

KN522 und keine pCR?

Optimierte postneoadjuvante Therapie beim TNBC – Was können wir aus der metastasierten Situation lernen?

Agenda

- 17:00 - 17:05 **Begrüßung**
- 17:05 - 17:15 **Neoadjuvante Chemotherapie inklusive Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie**
Dr. Johannes Holtschmidt
- 17:15 – 17:25 **Pembrolizumab, Capecitabin, Olaparib, ADC – Wann, was und mit wem?**
Prof. Dr. Frederik Marmé
- 17:25 - 17:35 **Netzwerk aktivieren und digitale Chancen bei der Patientenrekrutierung nutzen**
Dr. Johannes Holtschmidt
- 17:35 - 17:55 **Q&A Session**
Prof. Dr. Frederik Marmé, Dr. Johannes Holtschmidt
- 17:55 - 18:00 **Verabschiedung**

Neoadjuvante Chemotherapie inklusive Immuncheckpoint-Inhibitor Therapie

- Was ist die Situation bei pCR
- Was ist das Risiko bei non-pCR
- Stellenwert des Chemotherapie Backbones

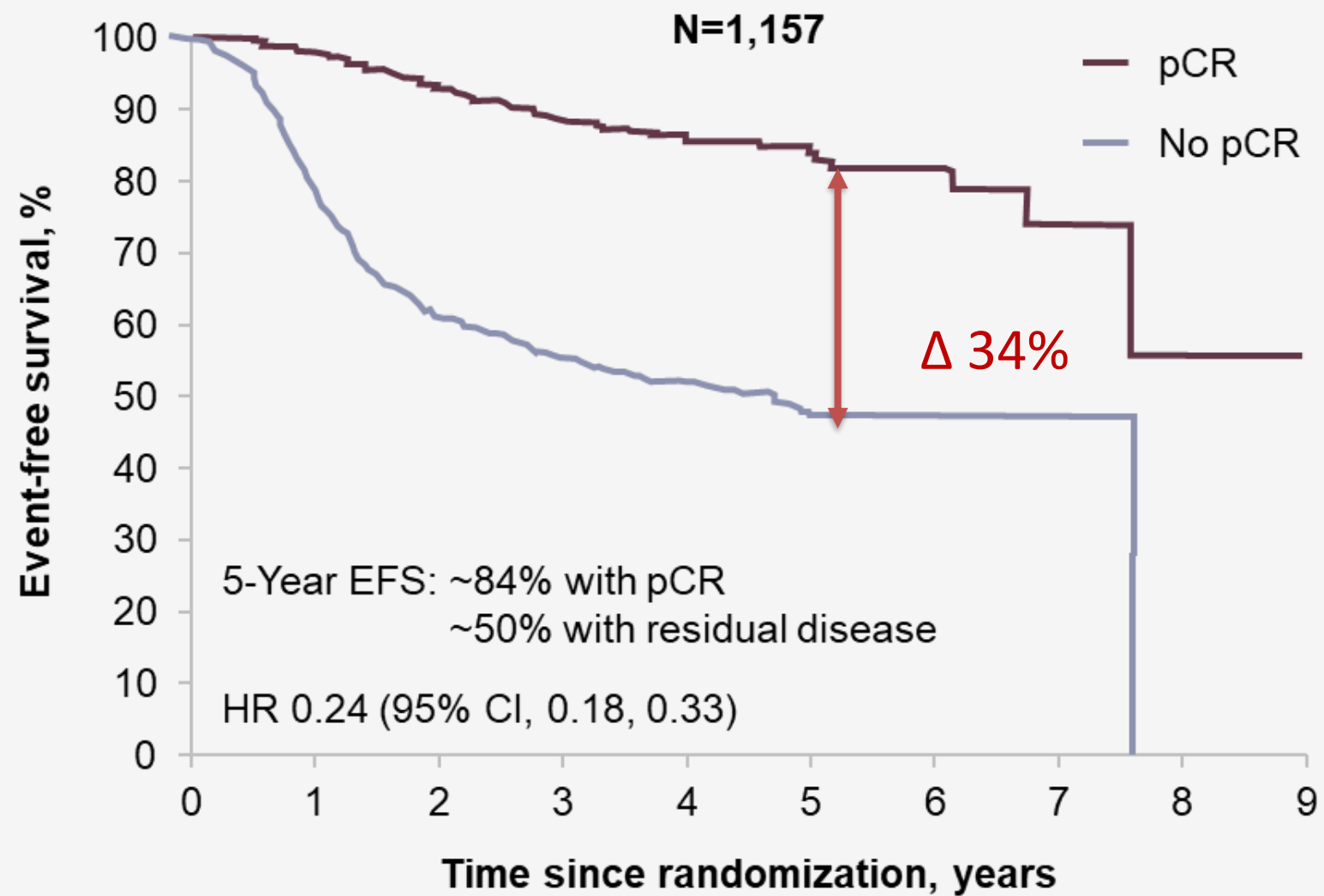


Dr. med. Johannes Holtschmidt
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

- Was ist die Situation bei pCR
- Was ist das Risiko bei non-pCR

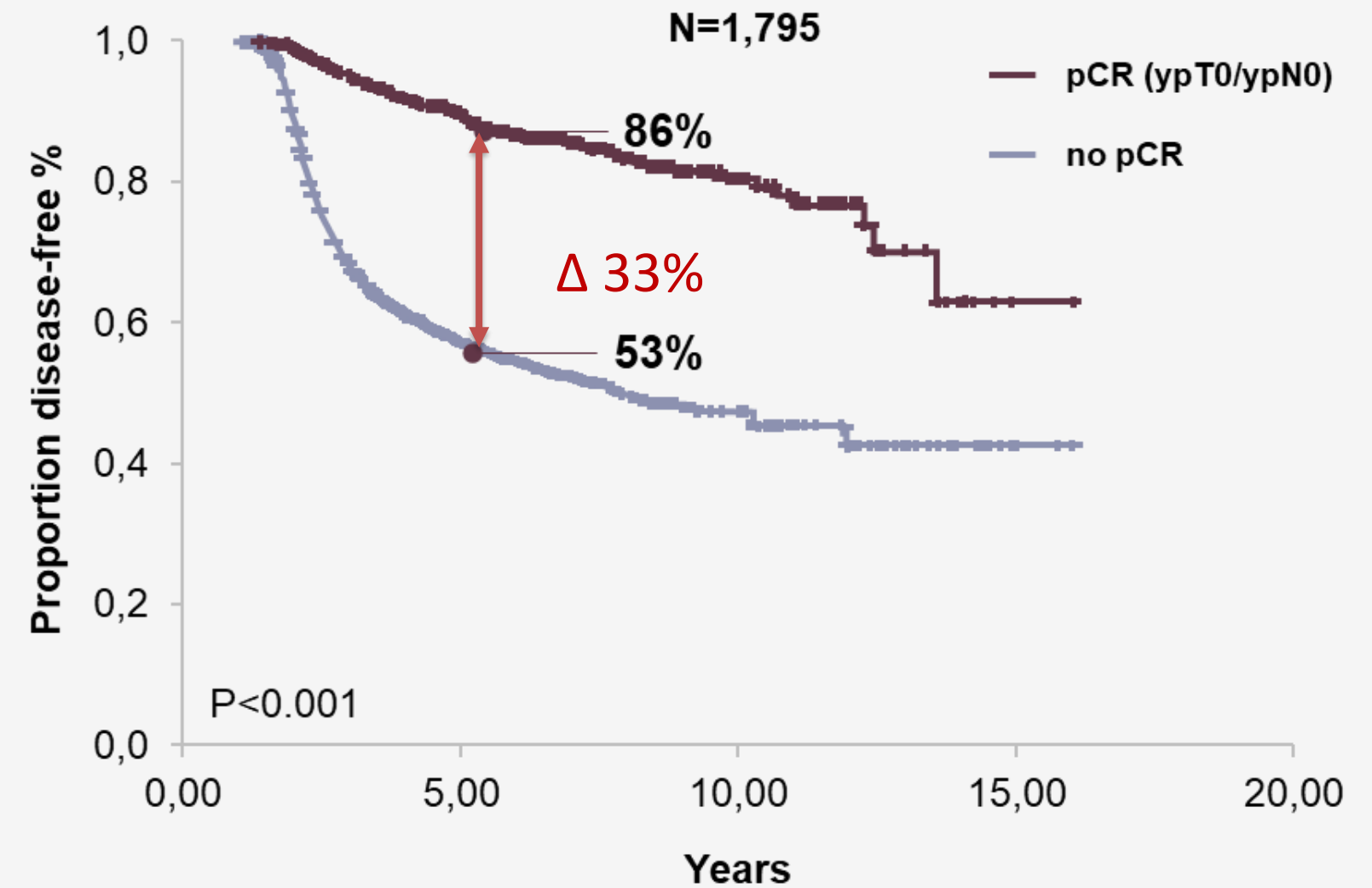
Prognose mit und ohne pCR nach NACT für eTNBC ohne CPI

Cortazar et al. 2014¹



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
pCR	389	349	310	250	166	88	29	11	1	1
No pCR	768	604	429	317	198	125	50	13	1	1

Marmé et al. 2014²



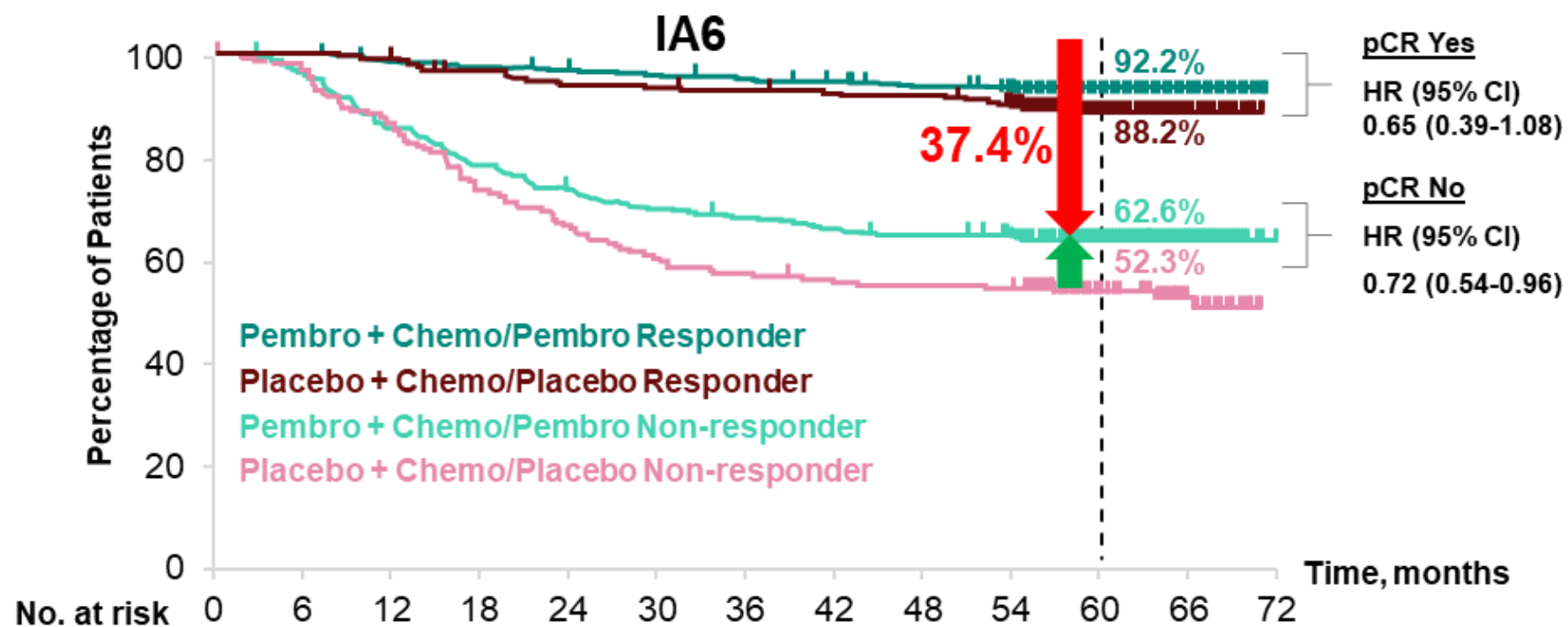
pCR status	5-year DFS rate	95% CI		N	%
pCR	0.864	0.839	0.889	822	45.8
Non- pCR	0.528	0.495	0.561	973	54.2

1. Cortazar et al. Lancet 2014; 2. Marme et al. Eur J Cancer 2021

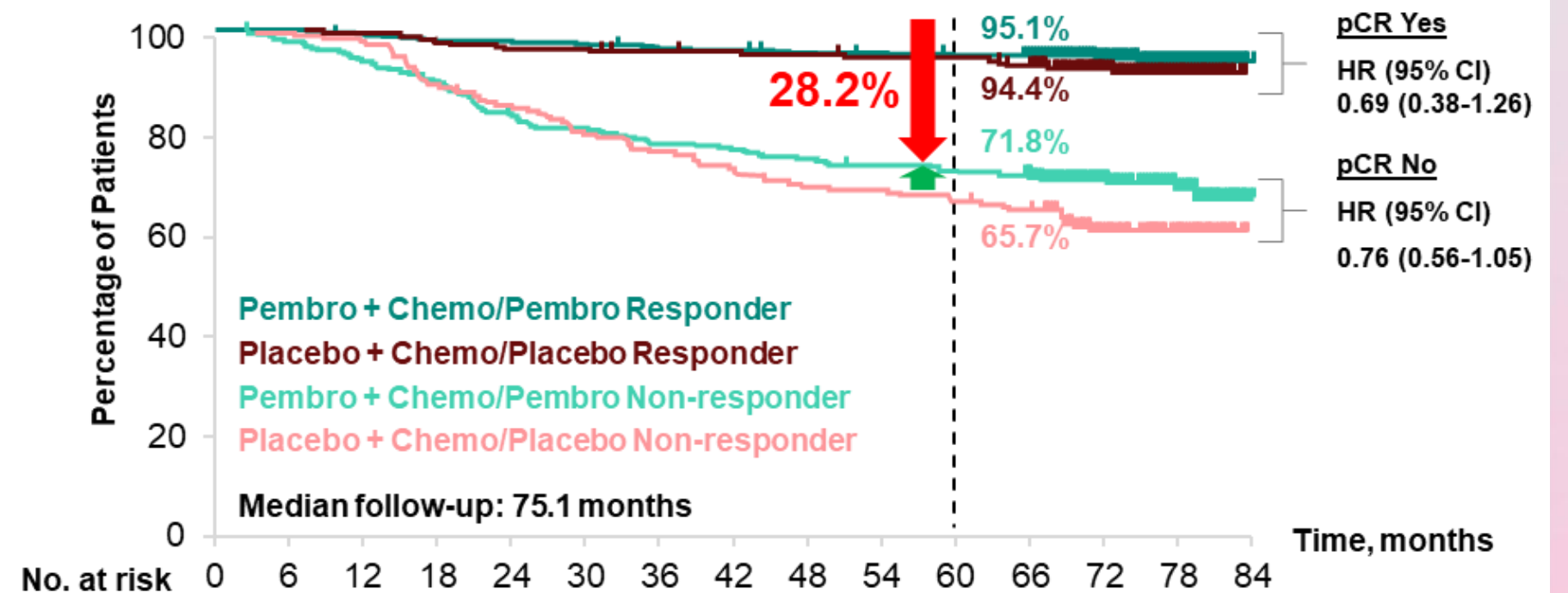
Prognose bei non-pCR in KN522

- Pat mit non-pCR haben ein 10% besseres krankheitsfreies Überleben nach 5 Jahren, wenn sie zuvor mit NACT + Pembro vs Placebo behandelt wurden
- Weil über 37% der Patientinnen mit non-pCR nach NACT + Pembro einen Rückfall erleiden und die meisten davon versterben ist KN522 alleine jedoch nicht gut genug!

