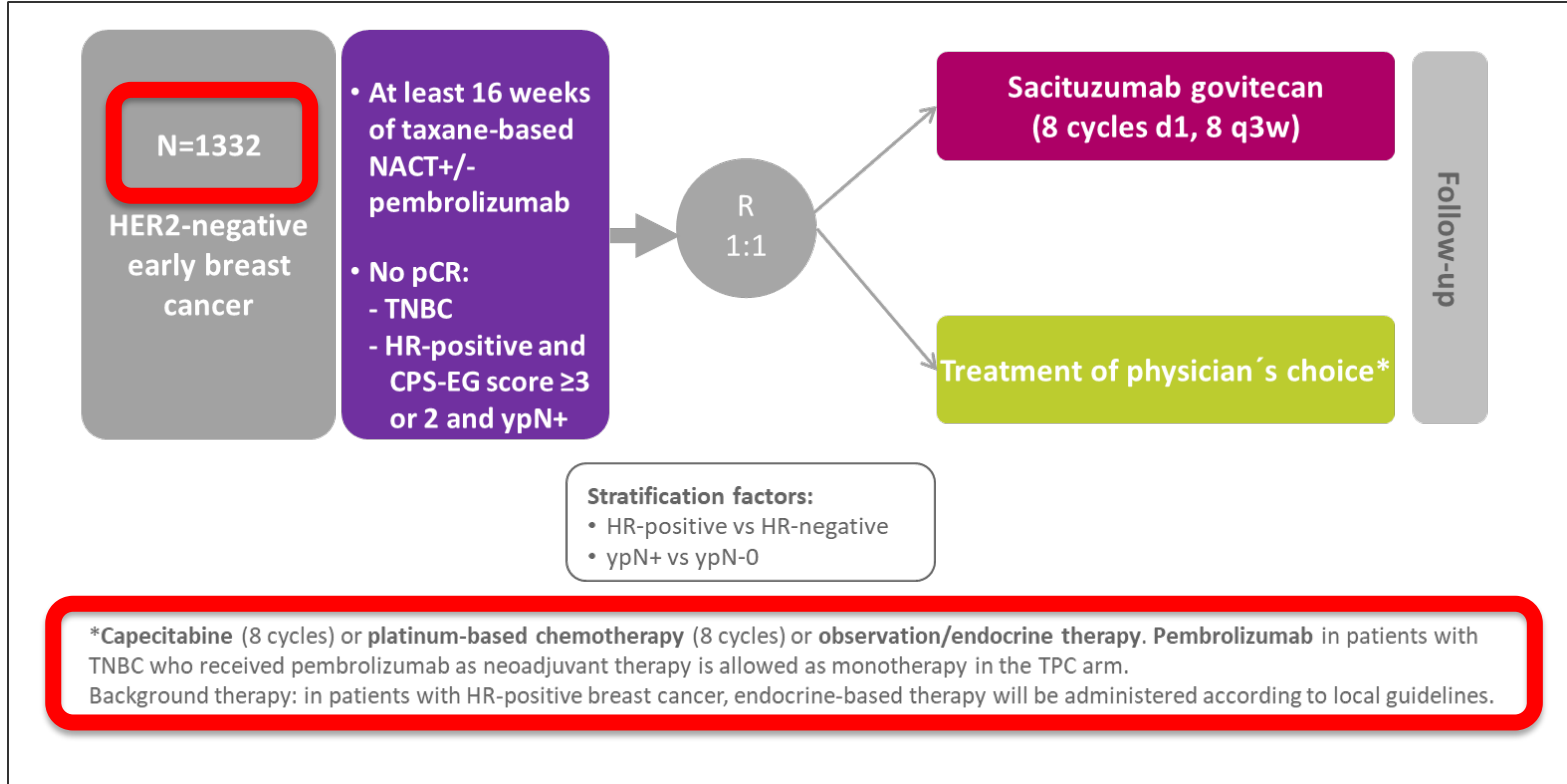


Implementation Protocol Amendment#1

Protocol Version 2.0, 02NOV2022

- In DEU implemented: 23. JAN 2023
- Other countries: 20. FEB 2023 FRA+AUT

Studiendesign (adaptiert nach Amendment 1)



Key Changes nach Amendment #1

Inclusion criteria (examples)

- Women **or men** with age at diagnosis at least 18 years
- Definition of HR-negative disease (post-NACT): any residual invasive disease > ypT1mi **and/or ypN1>1mm**
- Immune checkpoint inhibitor / immunotherapy during **(neo)adjuvant** therapy is allowed **until the completion of radiotherapy**
- Complete staging work-up prior to the initiation of neoadjuvant chemotherapy. **Missing staging investigations must be performed prior to randomization.**

Exclusion criteria (examples)

- Comorbidities: ... **known autoimmune disease other than diabetes, stable thyroid disease, vitiligo, or other autoimmune skin disease with dermatologic manifestations only** are permitted provided all of the following conditions are met:
 - rash < 10% of body surface area
 - disease well controlled at baseline and requires only low-potency topical corticosteroids
 - no acute exacerbations requiring PUVA, methotrexate, retinoids, biologic agents, oral calcineurin inhibitors, or high-potency or oral corticosteroids in the previous 12 months.