Krankheitsfreies Überleben

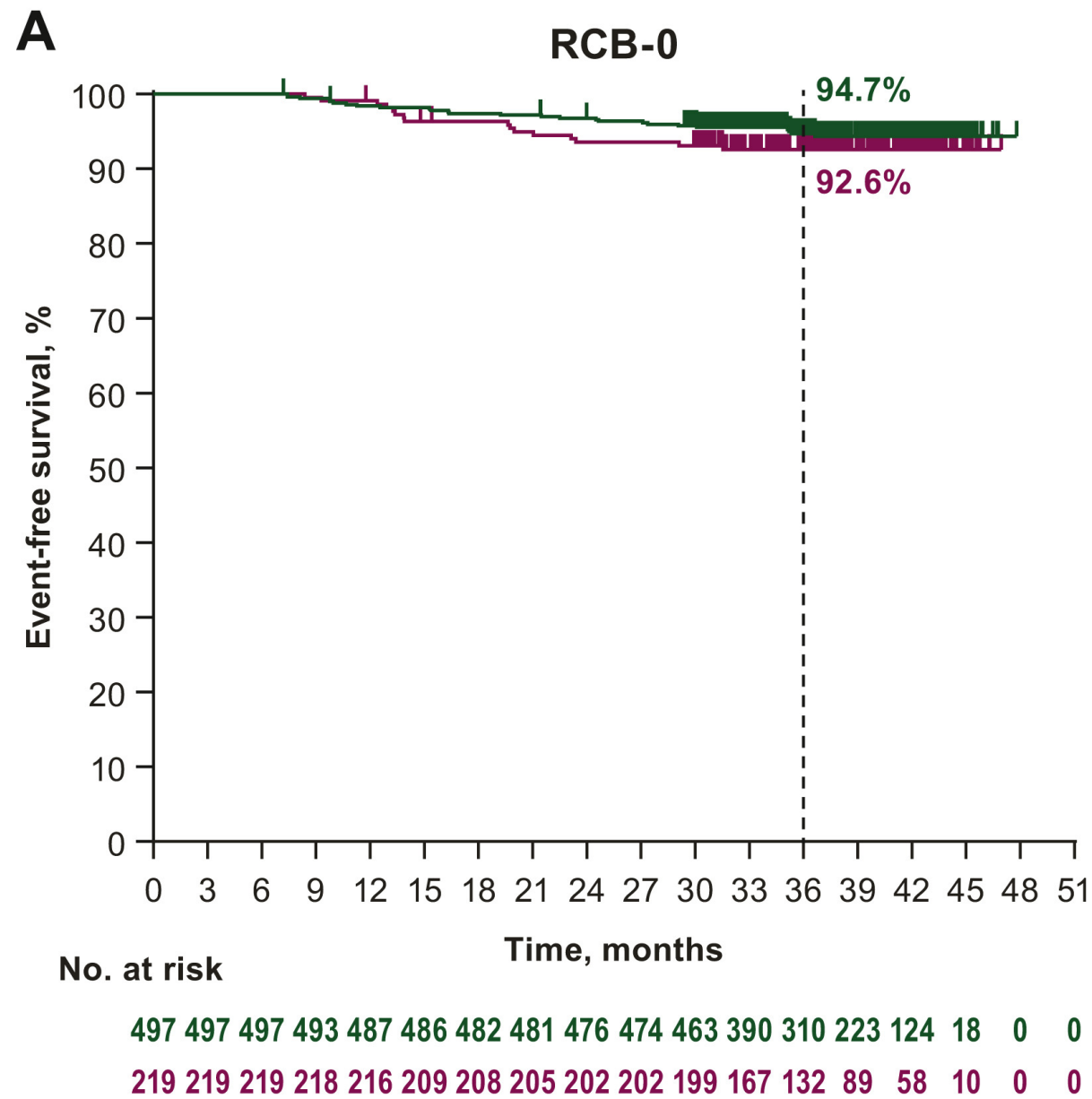


Gesamtüberleben

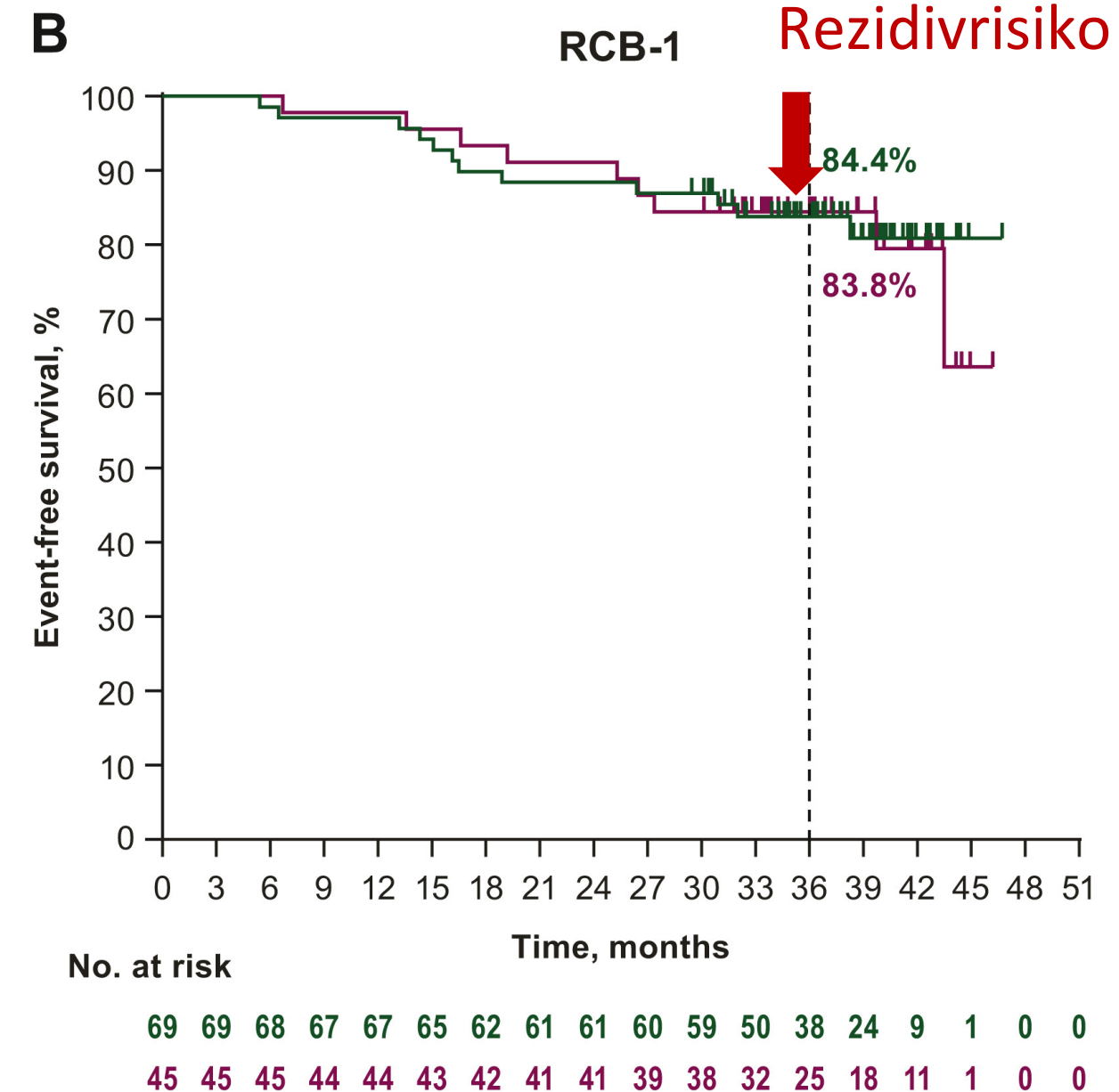


1. Schmid P et al. ESMO 2023; 2. Schmid et al. ESMO 2024

Mögliche Hypothesen von KN522 - Event-free Survival nach RCB

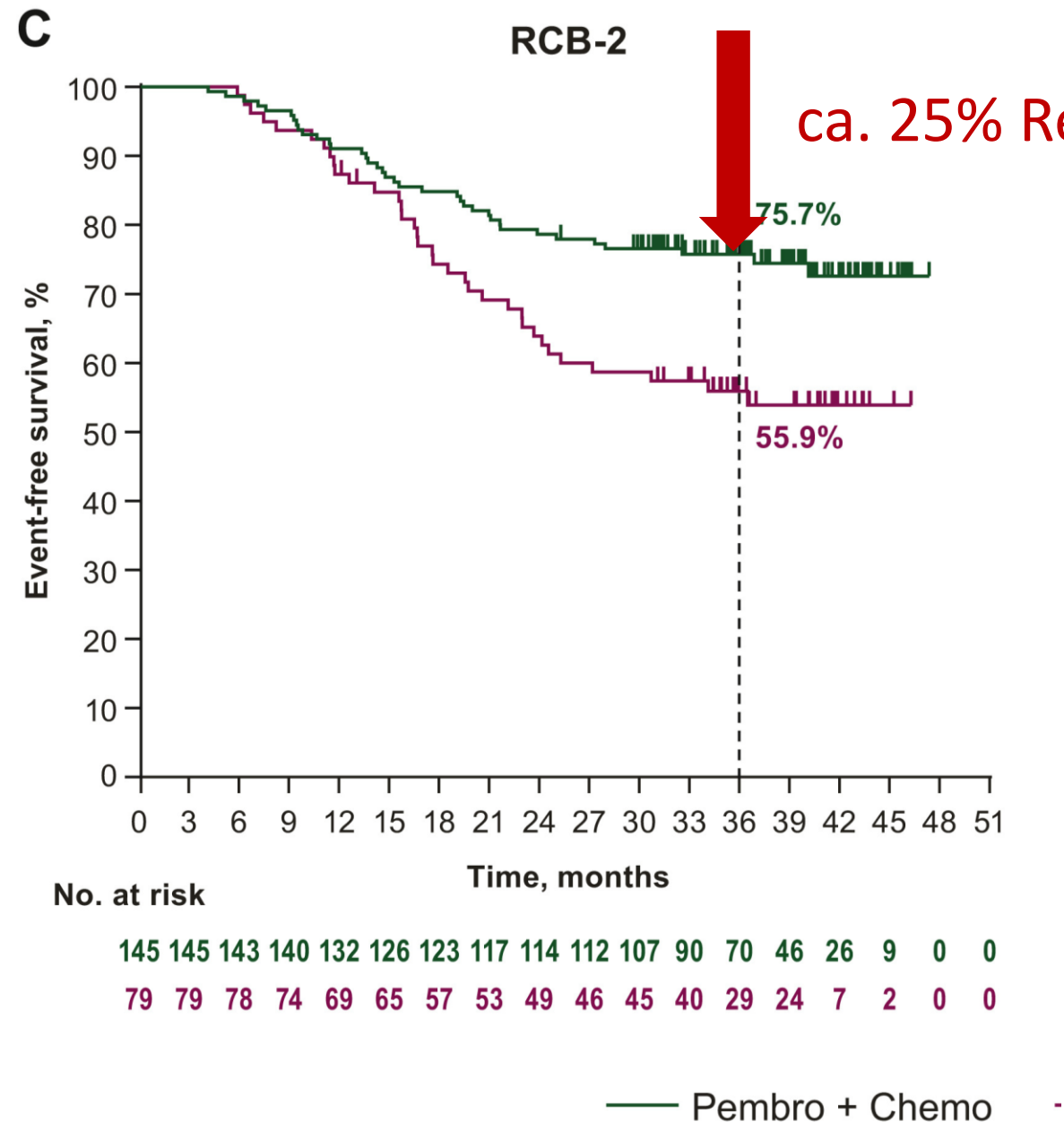


pCR-Patientinnen
Adj. Therapie inkl. adj.
CPI scheint wenig relevant

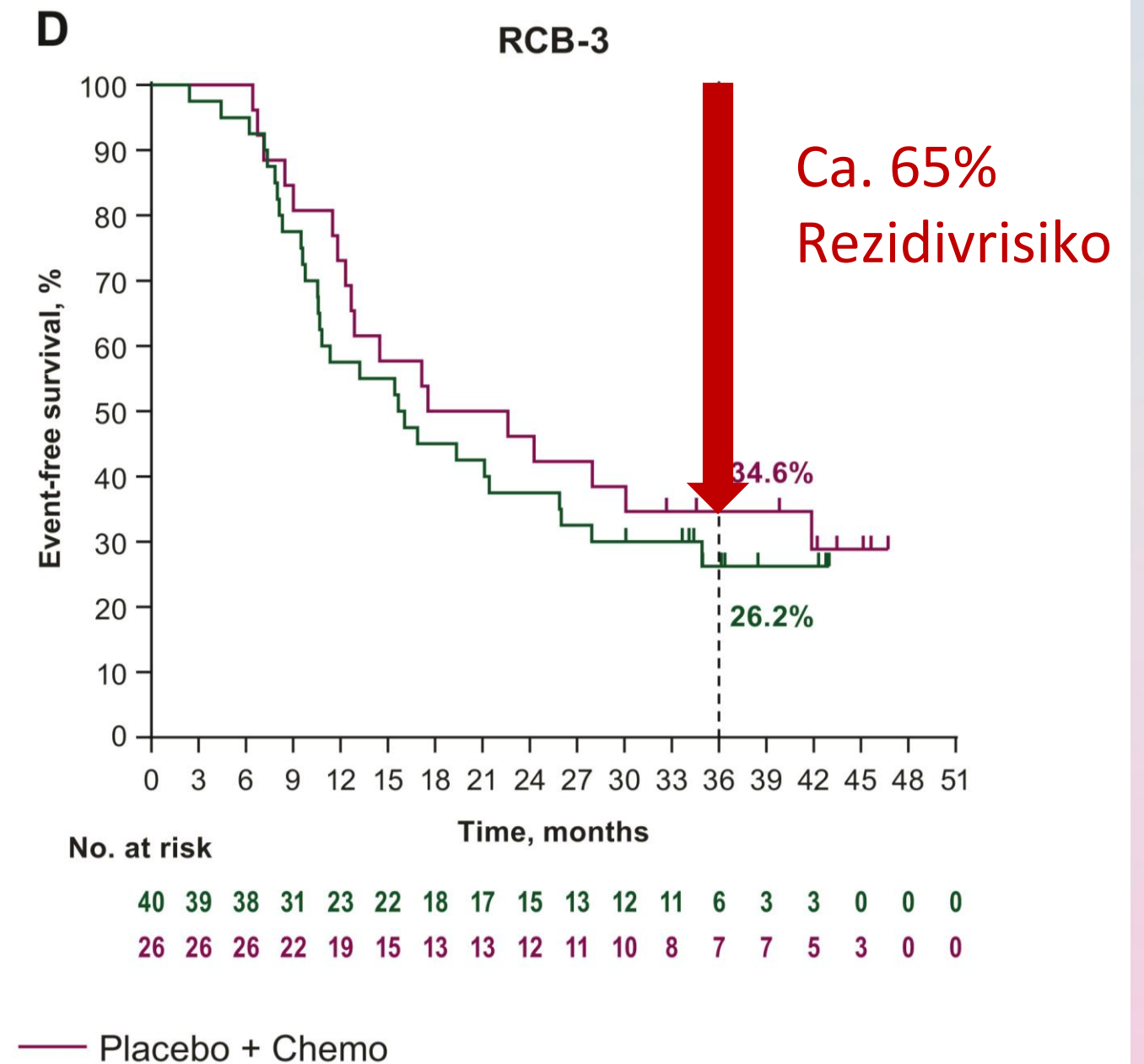


„Near“ pCR-Patientinnen
Adj. CPI allein unklar, aber Profit
von adj. Therapie potentiell möglich

Mögliche Hypothesen von KN522 - Event-free Survival nach RCB



Mittlerer Tumorrest
Adj. CPI und zusätzliche Therapie
wünschenswert



Großer Tumorrest
So hohes Rezidiv Risiko, dass jegliche
Therapie potentiell vorteilhaft
Adj. CPI allein auf keinen Fall ausreichend

➤ Stellenwert des Zeitpunktes der Checkpoint Inhibition und des Chemotherapie Backbones

Stellenwert CPI – neoadj. vs adj.

KEYNOTE-522

IO neoadjuvant

OP

IO adjuvant

Random. Phase III
Placebo-controlled
N=1174

GeparNuevo (G9)

IO neoadjuvant

OP

Random. Phase II
Placebo-controlled
N=174

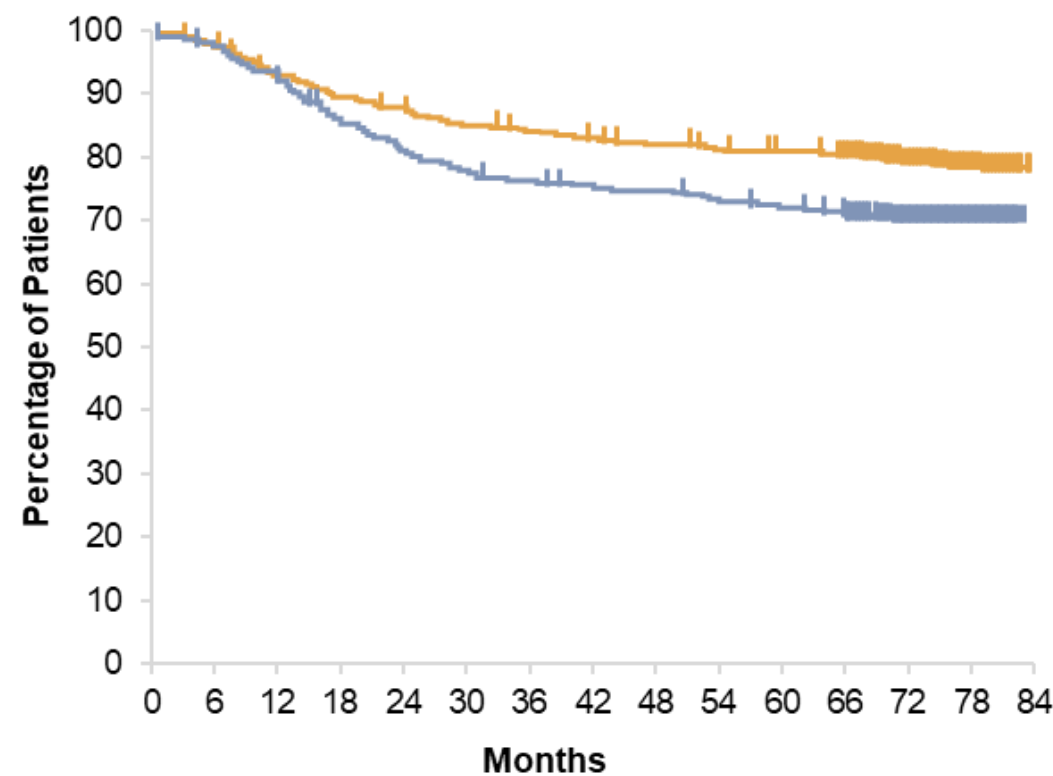
IMpassion030

OP

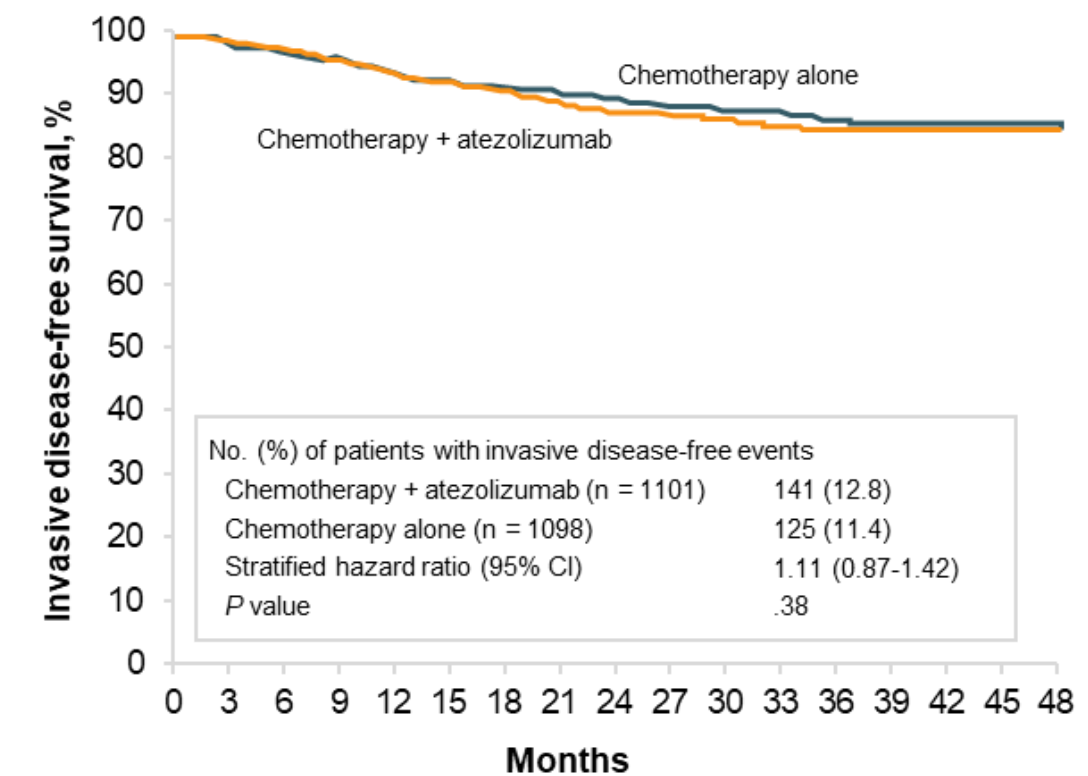
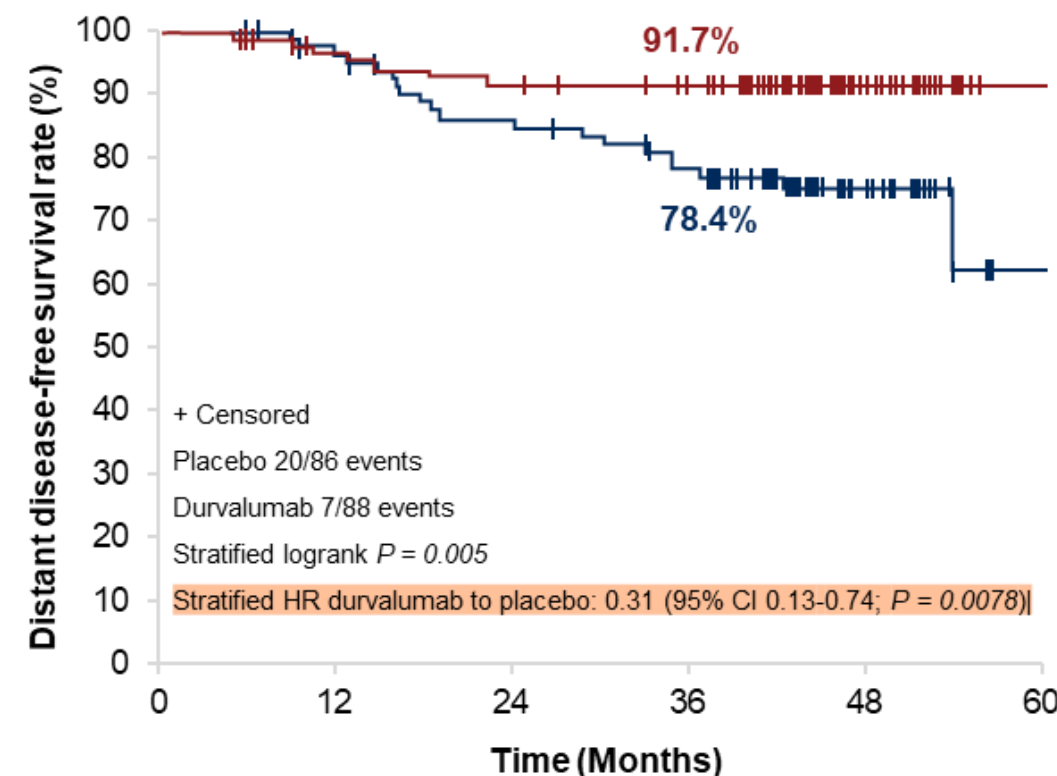
IO adjuvant

Random. Phase II
Placebo-controlled
N=174

EFS



DDFS



Schmid P et al., NEJM 2024; Loibl S et al., Ann Oncol 2022; Ignatiadis M et al. JAMA 2025

A-BRAVE trial

- Adjuvant Avelumab (anti PD-L1) für 1 Jahr bei TNBC
- Primärer Endpunkt DFS

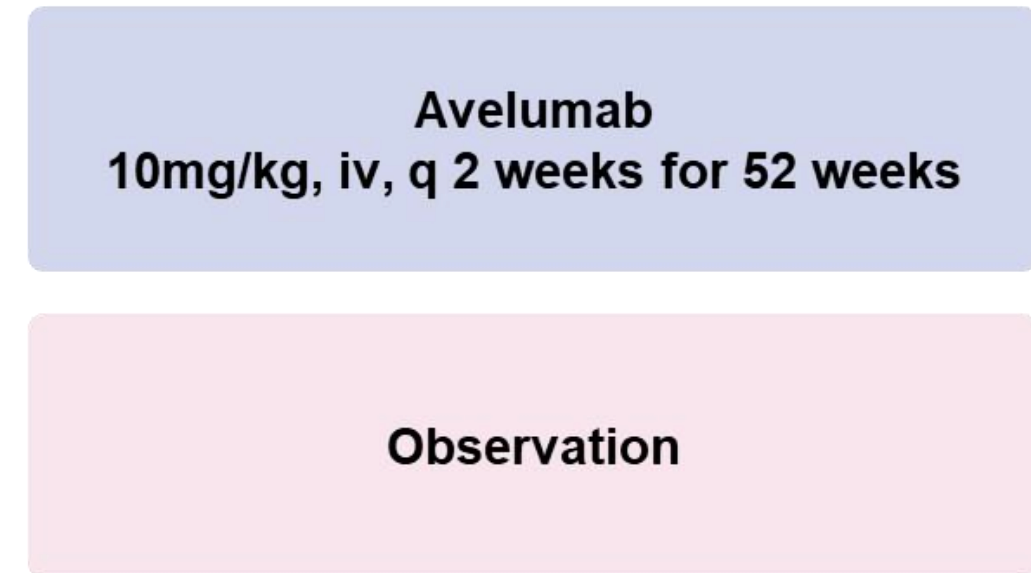


High Risk TNBC patients who completed locoregional and systemic treatment with curative intent

Key eligibility criteria:

- Age ≥ 18 years
- ECOG PS 0-1
- TNBC (ER & PgR $< 10\%$, HER2 0-1+ or 2+ FISH-)^
- Anthracycline and taxane (neo)-adjuvant ChemoRx
- Tissue samples for central PD-L1 assessment
- Randomization < 10 weeks from last chemo or surgery
- **Stratum A (Adjuvant):** pT2N1, pT3-4 N0-3, pN2-3 any T#
- **Stratum B (Post-neoadjuvant):** residual invasive carcinoma in the breast and/or axillary lymph nodes§*

R 1:1
N=477



In case of ER 1-9%, adjuvant HT allowed at discretion of treating physicians. Whenever indicated, radiotherapy allowed concomitantly with avelumab.

^for patients in the neoadjuvant stratum, TN status required in the preoperative and in the post-surgical specimen

#trial initially limited to pN ≥ 2 ; protocol amendment in 10/2017 to include patients with pT2N1 and pT3-4 N0-3 disease stage

§excluding ypT1micN0, ypT1micN0i+, ypT0N0i+

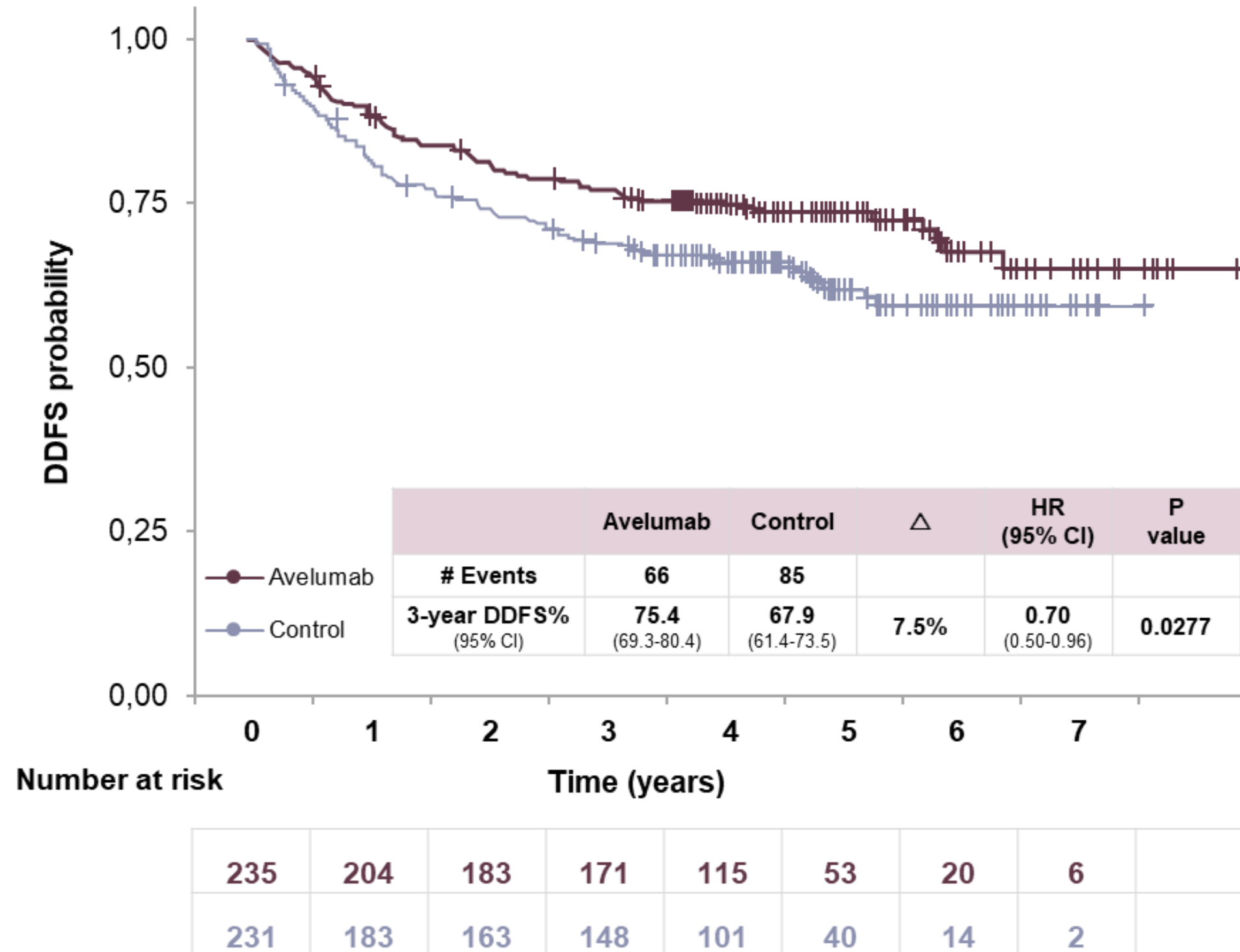
*After amendment on 06/2018, patients in stratum B were allowed to receive additional post-operative chemotherapy and were randomized at completion of treatment.

Randomization balanced for Stratum A and Stratum B.

EUDRACT 2016-000189-45; NCT 02926196

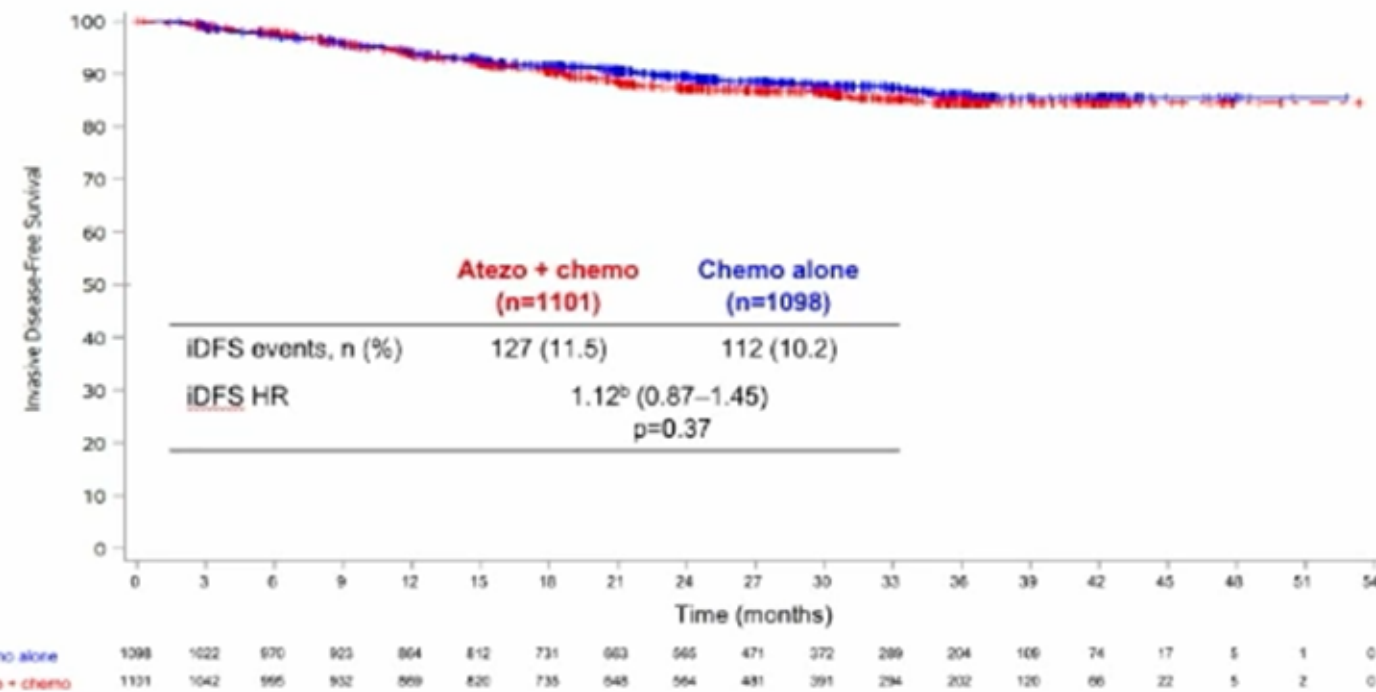
A-BRAVE trial

- Primärer Endpunkt DFS war nicht signifikant
- DDFS und OS nur explorativ aber zumindest interessant
- „Echter“ Effekt?
- Einfluss der NACT?
- Kontakt Immunsystem mit Neoantigenen erforderlich?
- Beobachtungen lassen vermuten, dass für die Wirksamkeit der adj. CPI-Therapie bei Brustkrebs eine „neoadjuvante Phase“ nötig ist



Wieso ist adj. CPI \neq adj. CPI?

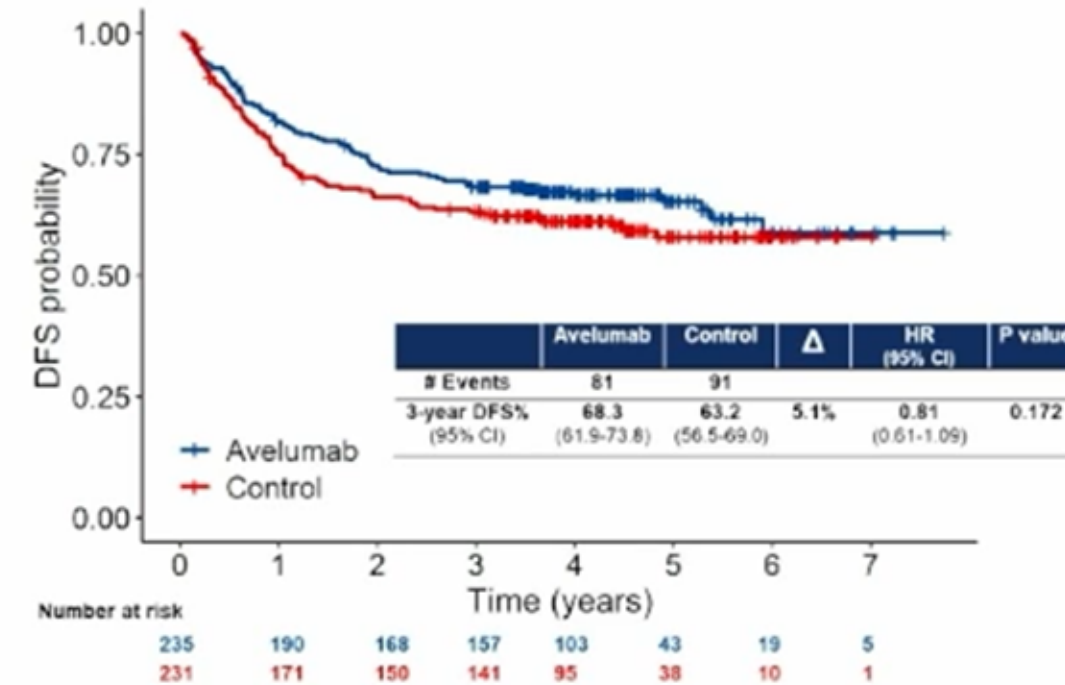
IMpassion030 (iDFS)



?

\neq

A-BRAVE (DFS)



Ignatiadis M SABCS 2023

Conte P ASCO 2024

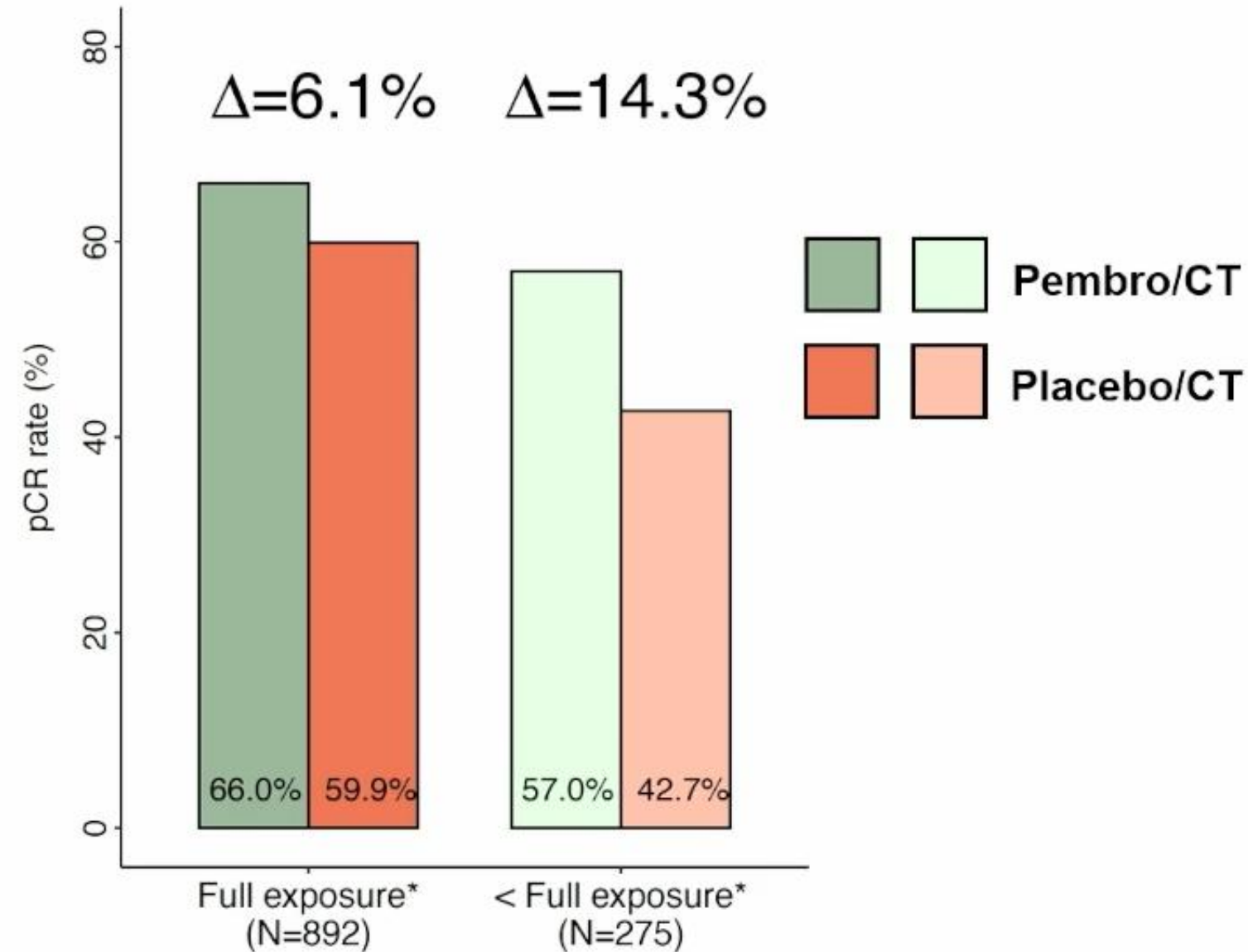
A-BRAVE

83% hatten zuvor NACT und nur 17% primär operiert.
In IMpassion030 waren 100% primär operiert

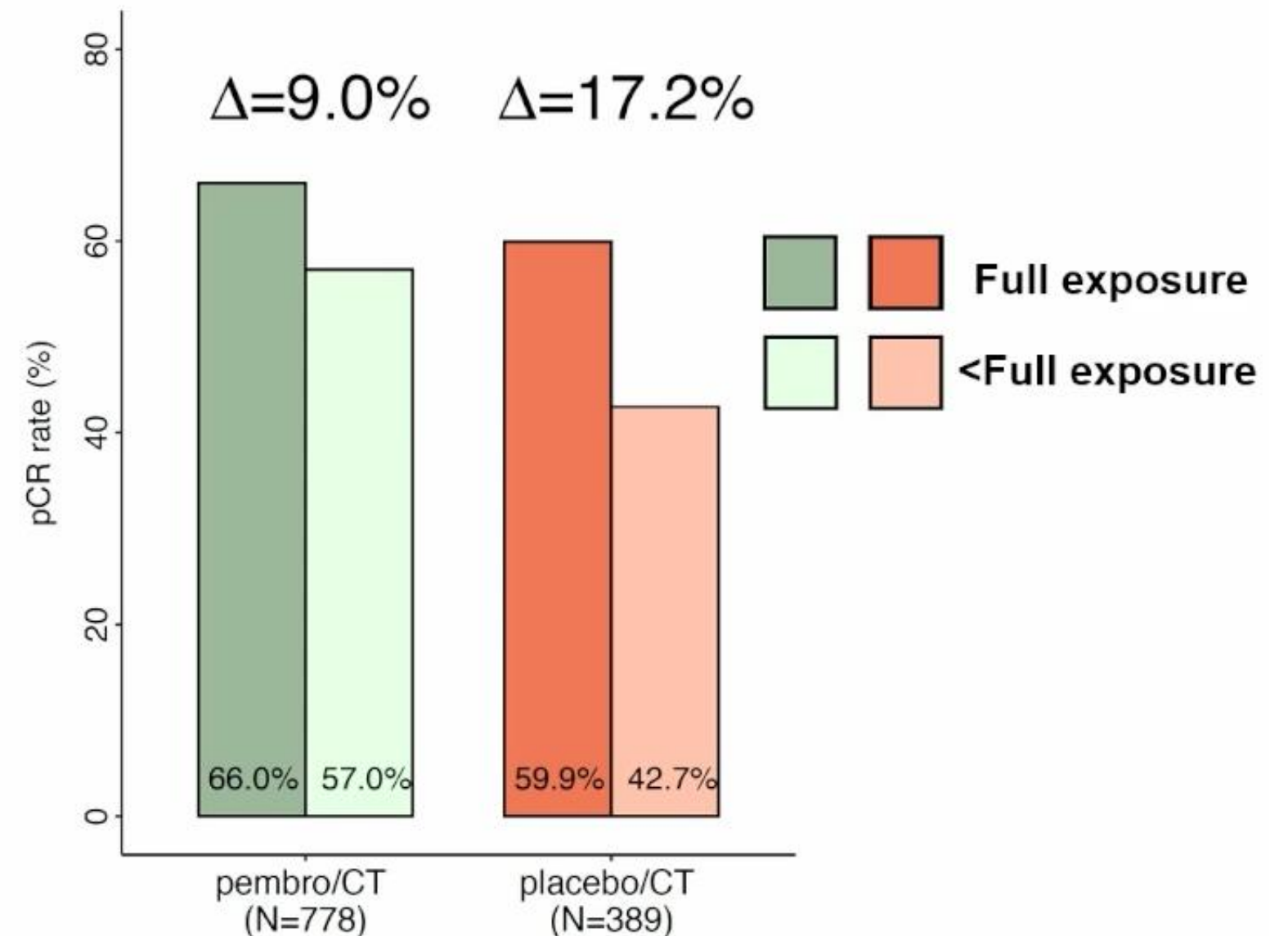
SWOG S1418/BR006 trial results eagerly awaited



Mehr Chemotherapie = geringere pCR-Steigerung durch Pembro



Mit Pembro geringere pCR- „Einbuße“ bei inkompletter Chemotherapie Dosis



Pusztai et al. Ann Oncol 2024

Full chemotherapy exposure = (Paclitaxel Weekly 10-12 doses) and (Carboplatin Weekly 10-12 doses or Carboplatin Q3W 4 doses) and (Doxorubicin Q3W 4 doses or Epirubicin Q3W 4 doses) and (Cyclophosphamide Q3W 4 doses); regardless of exposure to pembrolizumab.

This presentation is the intellectual property of the presenter. Contact them at bianchini.giampaolo@hsr.it for permission to reprint and/or distribute.

24C0110

Zusammenfassung

- **Hinzunahme von Pembrolizumab zur NACT analog KN522 verbessert das Gesamtüberleben bei TNBC (mit \geq cT2 oder cN+) um knapp 5% nach 5 Jahren im gesamten Kollektiv**
- **Aber unter den non-pCR Patientinnen erleben 37% ein Rezidiv und 28% versterben innerhalb 5 Jahren!**
- **Das Rückfallrisiko steigt mit steigendem Tumorrest und beträgt 65% für Pat mit RCB III nach 5 Jahren**
- **Eine rein adj. CPI-Therapie i.R. adj. Chemotherapie bringt vermutlich keinen Vorteil (IMpassion030)**
- **Es gibt Hinweise, dass sie vorteilhaft ist, wenn zuvor eine NACT ohne CPI gegeben wurde (A-BRAVE)**
- **Dosisdichte Therapie und Capecitabin könnten einen Einfluss auf Prognose zu haben auch in Anwesenheit eines CPI**
- **Bei non-pCR Pembrolizumab Monotherapie fortzusetzen entspricht den Empfehlungen und der KN522, aber es zeigen sich Argumente, dass dies nicht die optimale Vorgehensweise ist**

Pembrolizumab, Capecitabin, Olaparib, ADC – Wann, was und mit wem?

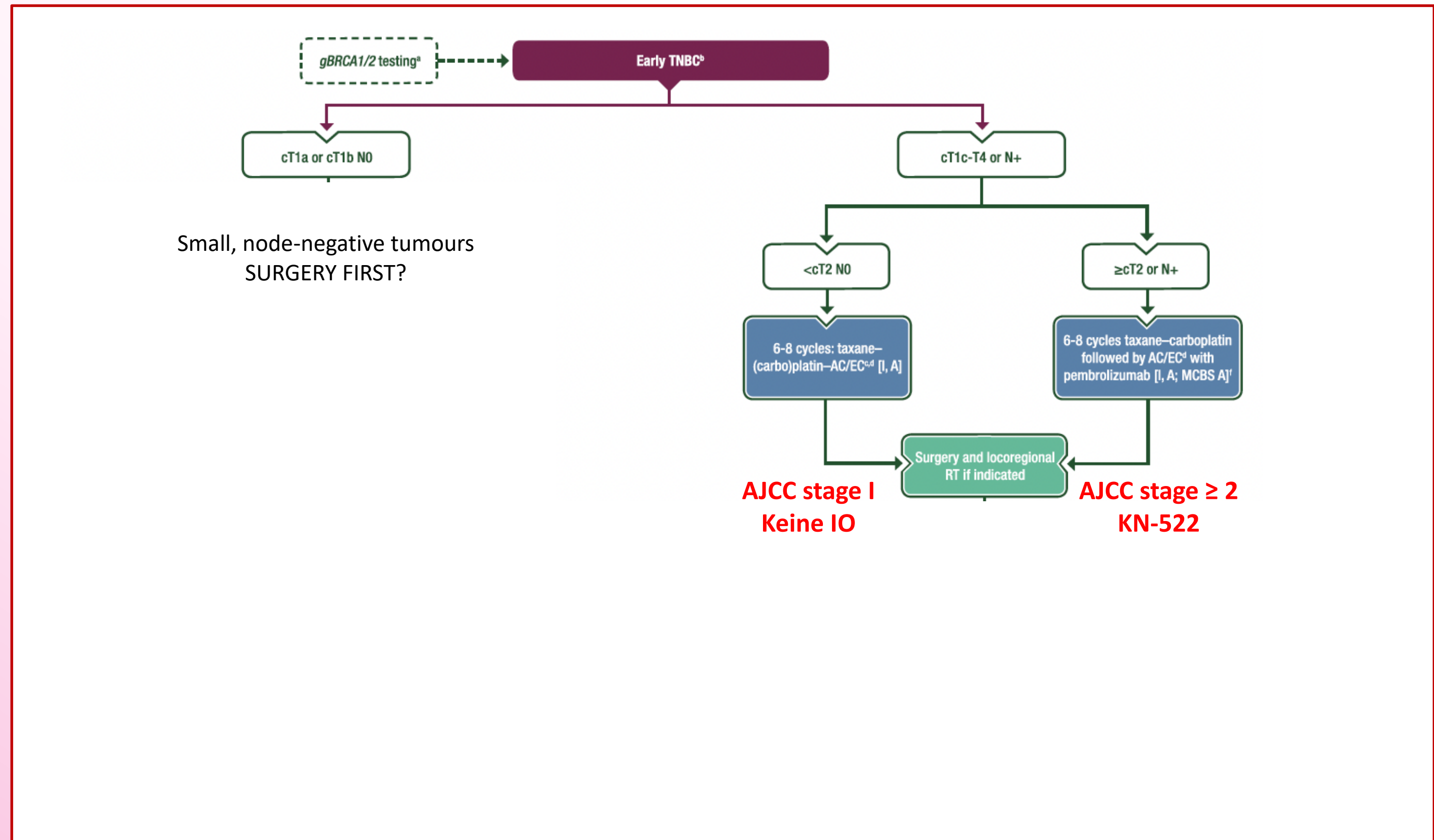
- Aktuelle Standardtherapie
- Zielgerichtete Therapien kombinieren – Neues zum TNBC vom ASCO
- Studienangebote



Prof. Dr. med. Frederik Marmé

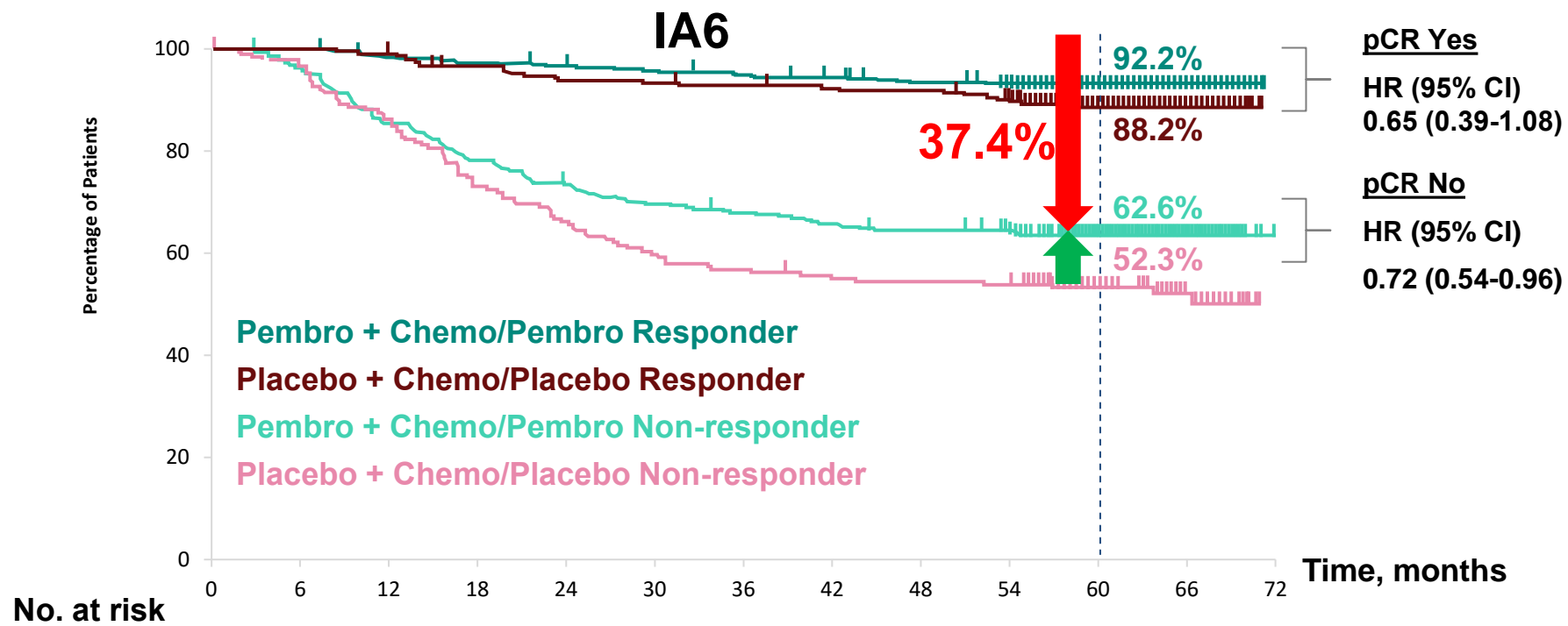
Leitung der gynäko-onkologischen Studienzentrale,
Universitätsklinikum Mannheim

Post-neoadjuvante Therapie nach Leitlinien

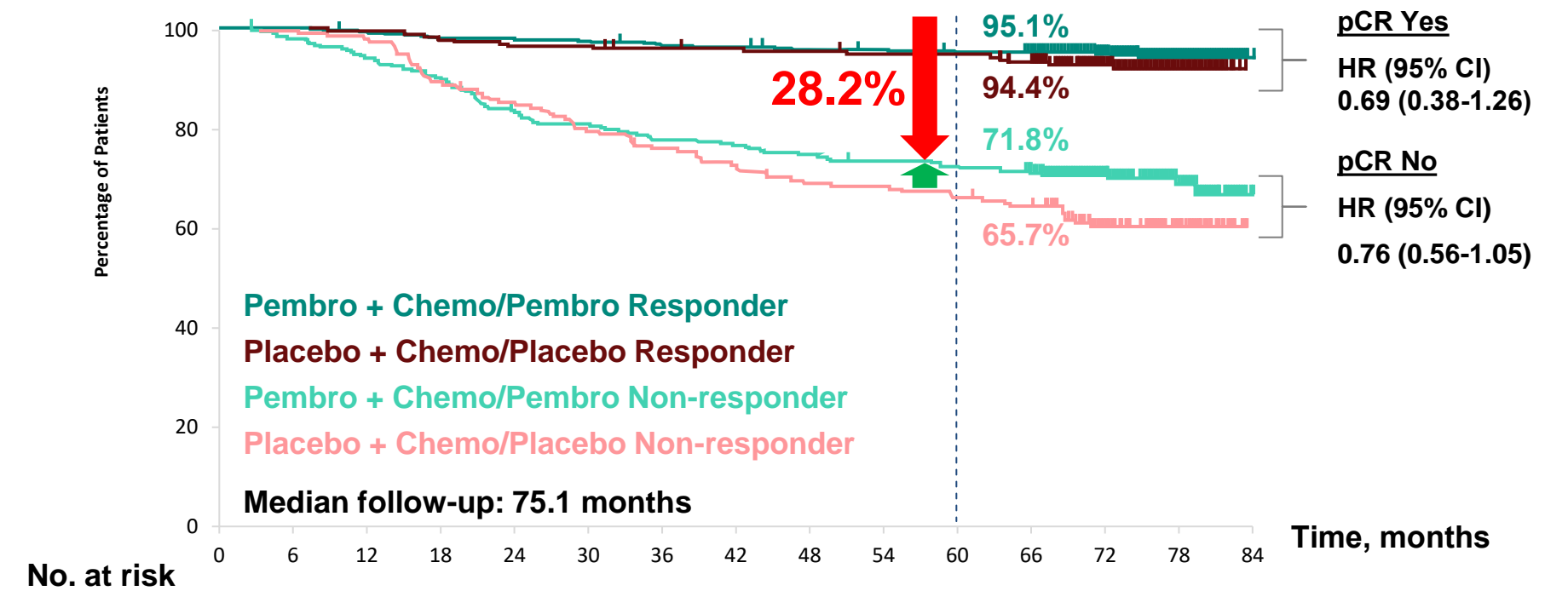


Prognosis in non-pCR Patients Receiving NACT + IO in KN-522

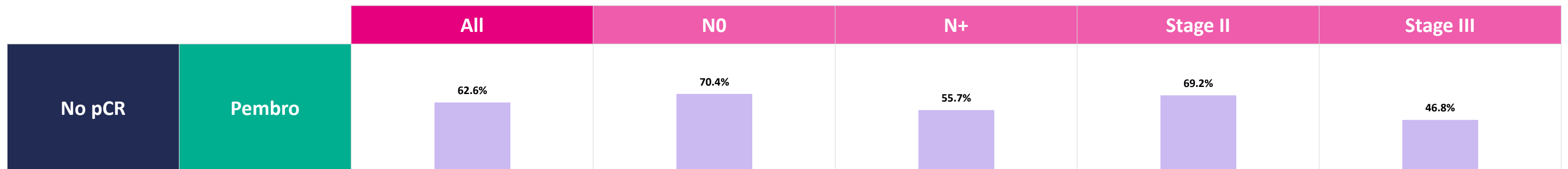
Event-free Survival



Overall Survival



Continued unmet medical need in non-pCR TNBC after KN-522!