Key Changes nach Amendment 2

Behandlung

- Die Verwendung von **Pembrolizumab** bei Patienten mit TNBC, die Pembrolizumab als neoadjuvante Therapie erhalten haben, ist gemäß der Zulassung als Monotherapie im TPC-Arm erlaubt
- Die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab im SG-Arm ist nicht zulässig, selbst wenn der Patient vor der Operation Pembrolizumab erhalten hat
- Der Einschluss von Patienten mit einer *gBRCA*-Mutation und einer indizierten oder geplanten Therapie mit Olaparib ist nicht zulässig

Prophylaxe

- Patienten im SG-Arm **müssen** eine Prämedikation mit einem 2-Wirkstoff-Antiemetika-Schema erhalten (nicht nur empfohlen)
- Die Primärprophylaxe mit G-CSF wird zur Vorbeugung von schwerer Neutropenie und febriler Neutropenie im SG-Arm **dringend empfohlen**

Biomaterial

- Entnahme von Stuhlproben vor Behandlungsbeginn und am Ende der Therapie (Mikrobiom)

Veränderte Therapielandschaft post-NACT & SASCIA

TNBC:

Pembrolizumab erlaubt im Kontrollarm falls Pembro in NACT

Capecitabine erlaubt im Kontrollarm

Olaparib NICHT erlaubt (Ausschlußkriterium)

HR+/HER2-: **Olaparib** NICHT erlaubt (Ausschlußkriterium)

Abemaciclib war bereits in beiden Armen erlaubt (sequentiell zu SG)

Supportivtherapie

- Wir behandeln Patientinnen mit sehr hohem Rezidivrisiko
- Es ist eine prinzipiell kurative Situation
- Wir verwenden sehr teure Therapien (Pembro, SG, Abema)
- ??? Wieso wird an der Supportivtherapie gespart???
- Patientinnen sollten die bestmögliche Supportivtherapie erhalten
- z.B.
 - 5HT3-Inhibitor & NK1-Inhibitor
 - Dexamethason
 - Neupogen Tag 2-4 & Tag 9-11
 - ...

Study Team Memo: Patient Withdrawals

Phase III postneoadjuvant study evaluating Sacituzumab Govitecan, an antibody drug conjugate in primary HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after standard neoadjuvant treatment (SASCIA)

EudraCT-Nr.: 2019-004100-35

Dear Principal Investigator and study team,

We would like to kindly draw your attention to the matter of patient withdrawal of consent during the SASCIA study. It has come to our attention that the number of **patient withdrawals before starting therapy** in the year 2023 is projected to **exceed those of the years 2021 and 2022**, which would **potentially impact** the recruitment process, study duration, and **interpretation of results**, because the **(intent-to-treat) analysis has to be performed on all randomized patients** - including those who have not started treatment.

Patient withdrawal during therapy can be associated with several reasons (such as treatment side effects, compliance difficulties, personal issues, among others), and the matter is, to a large extent, beyond control of the study center. **However, patient withdrawal that takes place before therapy can be avoided/reduced through a comprehensive consenting process, involving a thorough discussion of the study procedures and the risks and benefits of each arm.** Patients ought to verbalize their expectations and have their concerns addressed so that any misconceptions or concerns are cleared up. This would also help alleviate fear and anxiety related to participation in the trial or study procedures, particularly if the assigned treatment is different from the planned one (which is a reason for withdrawal in many cases we have examined).

We count on study physicians and staff to provide a patient-friendly environment, **set expectations upfront during the discussion via a thorough informed consent process**, and maintain proper patient-centered communication, so that any patient concerns or inconveniences are resolved to the extent possible.

We would like to thank you again for your cooperation and all your efforts as part of the ongoing SASCIA clinical trial. If you have questions or concerns, feel free to contact us anytime.

Best regards,

your GBG SASCIA trial team

- **Erfreuliche Rekrutierung aktuell v.a. international**
- **Studiendesign durch Amendment an veränderte Therapielandschaft angepasst**
- **Es gibt keinen Grund für nachlassende Rekrutierung in D!**
 - Es scheint insgesamt eine Verunsicherung über die postneoadjuvant Therapie zu bestehen
 - Alle SOC Optionen sind im Kontrollarm möglich
 - Für eine Kombination post-neoadjuvant Pembro besteht keine Rationale und keine Zulassung (Regresso)
 - Das ist die Situation in der klinische Studien benötigt werden
- **Die Patientinnen verdienen eine optimale Supportivtherapie!**
- **Withdrawals vor Therapiebeginn müssen vermieden werden!**

Updated Timelines

Milestone	Date
Final Protocol	November 2019
Approval by authorities	Q3 2020
FPI - Germany	Q4 2020 (02.12.)
Start other countries	Q2 2021 – now Q4 2021
LPI	Q4 2023 – now Q1 2024
LPLV	Q2 2024 – now Q3 2024
First iDFS interim analysis	Q2 2025 (after 256 events) – now Q3 2025 (after 264 events)
Final iDFS (and interim OS) analysis	Q1 2027 (after 385 events, approx. 282 OS events) – also Q1 2027 (after 396 events, approx. 302 OS events)
Final OS analysis	Q1 2029 (after 386 events) – also Q1 2029 (after 459 events)

Kontakt

- **GBG Project Management**

Dr. Verena Katzki

Dr. Ioannis Gkantiragas, Carina Klose, Christina Müller-Weisbrod
sascia@gbg.de

- **Project Management Assistance**

Ursula Holdefer, Christin Wünsche, Johannes Großner, Marina Foyet

GBG

GERMAN
BREAST
GROUP



in Ipsium

2.- 3. März 2023

GBG Jahrestreffen

20 YEARS
ANNIVERSARY

www.gbg.de