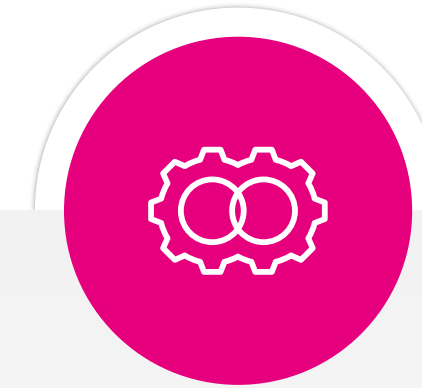
Offene Fragen:



Rolle der
Immuntherapie im post-
neoadjuvanten &
adjuvanten Setting



Definition TNBC:
cut-off für
ER-Expression?

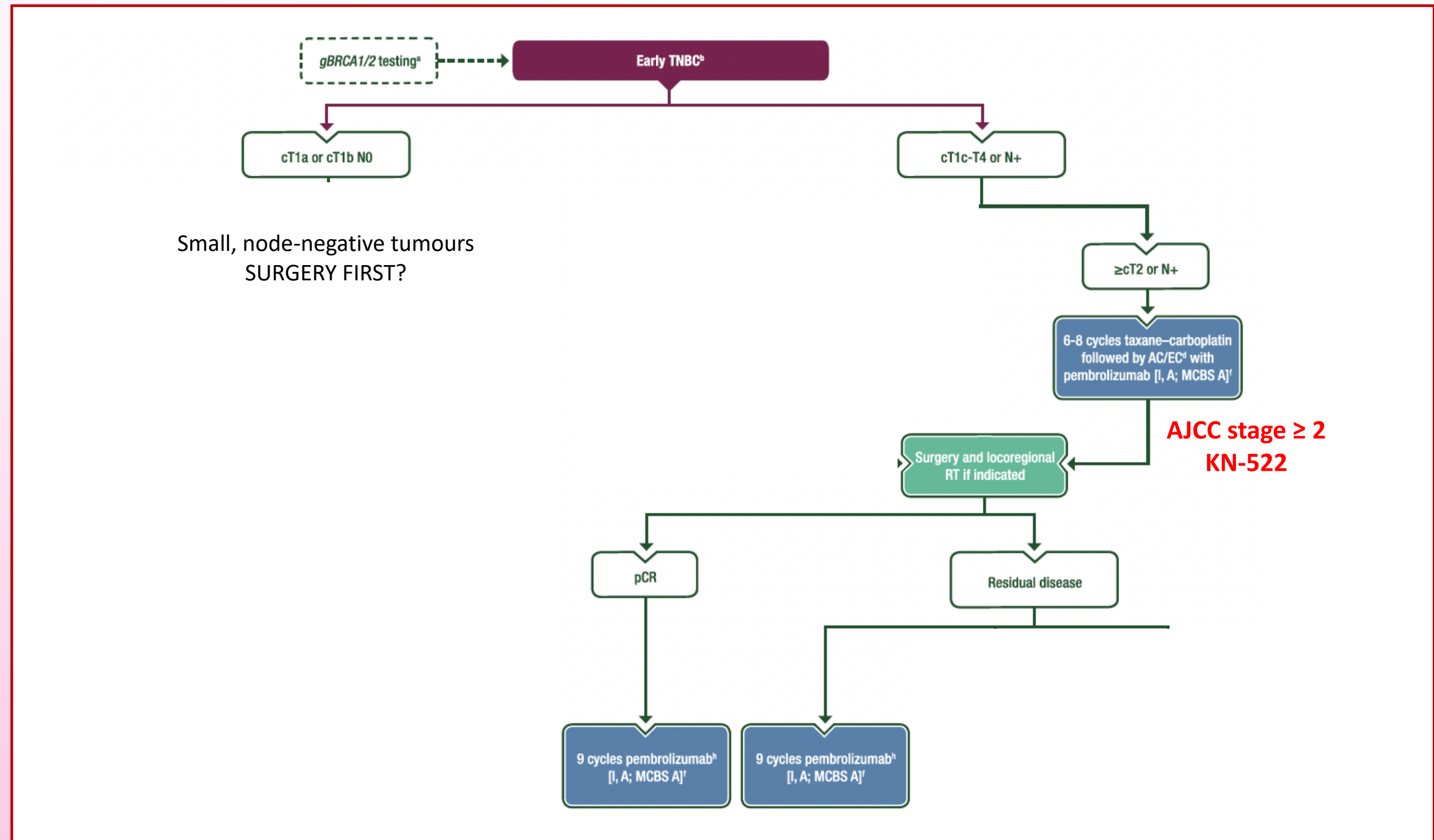


Kombination von
Pembrolizumab mit
Capecitabin, Olaparib
und alternativen
Therapien

Standardtherapie

- Die biologische Rationale spricht sehr für die neoadjuvante Immuntherapie
- Wie wichtig die adjuvante Therapie bei pCR oder non-pCR ist bleibt offen
- Auch Patientinnen ohne pCR profitieren von Pembrolizumab
- A-Brave liefert erstes Signal, dass in Subgruppen auch eine rein adjuvante Immuntherapie (nach neoadjuvanter CHT) von Nutzen sein könnte
- **Die adjuvante Therapie mit 9x Pembrolizumab unabhängig von der pCR ist Standard analog KN-522**
- Nicht durch prospektive Evidenz zu beantworten ist die Frage, ob ein Wechsel auf eine andere wirksame Substanz oder die Kombination evtl. besser ist als die alleinige Fortsetzung der Therapie mit Pembrolizumab adjuvant.

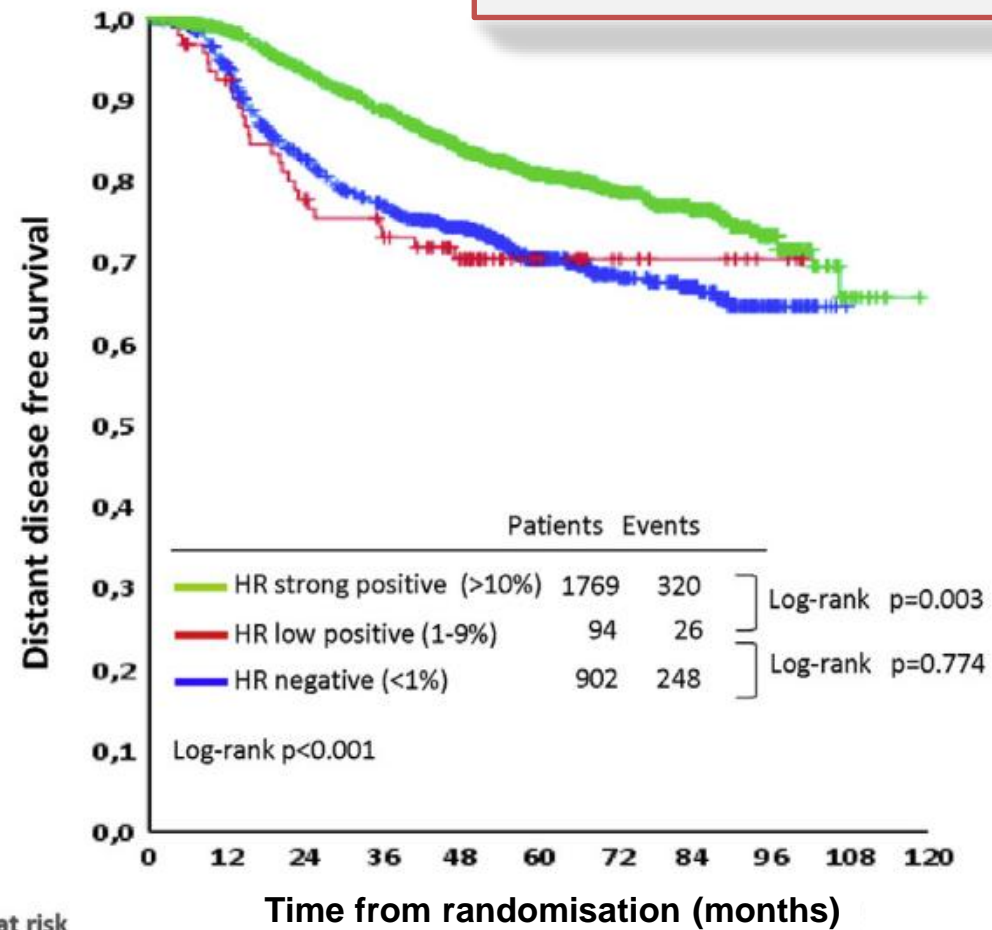
Post-neoadjuvante Therapie nach Leitlinien



TNBC – which is the cut-off for HR Expression ?

TNBCs also include tumours with low ER and PR expressions that are HER2 negative

GBG neoadjuvant study cohort¹



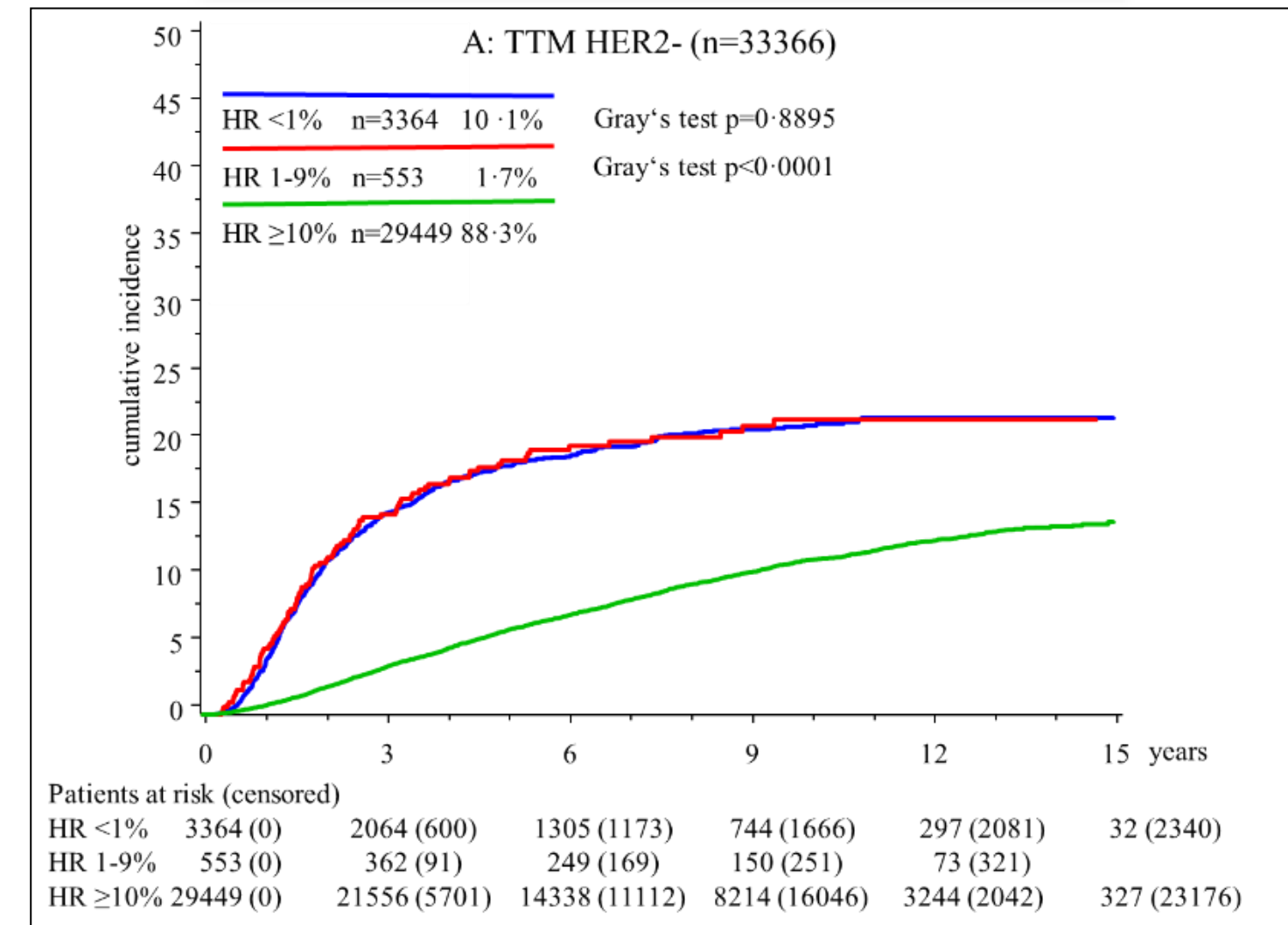
Patients at risk

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
HR strong positive	1769	1634	1479	1339	1108	740	392	275	97	12	
HR negative	902	811	684	608	507	295	155	102	32		
HR low positive	94	83	68	62	46	23	12	9	5		



	All	HR strong +ve (≥10%)	HR low +ve (1-9%)	HR -ve (<1%)
No pCR	2252	1602	68	582
ypT0 ypN0	513	167	26	320

Munich Cancer Registry cohort²



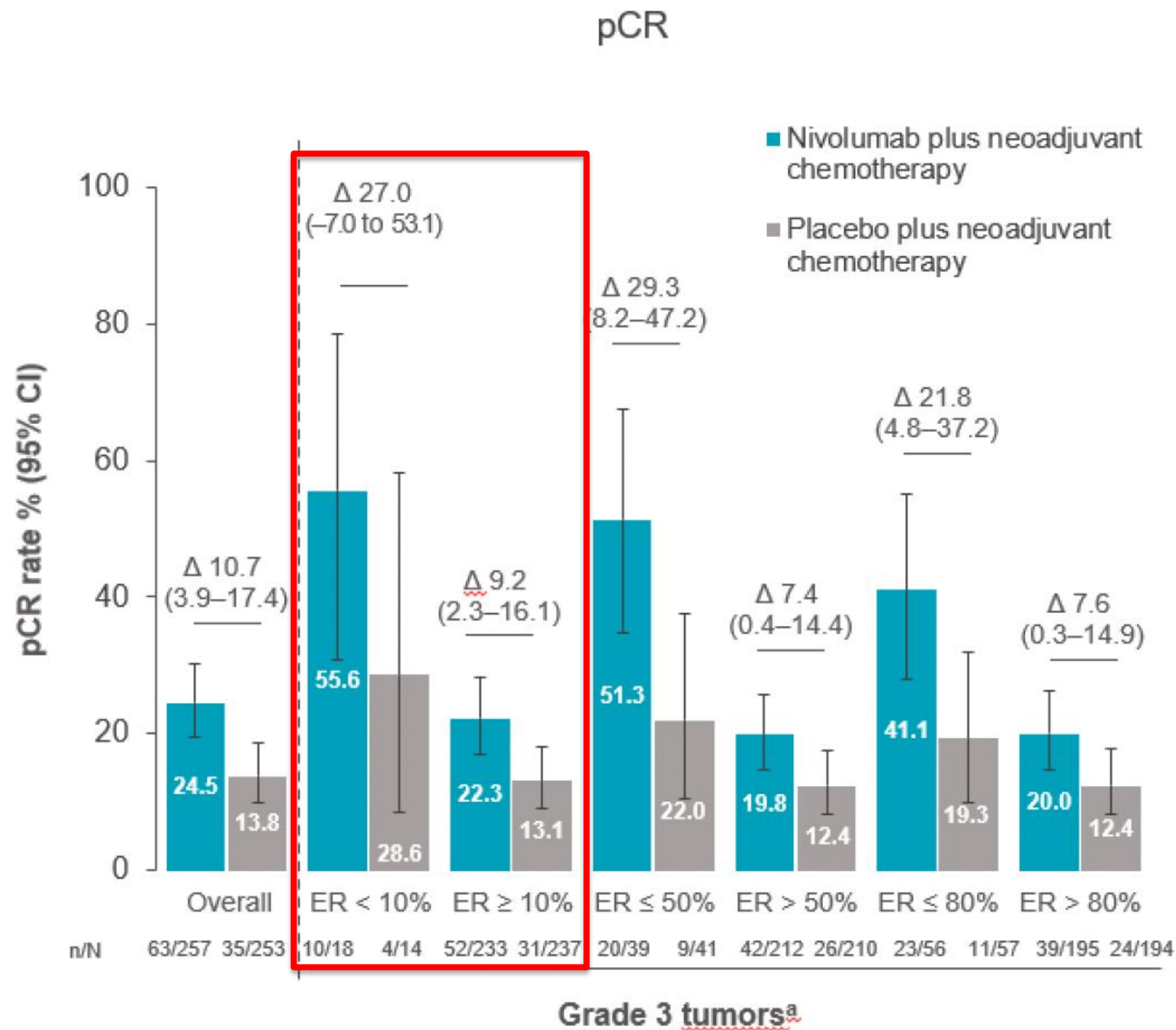
ER=oestrogen receptor; GBG=German Breast Group; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; HR=hormone receptor; pCR=pathological complete response; PR=progesterone receptor; TTM=time to metastasis; TNBC=triple-negative breast cancer.

1. Villegas SL, et al. *Eur J Cancer* 2021;148:159–170. 2. Schrodi S, et al. *Ann Oncol.* 2021;

Höhere pCR mit NACT + IO bei high-risk HR+ (ER-low) EBC

CheckMate 7FL

KEYNOTE-756



	Pembrolizumab– Chemotherapy no. of patients with response/no. of patients (%)	Placebo– Chemotherapy no. of patients with response/no. of patients (%)	Difference in Pathological Complete Response (95% CI) percentage points
Overall	154/635 (24.3)	100/643 (15.6)	8.5 (4.2 to 12.8)
PD-L1 CPS/ER positivity			
CPS ≥1, ER positivity <10	19/33 (57.6)	13/39 (33.3)	24.2 (1.0 to 45.1)
CPS ≥1, ER positivity ≥10	124/449 (27.6)	83/450 (18.4)	9.2 (3.7 to 14.6)
CPS <1, ER positivity ≥10	11/152 (7.2)	4/150 (2.7)	4.6 (-0.4 to 10.2)

Weitere Optionen bei non-pCR & TNBC?

Capecitabin

CREATE-X: Post-neoadjuvant Capecitabine in HER2- BC

1250mg BD d1-14 q3w 6-8 cycles (8 cycles in 64%)



East Asian patients with residual HER2- breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and surgery



Capecitabine dose:

- 1250 mg/m² PO BID D1 to 14
- 6-8 cycles (21 days)



No IO or Platinum was given with neoadjuvant chemotherapy

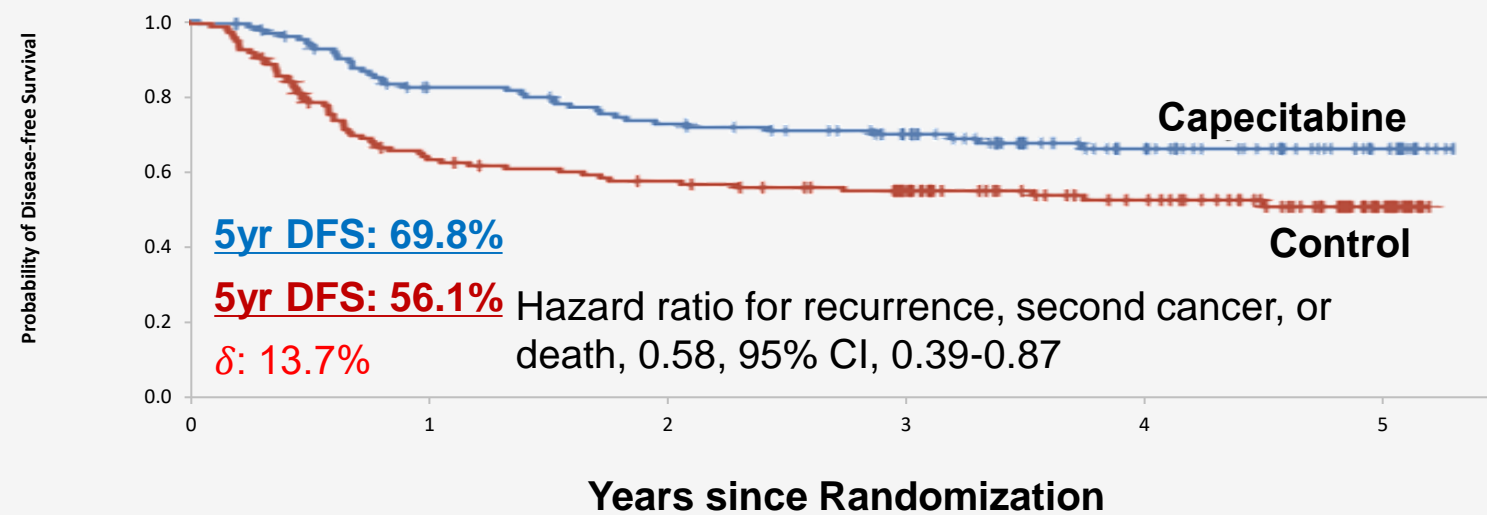


Primary Endpoint: DFS in ITT

Secondary Endpoint: OS

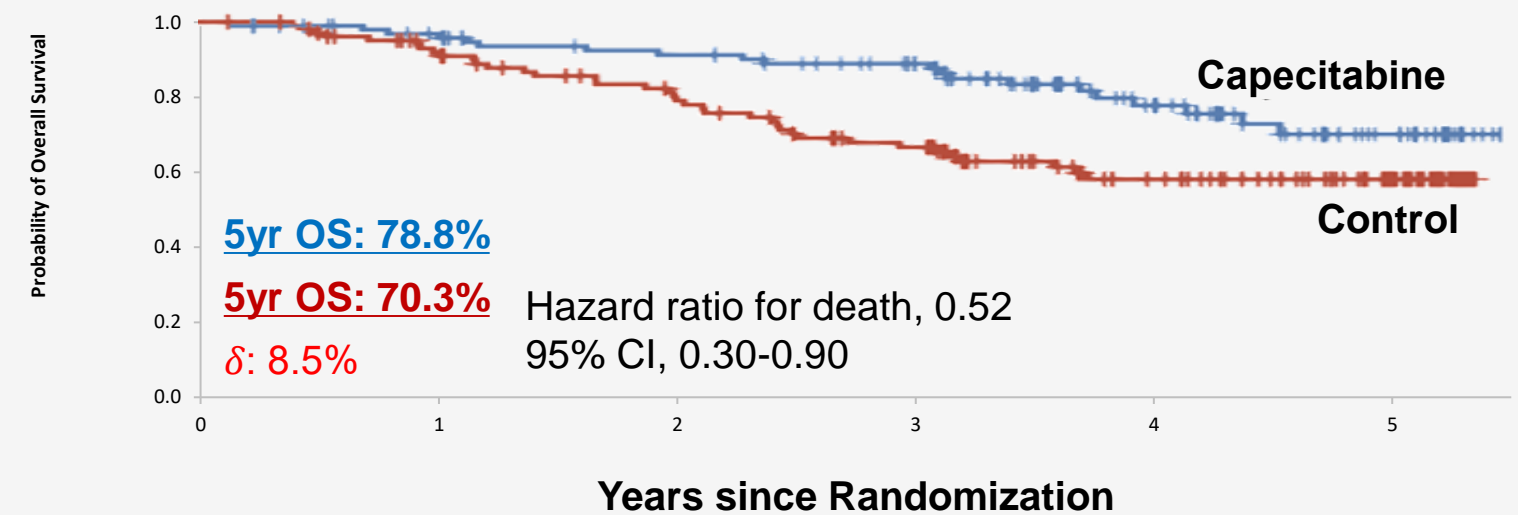
Prespecified Subgroup: Triple-Negative Disease

Disease-free Survival among Patients with Triple-Negative Disease



No. at Risk						
	0	1	2	3	4	5
Capecitabine	139	109	96	76	42	11
Control	147	95	84	69	47	6

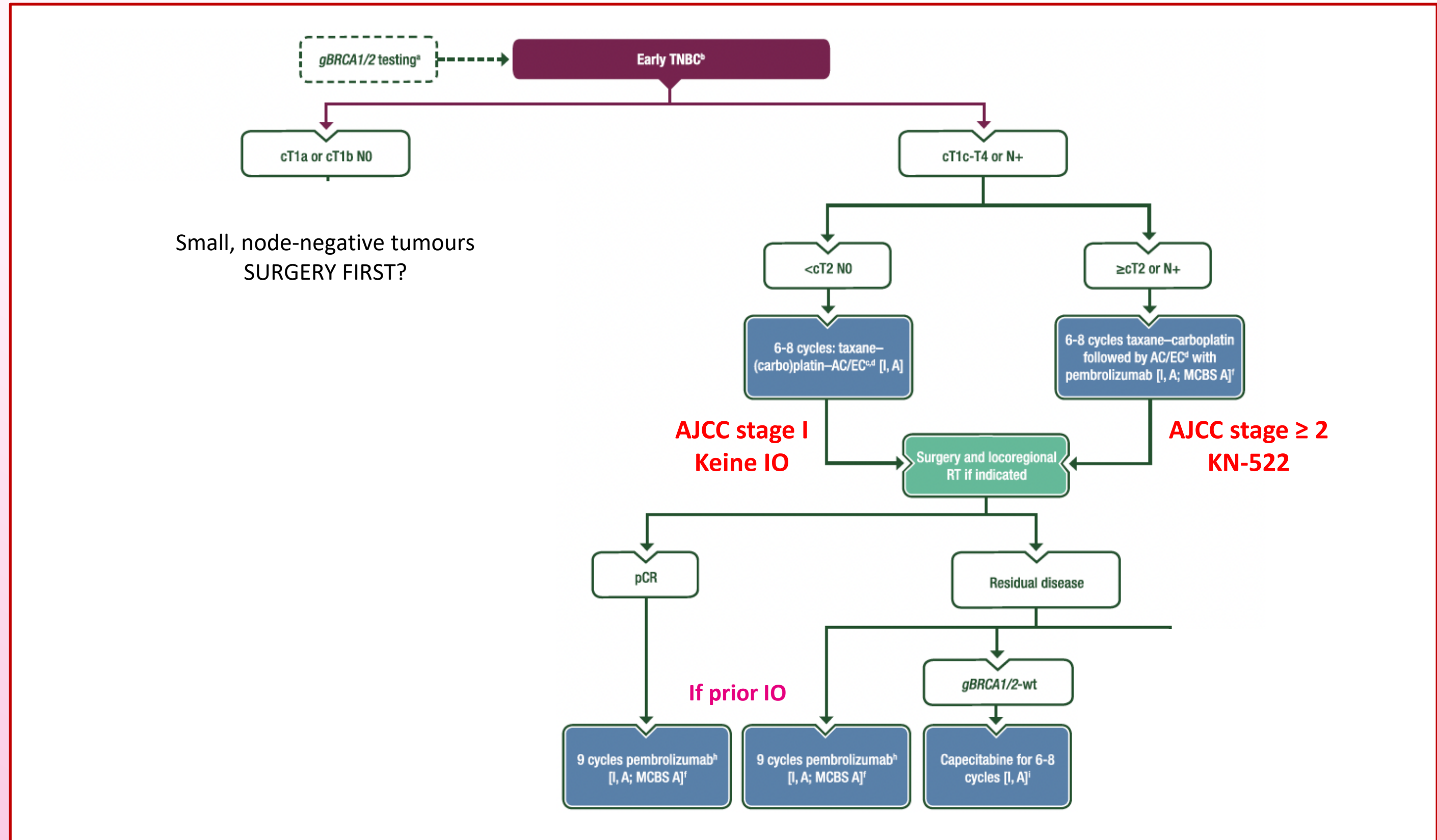
Overall Survival among Patients with Triple-Negative Disease



No. at Risk						
	0	1	2	3	4	5
Capecitabine	139	124	116	91	50	11
Control	147	125	108	82	52	9

TNBC subgroup showed pronounced clinical benefit with adjuvant capecitabine vs observation

Post-neoadjuvante Therapie nach Leitlinien

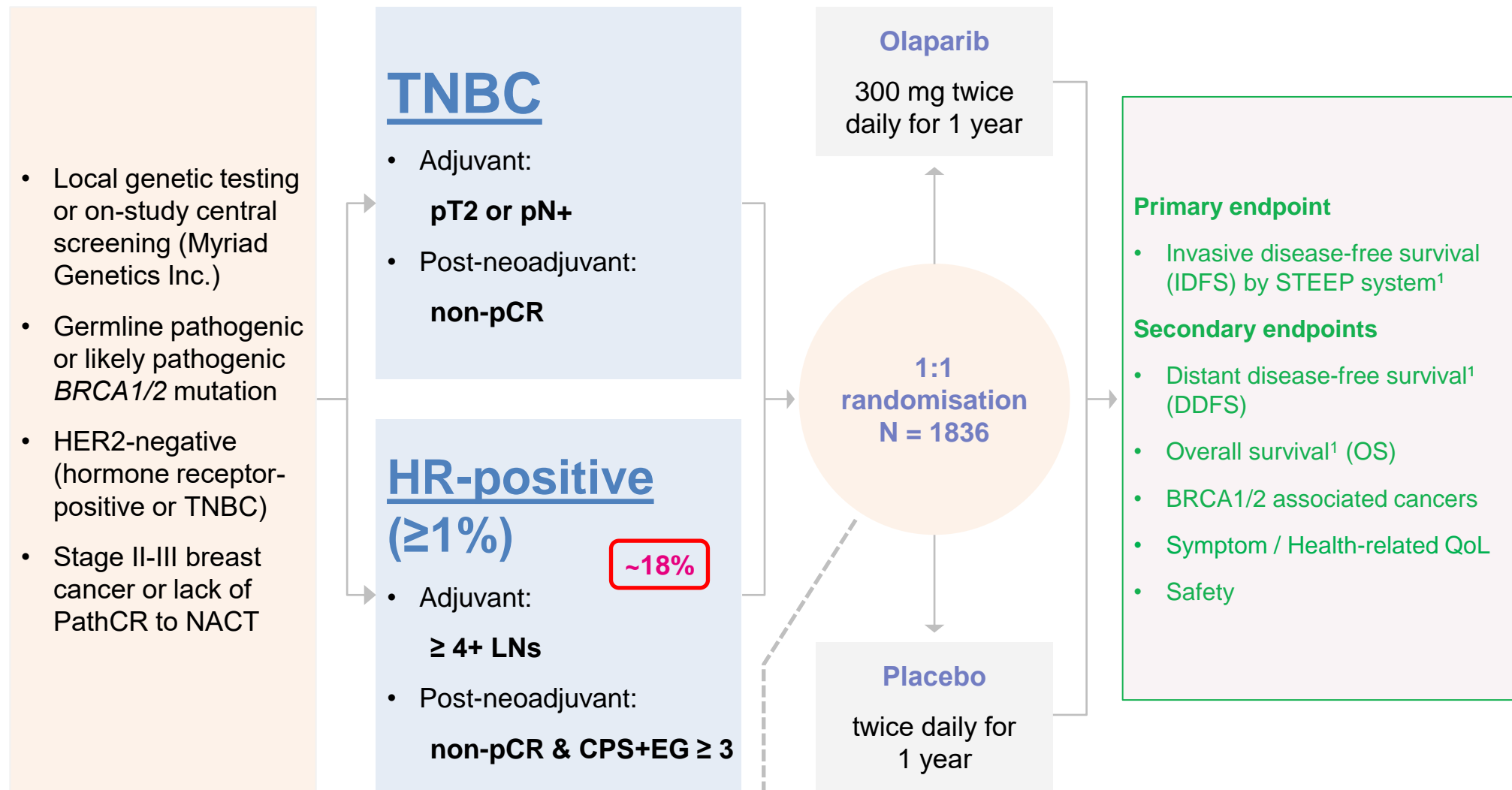


Weitere Optionen bei non-pCR & TNBC?

Olaparib

OLYMPIA Trial Design & IDFS Analysis

OLYMPIA: TRIAL SCHEMA



Hormone receptor-positive defined as ER and/or PgR positive (IHC staining ≥ 1%)

Triple negative defined as ER and PgR negative (IHC staining <1%)

Hudis CA, J Clin Oncol 2007

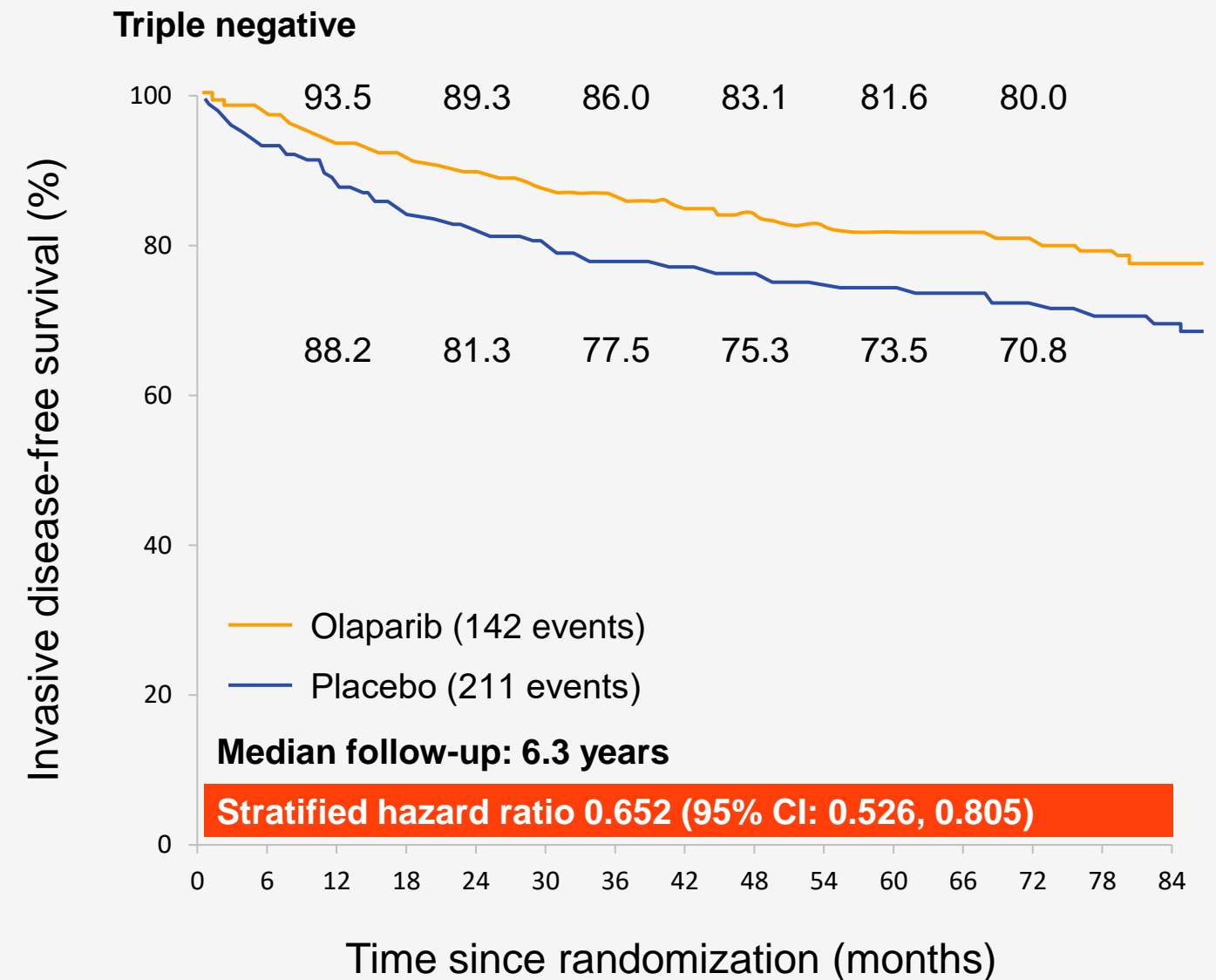
Stratification factors

- Hormone receptor-positive vs. TNBC
- Neoadjuvant vs. adjuvant
- Prior platinum-based chemotherapy (yes vs. no)

Concurrent adjuvant therapy

- Endocrine therapy
- Bisphosphonates
- No 2nd adjuvant chemotherapy

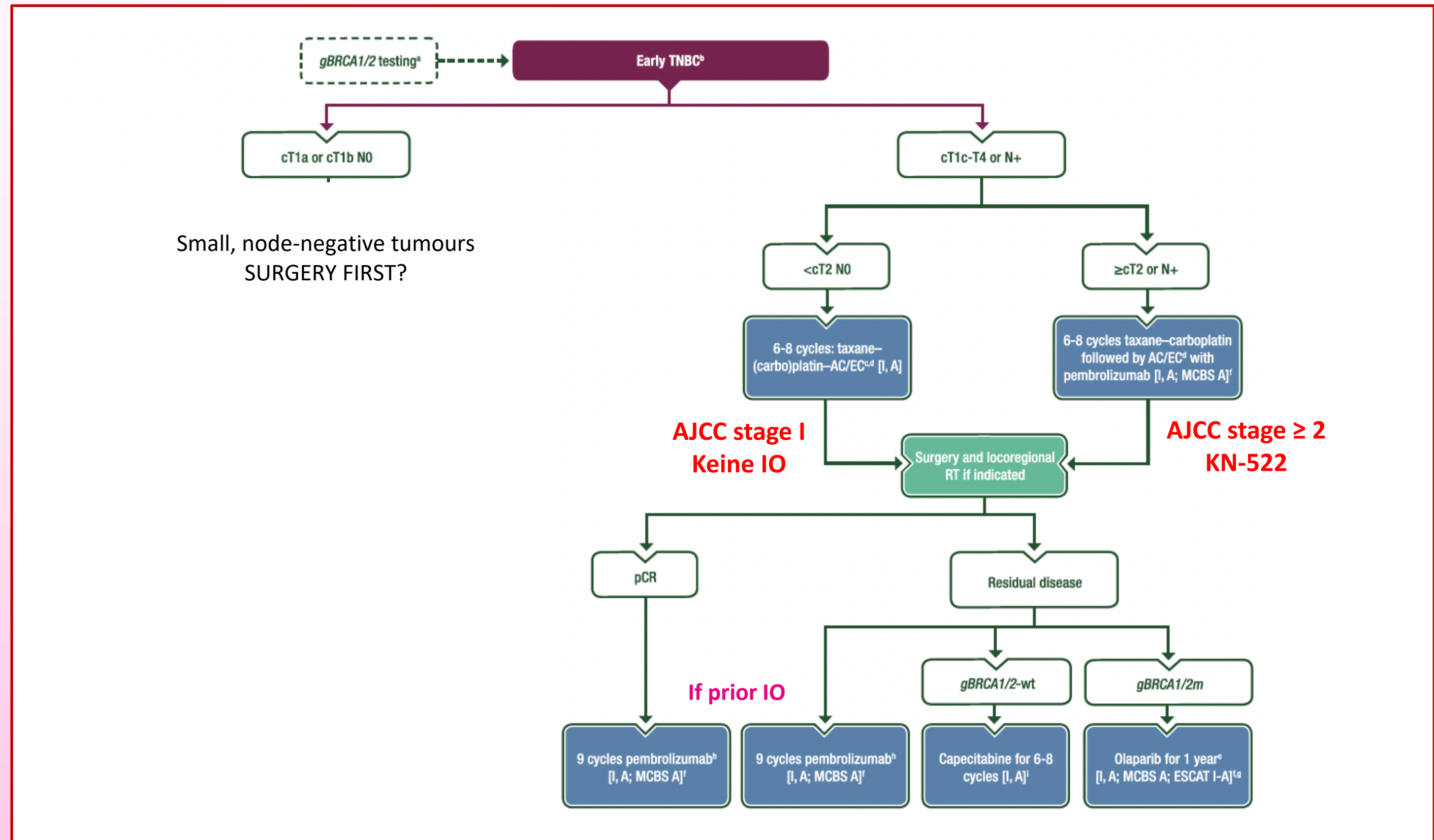
Analysis of IDFS by HR status



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Olaparib		751	636	579	544	514	463	306	178							
Placebo		758	632	565	519	489	430	282	162							

Garber JE, SABCS 2024

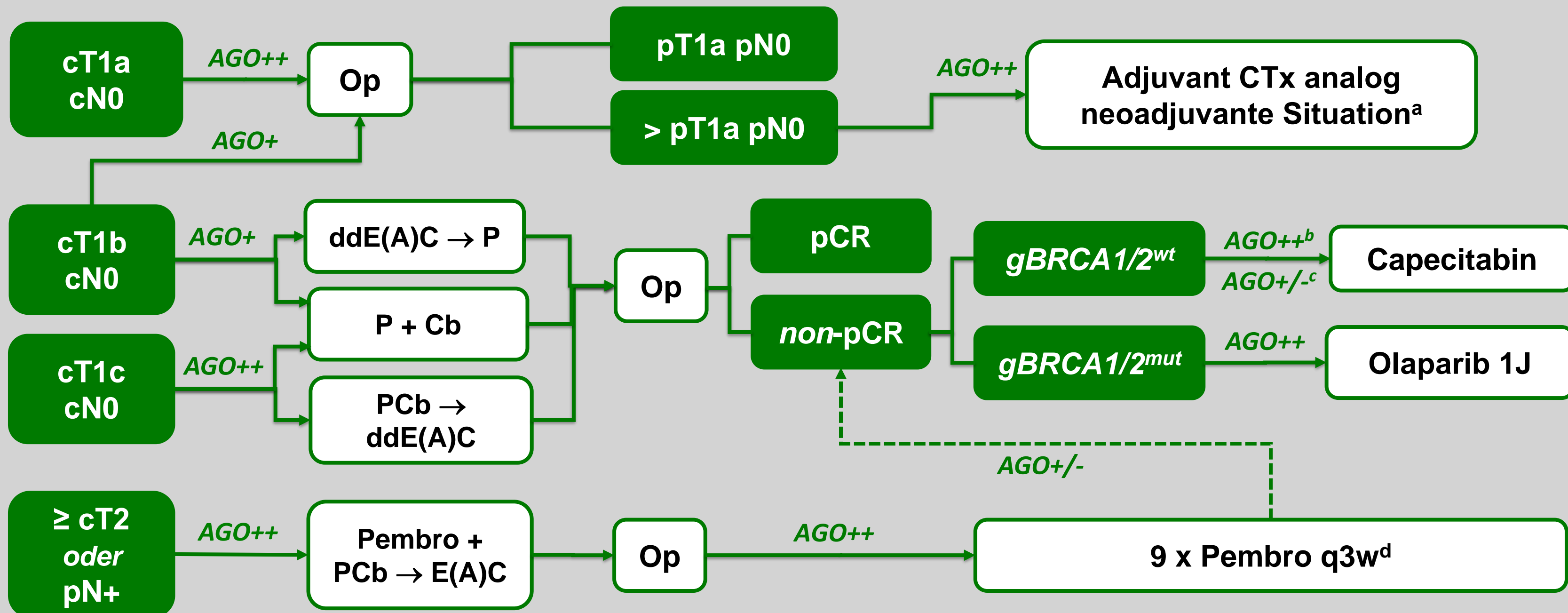
Post-neoadjuvante Therapie nach Leitlinien



Therapie beim frühen triple-negativen Mammakarzinom

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2025.1D



www.ago-online.de

A, Doxorubicin; C, Cyclophosphamid; Cb, Carboplatin; CTx, Chemotherapie; dd, dosisdicht (alle 2 Wochen); E, Epirubicin; *gBRCA1/2^{mut}*, Keimbahn *BRCA1/2* Mutation; *gBRCA1/2^{wt}*, Keimbahn *BRCA1/2* Wildtyp; J, Jahr; Op, Operation; P, Paclitaxel; pCR, pathologische Komplettremission; Pembro, Pembrolizumab; q3w, alle 3 Wochen; ^asofern postoperativ keine Änderung in Prognosefaktoren; ^bnach A/T-haltiger Chemotherapie; ^cnach Chemotherapie mit Platin ± Pembrolizumab; ^dsofern Pembrolizumab neoadjuvant begonnen wurde.



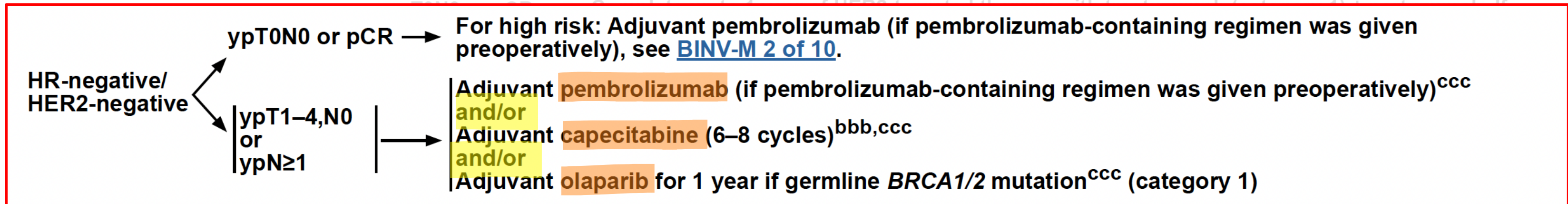
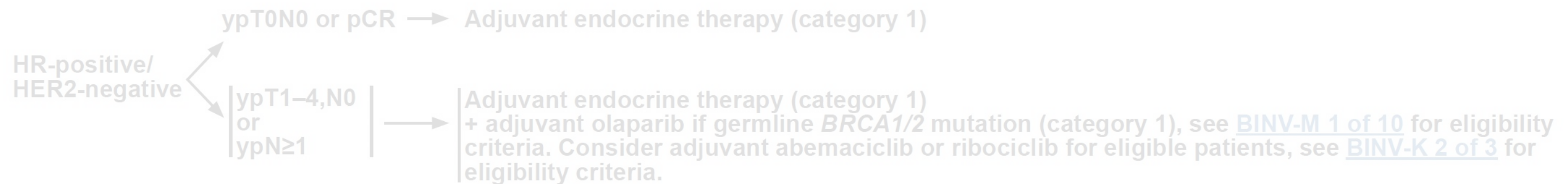
NCCN Guidelines Version 1.2025 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

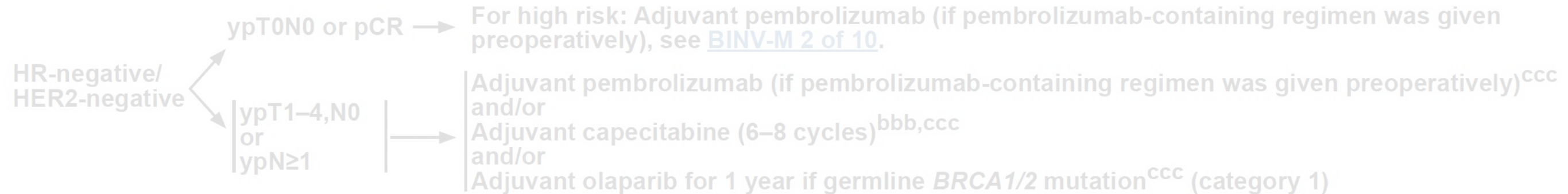
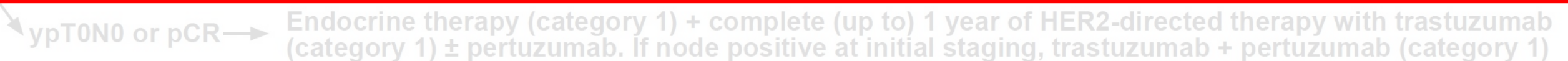
ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY AFTER PREOPERATIVE SYSTEMIC THERAPY^{jj}

RESPONSE/PATHOLOGIC STAGE
AFTER PREOPERATIVE THERAPY

ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY^{t,ff,gg,jj}



[Follow-Up \(BINV-17\)](#)

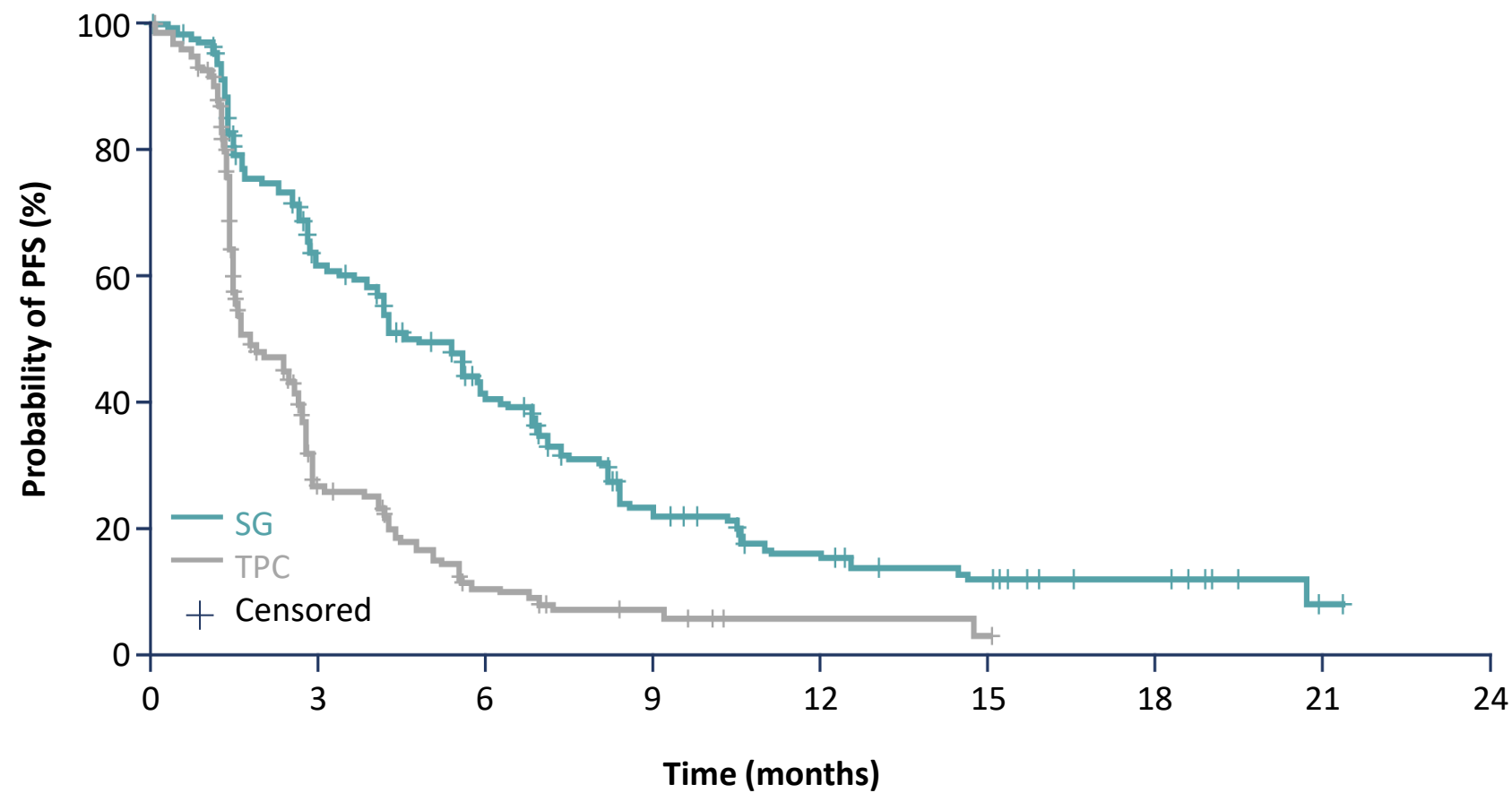


Weitere Optionen bei non-pCR & TNBC?

Was bringt die Zukunft?

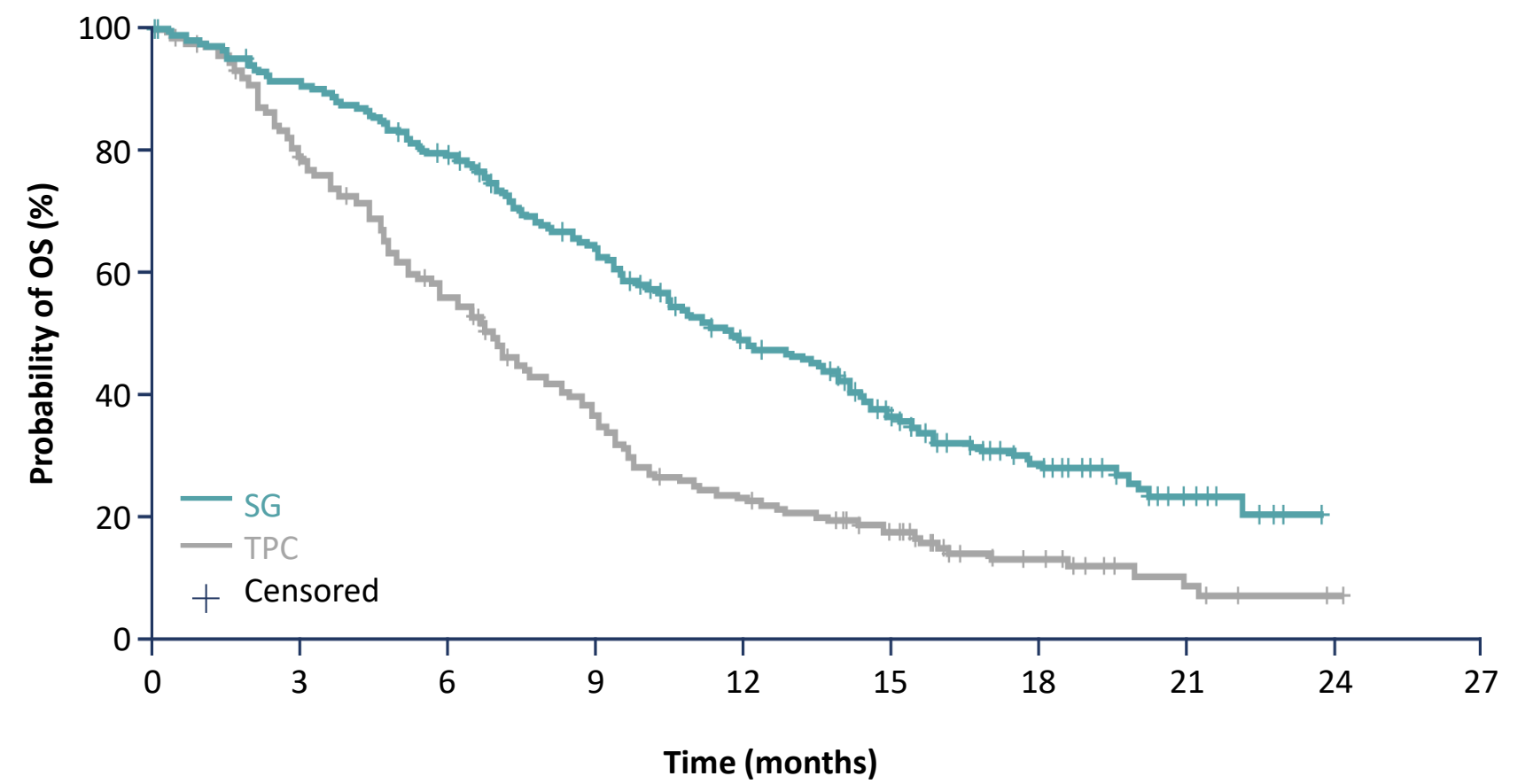
ASCENT: Clear PFS and OS Benefit in 2L+ mTNBC Patients

Progression-Free Survival (Overall Population)



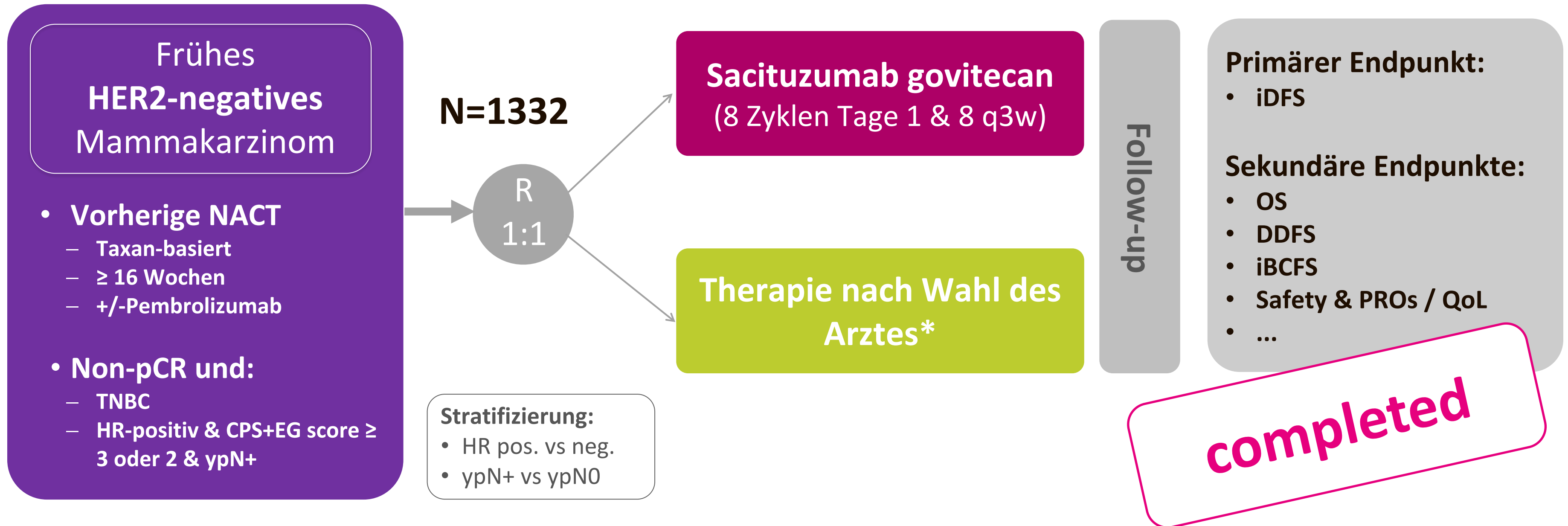
	SG (n=267)	TPC (n=262)
Median PFS, mo (95% CI)	4.8 (4.1-5.8)	1.7 (1.5-2.5)
HR (95% CI), P value	0.43 (0.35-0.54), P<0.001	

Overall Survival (Overall Population)



	SG (n=267)	TPC (n=262)
Median OS, mo (95% CI)	11.8 (10.5-13.8)	6.9 (5.9-7.7)
HR (95% CI), P value	0.51 (0.41-0.62), P<0.001	

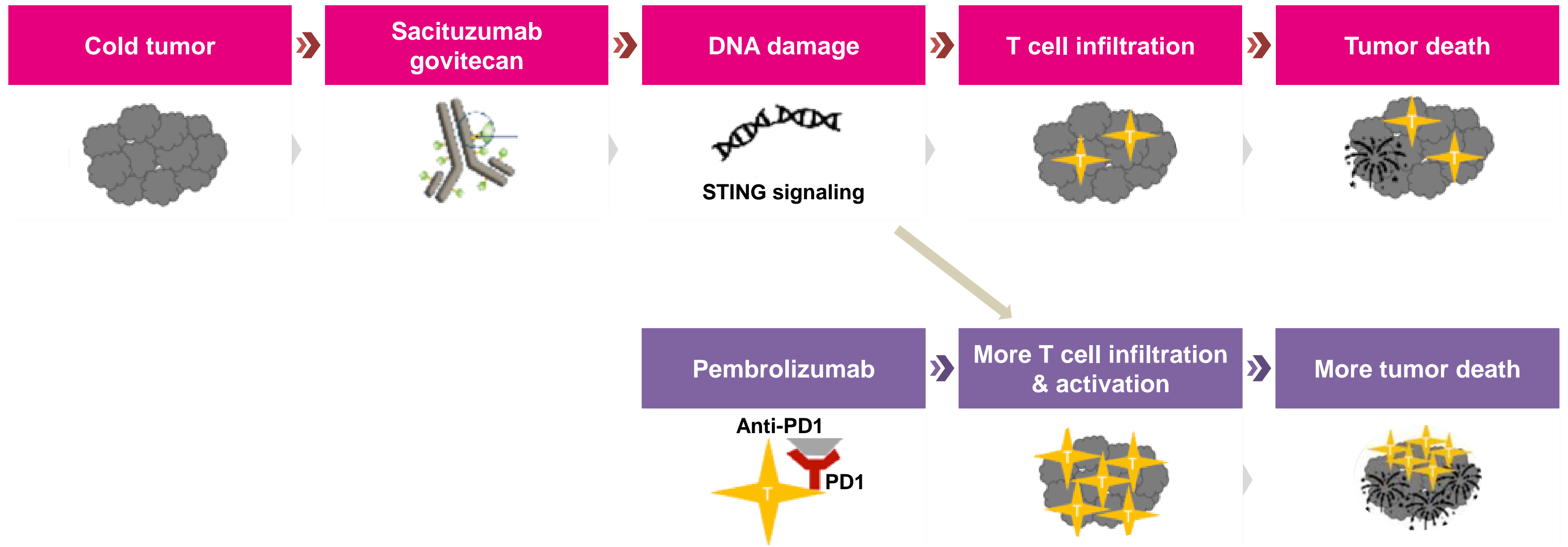
GBG102/SASCIA: Studiendesign (Amendment #1)



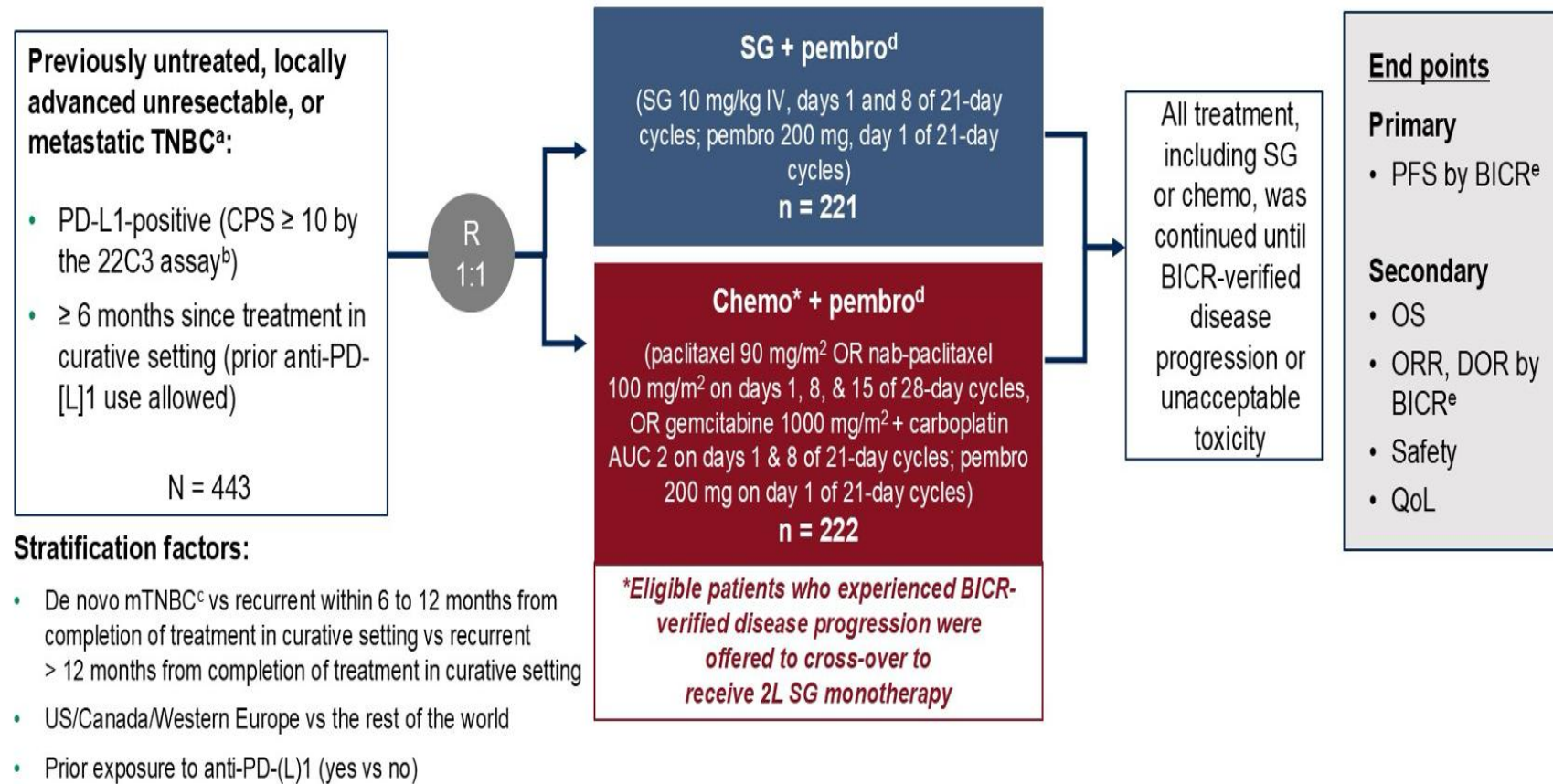
- * **Capecitabine (8 Zyklen) oder platinhaltige Chemotherapie (8 Zyklen) oder Beobachtung/endokrin(-basierte) Therapie;**
- Bei Patienten mit TNBC, die **Pembrolizumab** als neoadjuvante Therapie erhalten haben, ist die Fortsetzung von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie im TPC-Arm zulässig.
 - Bei HR-positiven Patientinnen wird die **endokrine Therapie (inkl. Abemaciclib wenn zugelassen)** nach lokalen Leitlinien durchgeführt.

Combining Sacituzumab Govitecan with Pembrolizumab

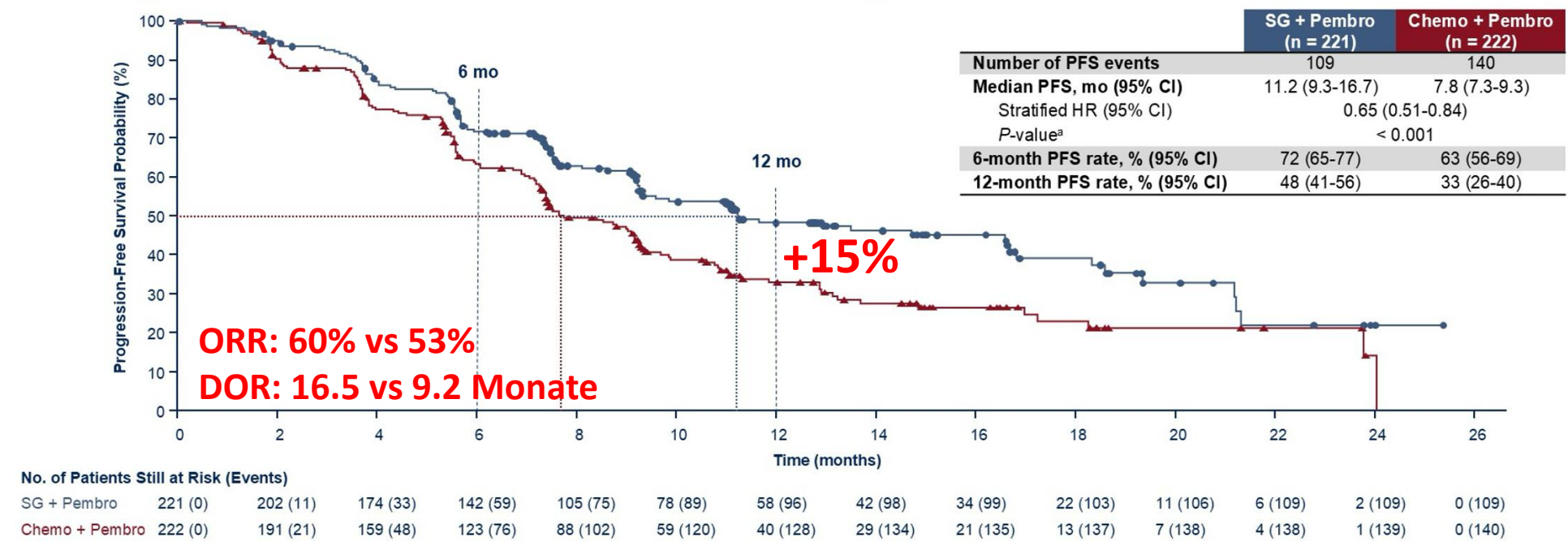
Hypothesis: Sacituzumab govitecan induces DNA damage and result in STING activation, efficacy will be enhanced by pembrolizumab



ASCENT-04: SG plus Pembro vs KN-533 in 1L PD-L1+ mTNBC



Progression-Free Survival by BICR



SG + pembro demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS vs chemo + pembro by BICR analysis, with a 35% reduction in risk of disease progression or death

HR 0.65 (0.51 - 0.84); p<0.001

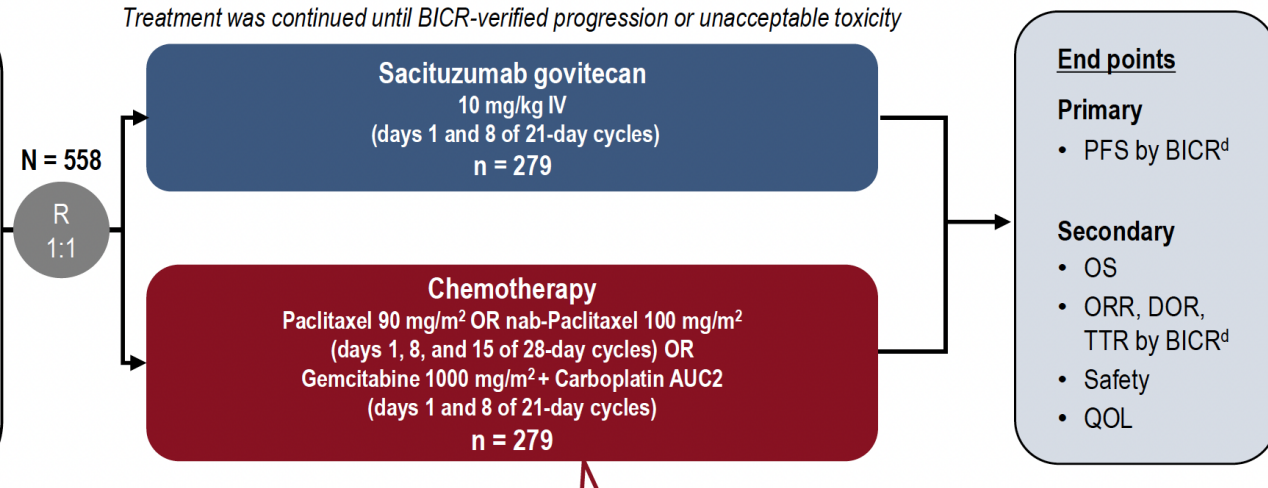
**OS unreif aber:
81% post-Study Sacituzumab Govitecan im Placebo-Arm**

ASCENT-03: SG vs Chemotherapy in IO ineligible mTNBC

ASCENT-03: Study Design

Patients with previously untreated, locally advanced inoperable or metastatic TNBC^a:

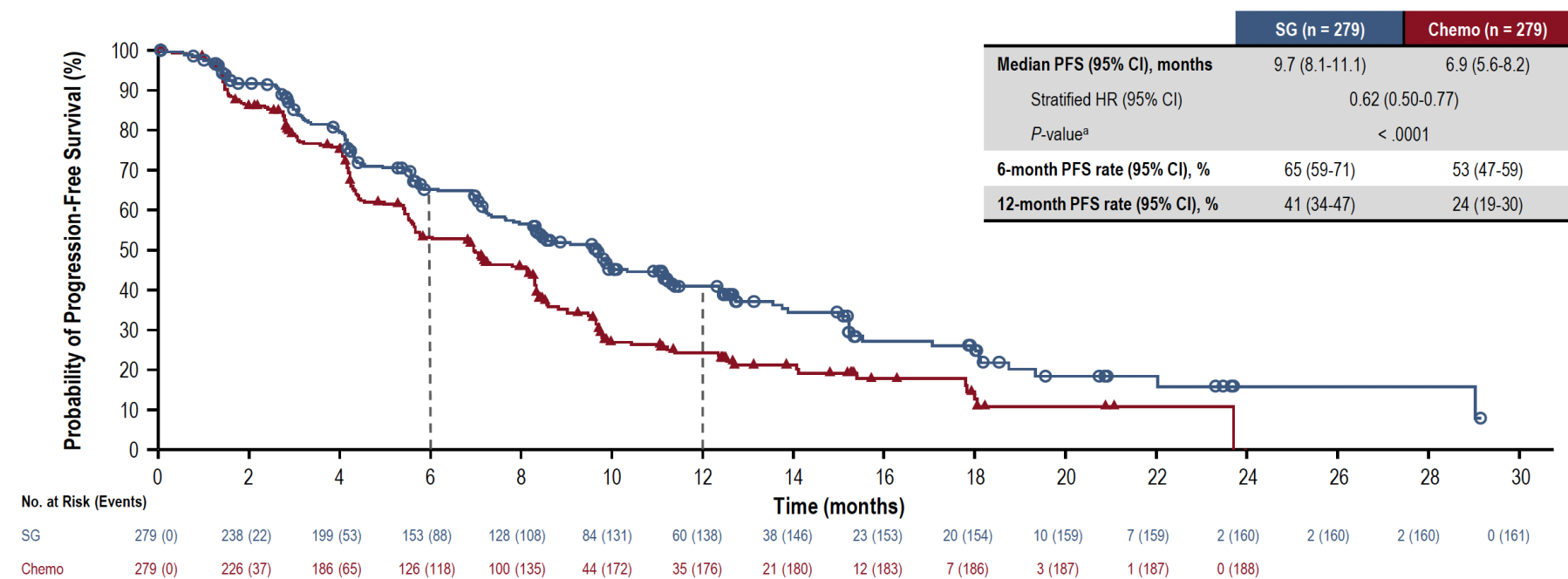
- Not candidates for PD-(L)1 inhibitors:
 - PD-L1 negative^b tumors (CPS < 10)
 - PD-L1 positive^b tumors (CPS ≥ 10) and previously treated with a PD-(L)1 inhibitor in curative setting
 - Ineligible for a PD-(L)1 inhibitor due to a comorbidity
- ≥ 6 months since treatment in curative setting
- Previously treated, stable CNS metastases were allowed



Eligible patients were offered crossover to 2L SG provided through the study following BICR-verified disease progression

Stratification factors:

- United States/Canada/Western Europe vs rest of the world
- De novo mTNBC^c vs recurrent within 6 to 12 months of treatment vs recurrent after > 12 months from treatment in curative setting



SG demonstrated statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS vs chemo by BICR analysis, with a 38% reduction in risk of disease progression or death

HR 0.62 (0.50 - 0.77); p<0.001

**OS unreif aber:
82% post-Study Sacituzumab Govitecan im Placebo-Arm**



TROPION-Breast02

Dato-DXd vs Chemotherapy in IO ineligible mTNBC

Randomised, phase 3, open-label, global study (NCT05374512)

Key inclusion criteria:

- Patients with histologically or cytologically documented locally recurrent inoperable or metastatic TNBC*
- No prior chemotherapy or targeted systemic therapy in the locally recurrent inoperable or metastatic setting
- Immunotherapy not an option†
- ECOG PS 0 or 1
- No minimum DFI‡

1:1

Dato-DXd

6 mg/kg IV Day 1 Q3W
(n=323)

Investigator's choice of chemotherapy (ICC)#

Paclitaxel, nab-paclitaxel, capecitabine, eribulin mesylate/eribulin, carboplatin
(n=321)

Endpoints

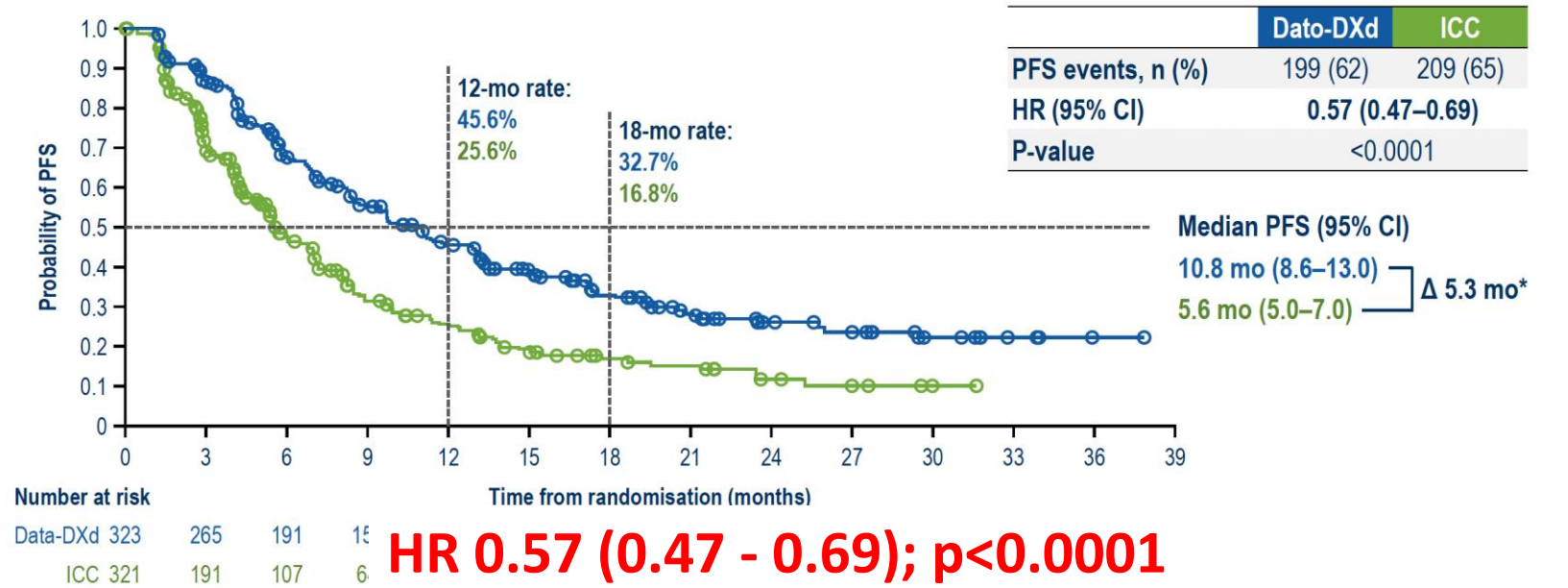
- Dual primary:**
- OS
 - PFS by BICR per RECIST v1.1
- Secondary included:**
- PFS (investigator-assessed)
 - ORR, DoR
 - Safety

Randomisation stratified by:

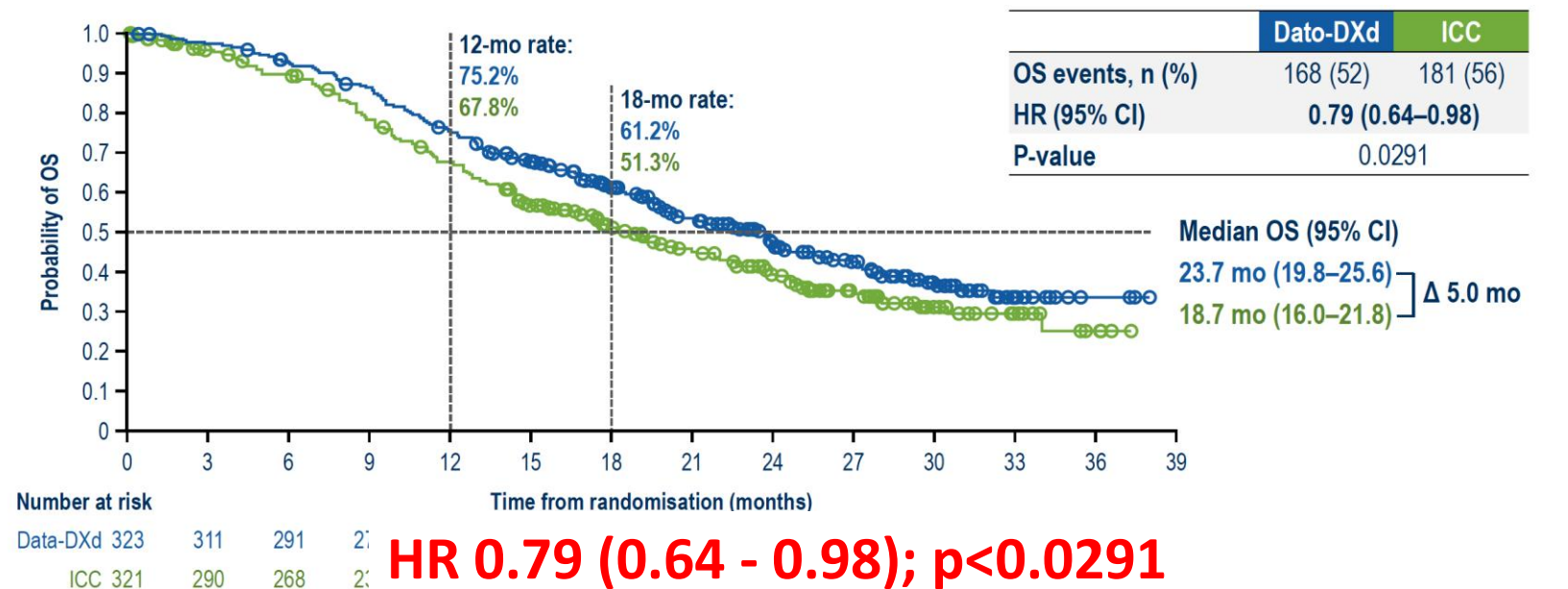
- Geographic region (US/Canada/Europe vs other geographic regions)
- PD-L1 status (high [CPS ≥10] vs low [CPS <10])§
- DFI history (*de novo* vs prior DFI 0–12 months vs prior DFI >12 months)¶

- Treatment continued until investigator-assessed RECIST v1.1 progressive disease, unacceptable toxicity, or another discontinuation criterion was met
- Following progression or discontinuation of study treatment, patients could receive subsequent therapies, including approved ADCs or chemotherapy, at the investigator's discretion¶

- No chemo combo
- No planned cross-over



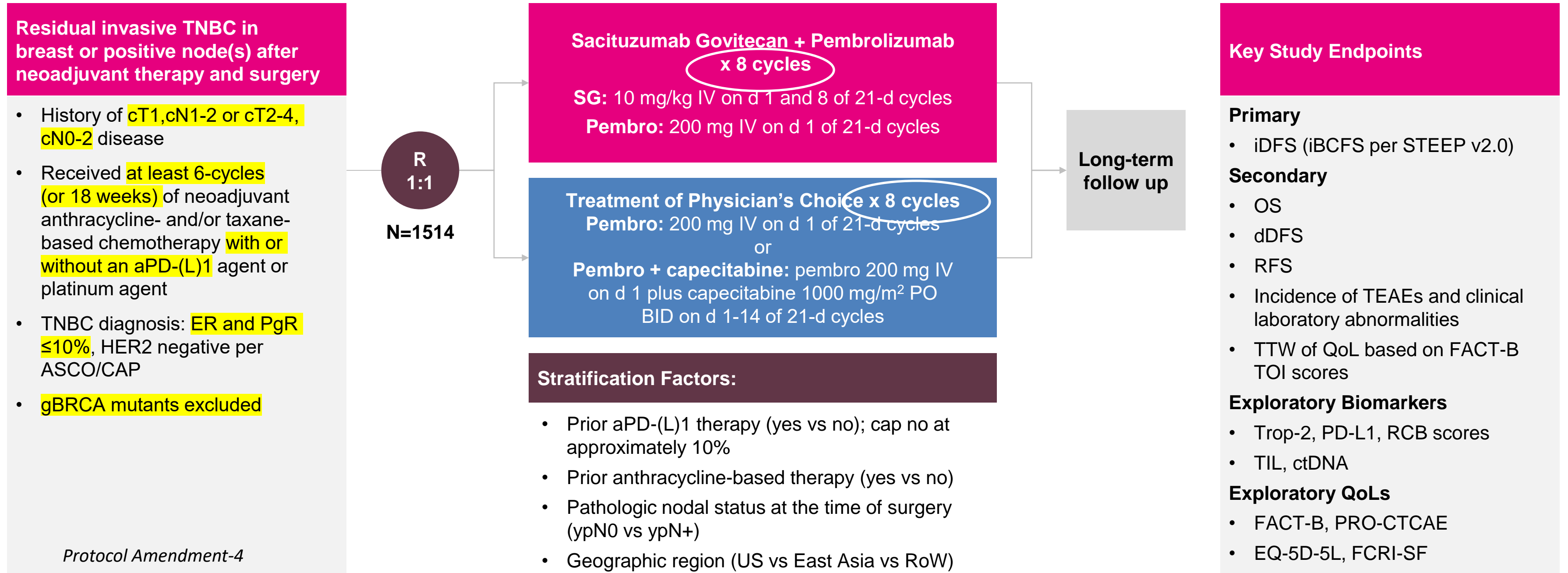
Dato-DXd demonstrated a statistically significant and clinically meaningful improvement in PFS compared with ICC, reducing the risk of progression or death by 43%



Dato-DXd demonstrated a statistically significant and clinically meaningful improvement in OS compared with ICC, reducing the risk of death by 21%

ASCENT-05, OptimICE-RD(AFT-65), GBG 119, NSABP B-63

Phase III, Randomized, Open-label, Study of Adjuvant Sacituzumab Govitecan + Pembrolizumab vs Treatment of Physician's Choice in TNBC Patients with Residual Disease After NACT and Surgery



ASCO, American society of clinical oncology; aPD-(L)1, antiprogrammed death (ligand) 1; BID, twice daily; CAP, college of American pathologists; D or d, day; dDFS, distant disease free survival; ER, estrogen receptor; FACT-B, functional assessment of cancer therapy for breast cancer; FCRI-SF, fear of cancer recurrence short form; gBRCA, germline breast cancer gene; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; iBCFS, invasive breast cancer free survival; iDFS, invasive disease free survival; IV, intravenous; OS, overall survival; Pembro, pembrolizumab; PO, orally; PR, progesterone receptor; QoL, quality of life; R, randomized; RoW, rest of the world; RFS, recurrence free survival; SG, sacituzumab govitecan; STEEP, standardized definitions for efficacy endpoints; TEAEs, treatment-emergent adverse events; TNBC, triple-negative breast cancer; TOI, trial outcome index; TPC, treatment of physician's choice; TTW, time to worsening; US, United States.

Einschluss-/ Ausschlusskriterien



Einschlusskriterien (Auswahl)

- Frühes, nicht metastasiertes Mammakarzinom
- cT1 cN1-2 oder cT2-4 cN0-2 Stadium
- TNBC: ER und PR \leq 10%, HER2neg (ASCO/CAP)
- Keine pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie \pm ICI
- Mindestens 6 Zyklen (18 Wochen) NACT (Anthrazyklin- und/oder Taxanbasis) \pm Anti-PD-(L)1
- Strahlentherapie abgeschlossen und vor Beginn der Studienbehandlung von Nebenwirkungen erholt
- Chirurgische Entfernung aller klinisch offensichtlichen Tumormanifestationen in Brust und/oder Lymphknoten
- **CAVE: Zeitfenster für den Einschluss!** Frühzeitige Bahnung

Ausschlusskriterien (Auswahl)

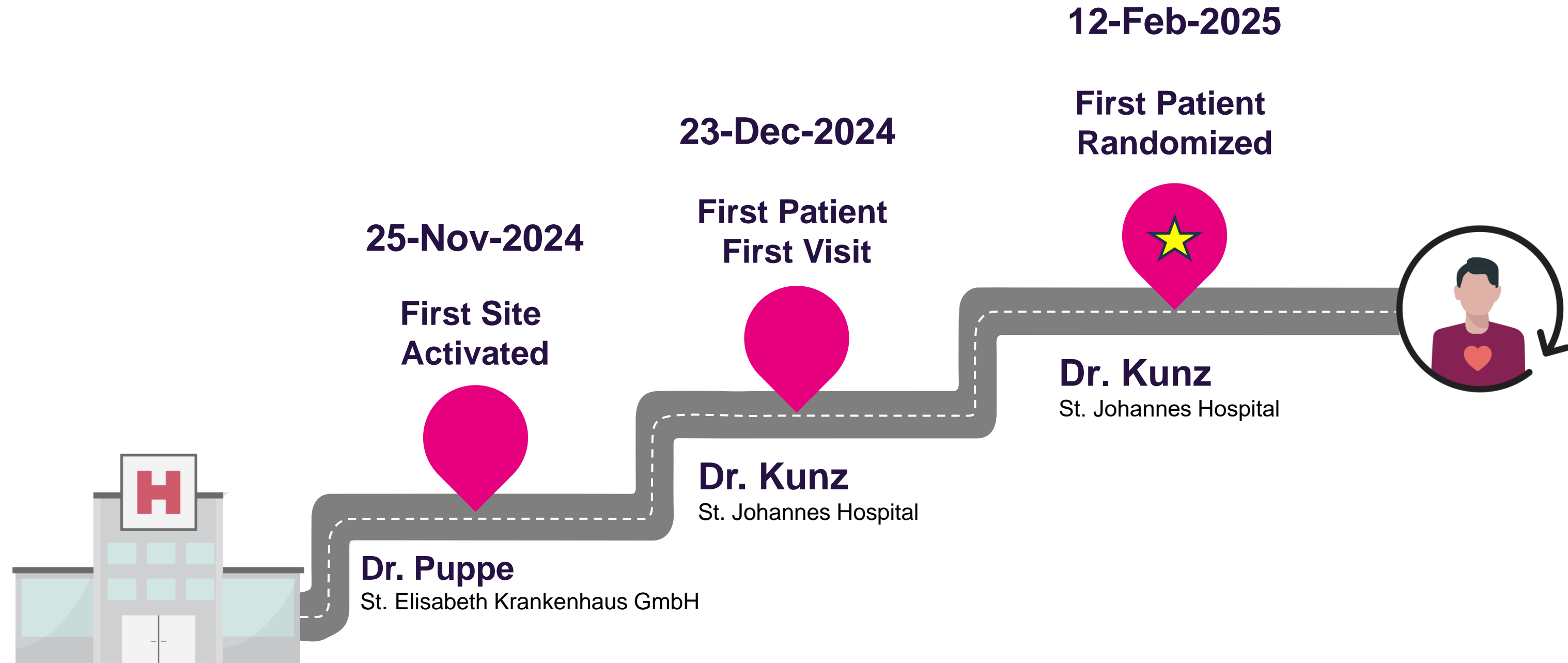
Einschlusskriterien (Auswahl)

- Frühes, nicht metastasiertes Mammakarzinom
- cT1 cN1-2 oder cT2-4 cN0-2 Stadium
- TNBC: ER und PR \leq 10%, HER2neg (ASCO/CAP)
- Keine pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie \pm ICI
- Mindestens 6 Zyklen (18 Wochen) NACT (Anthrazyklin- und/oder Taxanbasis) \pm Anti-PD-(L)1
- Strahlentherapie abgeschlossen und vor Beginn der Studienbehandlung von Nebenwirkungen erholt
- Chirurgische Entfernung aller klinisch offensichtlichen Tumormanifestationen in Brust und/oder Lymphknoten
- **CAVE: Zeitfenster für den Einschluss!** Frühzeitige Bahnung

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Stadium IV BC sowie eine Vorgeschichte eines ipsilateralen oder kontralateralen invasiven BC
- Bekannte gBRCA-Mutation
- Vorherige Therapie mit:
 - einer gegen einen anderen, stimulierenden oder ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor gerichteten Substanz (z.B. CTLA-4, OX-40, CD137 etc.)
 - Einer gegen HER2-gerichteten Therapie
 - einem Topoisomerase-1-Inhibitoren oder ADC mit Topo1-Payload
- Myokardinfarkt \leq 6 Monaten vor Einschluss; LVEF $<$ 50 %, Vorgeschichte schwerer ventrikulärer Arrhythmien
- Aktive schwere Infektion, die eine antimikrobielle Behandlung erfordert

Study Achievements - EU



Confidential – Not for Distribution

This presentation is the intellectual property of GBG.
Contact them at Publications@gbg.de for permission to reprint and/or distribute.

Coordinating Investigator:

Prof. Dr. Frederik Marmé

Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik

Projektmanagement:

DE: Viktoria Tierbach, Ioannis Gkantiragas

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: ascent-05@gbg.de

Phase 3 trials assessing the use of ADCs in HER2-negative early breast cancer*¹

	Target	ADC	Setting	Trial	Intervention(s)
TNBC	TROP2	SG	Adjuvant (residual disease)	SASCIA[†]	SG Monotherapy ²
			Adjuvant (residual disease)	ASCENT-05 / AFT-65 OptimICE-RD/ NSABP B-63	SG + pembrolizumab ³
		Sac-TMT	Adjuvant (residual disease)	TroFuse-012	Sac-TMT + pembrolizumab ⁴
		Dato-DXd	Adjuvant (residual disease)	TROPION-Breast03	Dato-DXd ± durvalumab ⁵
Neoadjuvant/Adjuvant	TROPION-Breast04		Dato-DXd + durvalumab ⁶		
HR+/HER2 - BC	TROP2	SG	Adjuvant (residual disease)	SASCIA[†]	Monotherapy ²

*Not an exhaustive list of trials; [†]Includes patients with HER2-negative and either HR+ or HR- disease; Gilead-supported, investigator-sponsored collaborative study. Sponsor: German Breast Group.

•ADC, antibody–drug conjugate; ChT, chemotherapy; Dato-DXd, datopotamab deruxtecan; HR, hormone receptor; HR+/HER2-negative mBC, hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer; Sac-TMT, sacituzumab tirumotecan; SG, sacituzumab govitecan; TNBC, triple-negative breast cancer.

1. Qiu Y, et al. *Ther Adv Med Oncol*. 2025;17:17588359241311379; 2. ClinicalTrials.gov, NCT04595565: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04595565>. Accessed March 2025; 3. ClinicalTrials.gov, NCT05633654:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633654>. Accessed March 2025;

4. ClinicalTrials.gov, NCT06393374: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06393374>. Accessed March 2025; 5. ClinicalTrials.gov, NCT05629585: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05629585>. Accessed March 2025; 6. ClinicalTrials.gov,

NCT06112379: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06112379>. Accessed March 2025.

TroFuse-012: post-neoadjuvant Sac-TMT in non-pCR TNBC

Figure 1. Design of sac-TMT

Antibody

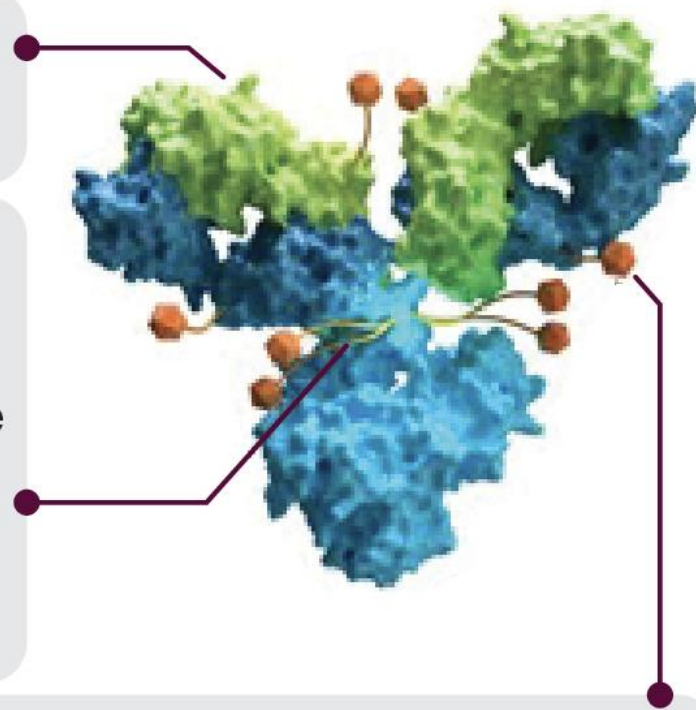
- hRS7, a recombinant humanized anti-TROP2 antibody with high affinity

Linker

- **Kthiol conjugation:** irreversible coupling to improve stability of ADC
- **Payload release:** intracellular cleavage and extracellular hydrolysis in TME
- **Balanced stability:** balance between efficacy and safety to expand therapeutic window

Payload

- **Novel topo I inhibitor** (belotecan derivative), highly active
- Average **DAR: 7.4** (range: 7–8)
- **Bystander effect**
- Methylsulfonyl derivatization enhances linker stability and toxin permeability



Study design, participants, and treatment

Figure 2. TroFuse-012 study design

Study Population

- Centrally confirmed TNBC (ER <1%, PR <1%, HER2 negative)
- Non-pCR after ≥5 cycles of pembrolizumab and chemotherapy including 1 cycle of anthracycline-based neoadjuvant therapy
- Randomization within 16 wk of definitive surgery
- Adjuvant RT, if indicated, completed and recovered before randomization
- Provision of a tumor sample for assessment of TROP2 expression (central testing)
- Adequate organ function
- ECOG PS 0 or 1^a

Stratification factors

- Residual tumor and lymph node status
- TROP2 expression
- Intention to use capecitabine (Yes vs No)

R (1:1)^b
N ~ 1530

Arm A^c
Pembrolizumab
400 mg IV Q6W
×
5 doses
Sac-TMT
4 mg/kg IV Q2W
×
12 doses

Arm B^c
Pembrolizumab
400 mg IV Q6W
×
5 doses
or
Pembrolizumab
400 mg IV Q6W
×
5 doses
Capecitabine^d
1000–1250 mg/m²
PO BID on days
1–14 and days
22–35 every 6-wk
cycle for 4 cycles
(2 wk on, 1 wk off)

Netzwerk aktivieren und digitale Chancen bei der Patientenrekrutierung nutzen

- Transparenz von Studienangeboten
- Vereinfachung von Überweisungsprozessen

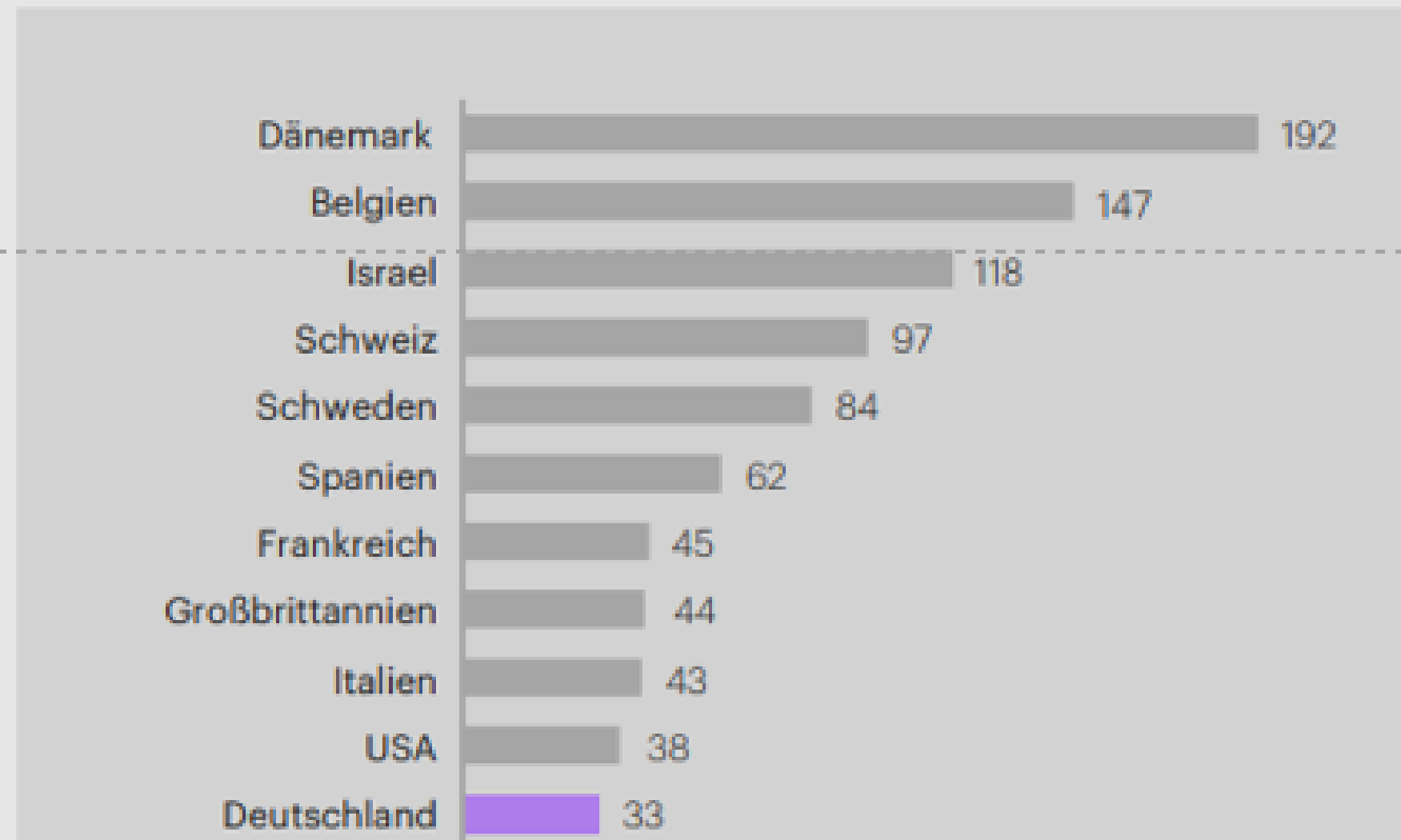


Dr. med. Johannes Holtschmidt
GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

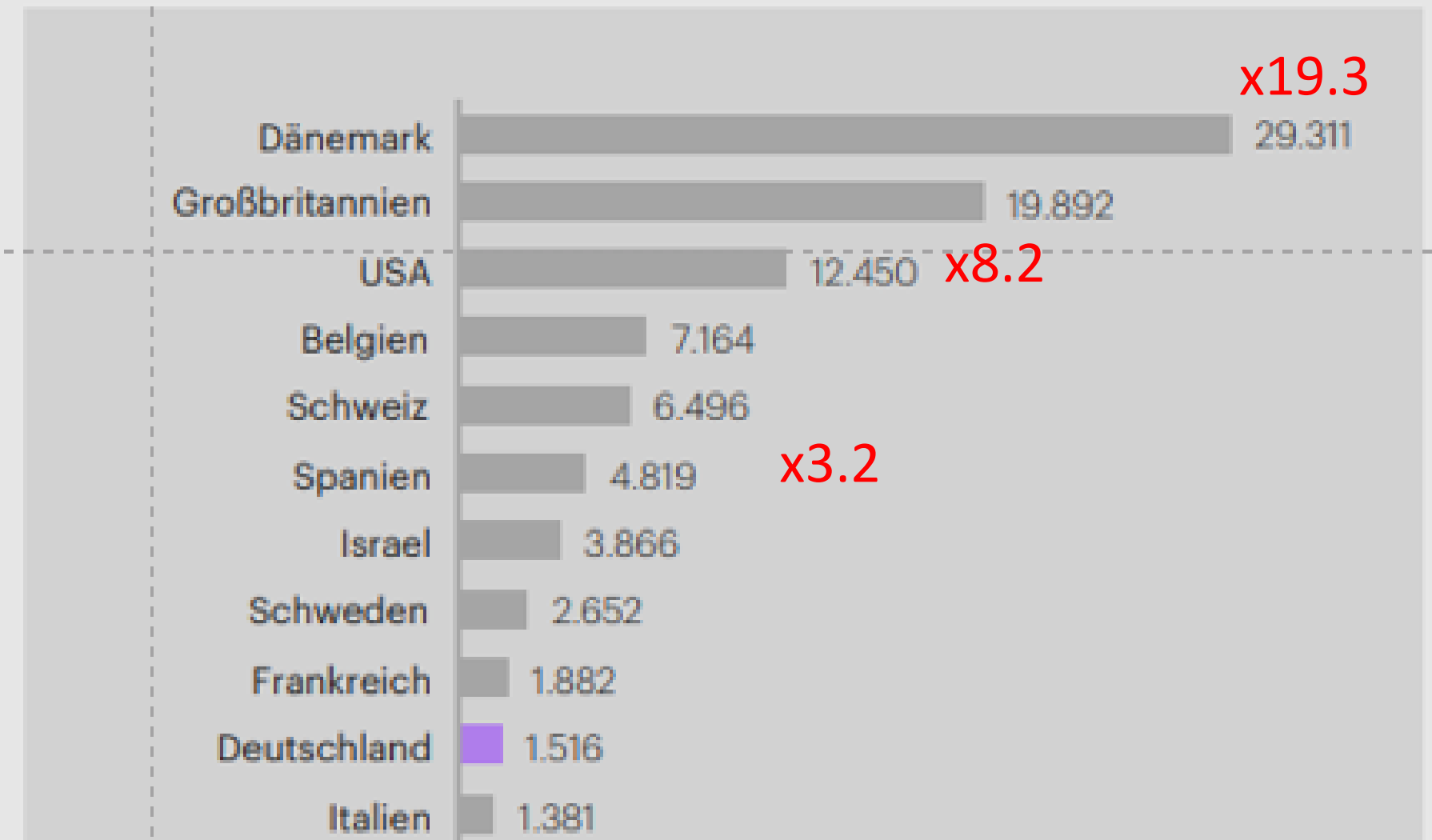
Studienangebote im internationalen Vergleich

Anzahl laufender klinischer Studien pro 1 Mio. Einwohner:innen sowie in laufende Studien eingebundene Einwohner:innen (2021) (alle Sponsoren)

Laufende Studien pro Mio. Einwohner:innen



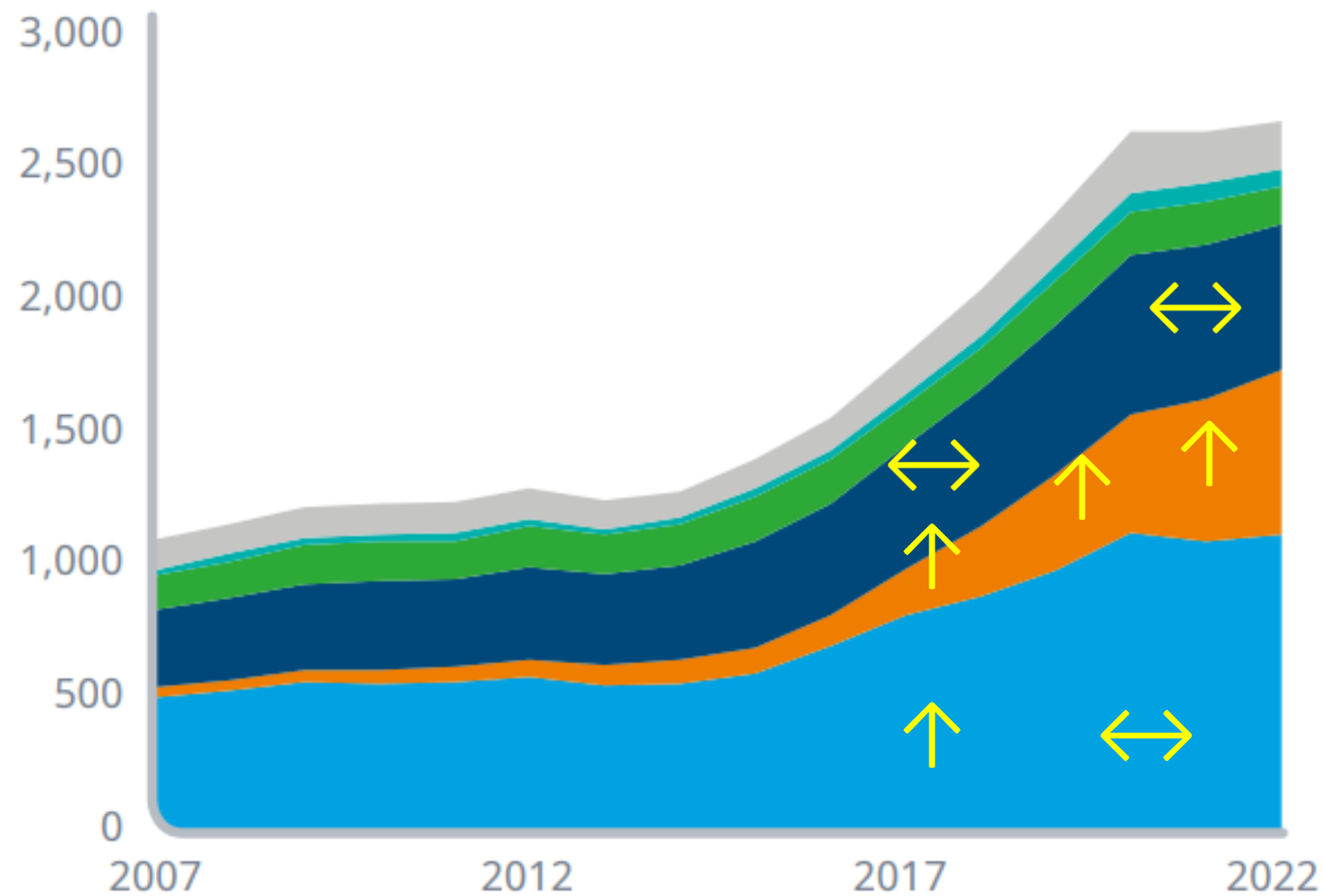
Studien-Teilnehmer:innen pro Mio. Einwohner:innen



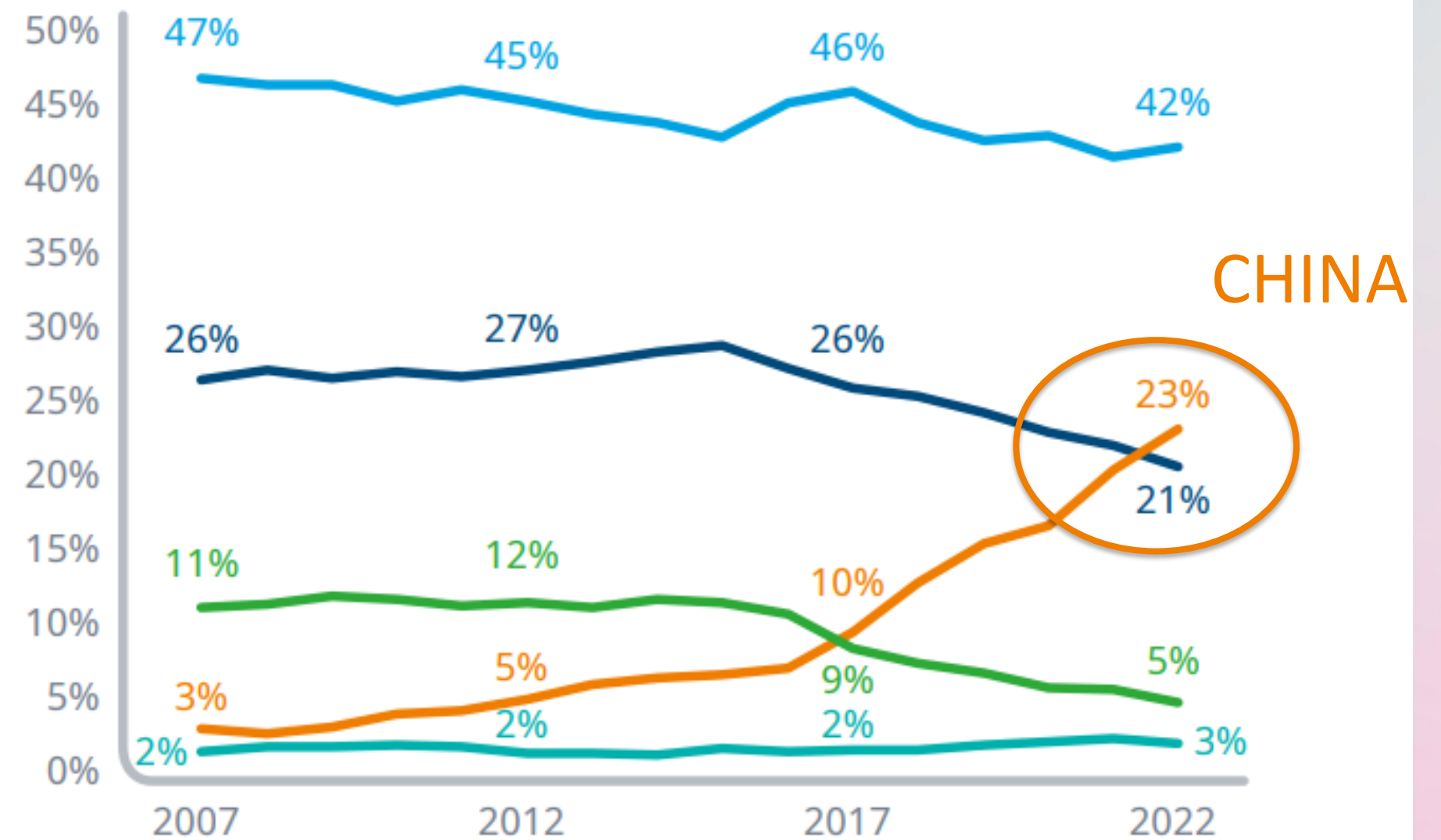
Anteil Länder/Regionen Pipeline

Anzahl Onkologischer Substanzen und Länder-/Regionsanteil an Pipeline Phase I Entwicklung bis Zulassungsverfahren

absolut



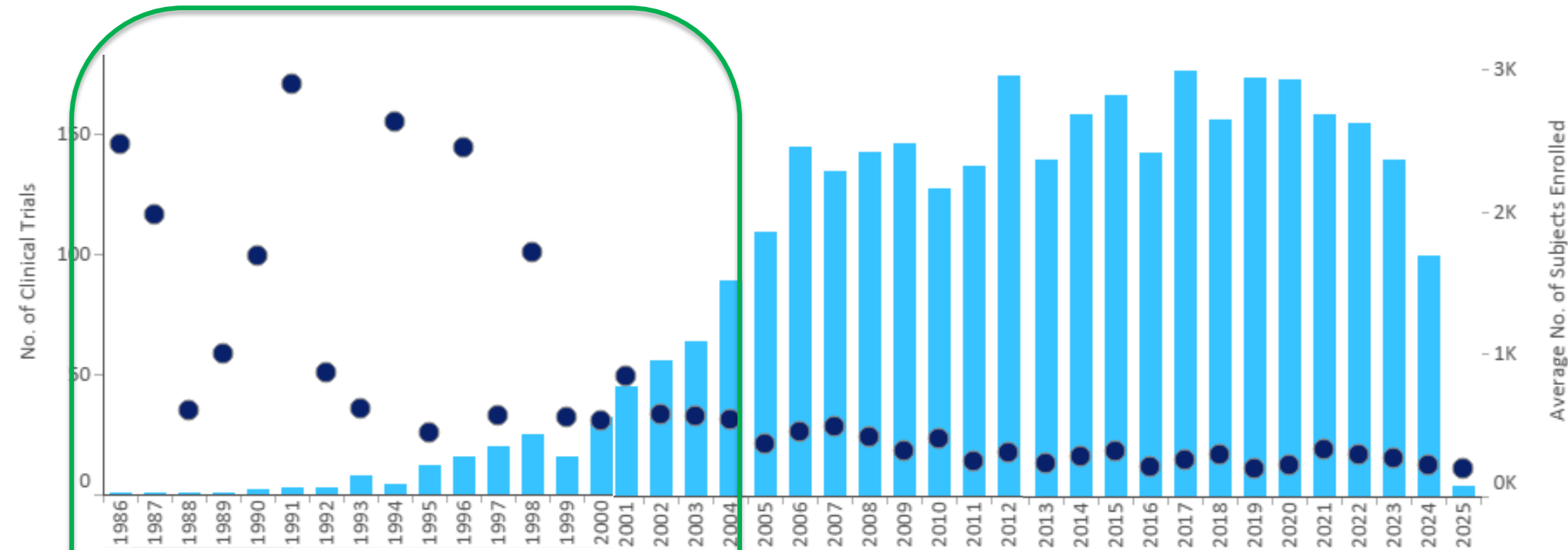
relativ



U.S. China Europe Japan South Korea All others

Mamma-Ca: Studien/Jahr und durchschnittliche Rekrutierung/Studie

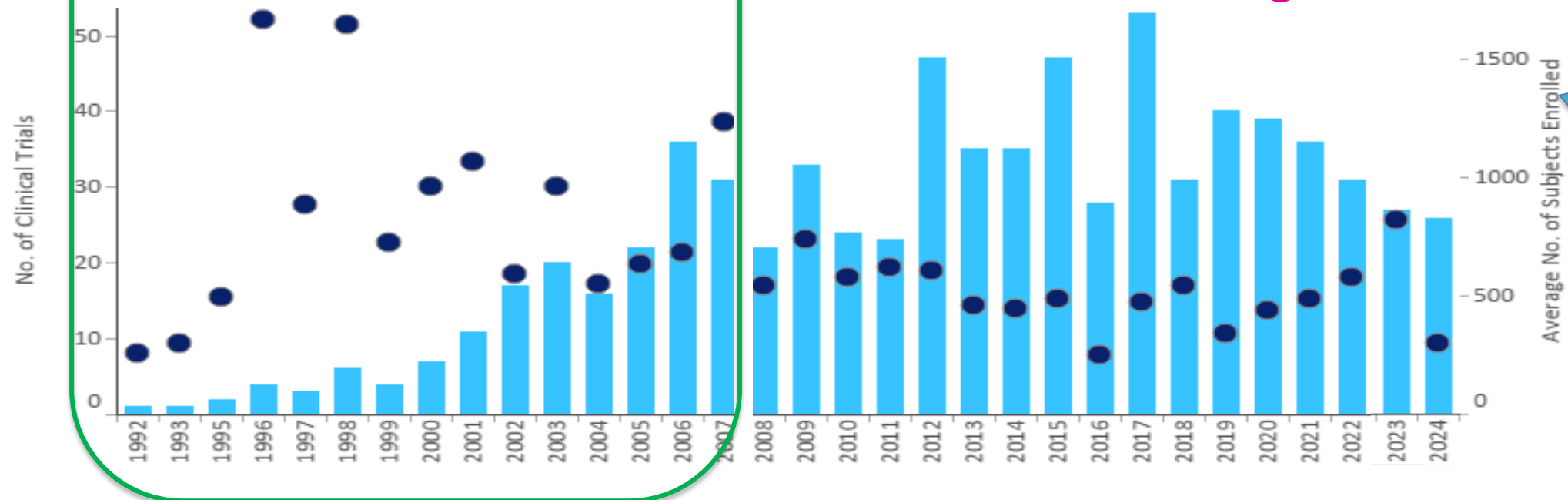
Europa



Wenige Studien mit mehr Patientinnen

Mehr Studien mit weniger Patientinnen

Deutschland



Zunehmendere Personalisierung mit zunehmend kleineren & spezifischeren Patientenpopulationen. e.g. PIK3CA, AKT, gBRCA

Gleicher regulatorischer Aufwand & Belastung für Sponsor und Zentren ≠ ökonomisch für Zentren



Kooperation GBG-Reesi

- Reesi ist eine online Plattform, die alle öffentlich verfügbaren Studienangebote zu Brustkrebs in D verfügbar macht
- Die GBG hat eine Exklusive Partnerschaft mit Reesi und gemeinsam entwickeln wir Tools, um die Rekrutierung für Zentren zu erleichtern
- Insbesondere Transparenz über Angebote und Status der Zentren
- Gezielte Überweisung durch Netzwerkpartner für Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko wie in ASCENT05

Funktionsweise Reesi

Meine Studien

15 Studien von GBG auf der Plattform

Studienname	Krankheit	Standorte in Reesi	Interaktion	Studienmanager hinterlegt	Aktionen
NEORAD NCT04261244	Mammakarzinom	19	wurde Ihre Studie durch Nutzer angeklickt (55x)	2	Studie anzeigen
BMBC (GBG 79) DRKS00011830	Mammakarzinom	50	wurde Ihre Studie durch Nutzer angeklickt (100x)	2	Studie anzeigen
ASCENT-05 NCT05633654	Mammakarzinom	49	wurde Ihre Studie durch Nutzer angeklickt (316x)	2	Studie anzeigen
MOMENTUM (GBG 108) DRKS00033761	Mammakarzinom	6	wurde Ihre Studie durch Nutzer angeklickt (41x)	2	Studie anzeigen

ASCENT-05 ✓ Studie verifiziert

NCT05633654 ● Rekrutiert aktuell 🔴 Mammakarzinom

Besonderheiten der Studie

Possibility of targeted therapy escalation with sacituzumab govitecan and pembrolizumab in patients with a high risk of relapse/mortality

Possibility to receive pembrolizumab concurrently with capecitabine in the control arm within the study, beyond standard of care

Studienbeschreibung

Studiendesign

Einschluss

Ausschluss

Standorte (49)

Im Netzwerk Im Umkreis Alle Standorte

Hugotter Str. 55, 70106 Freiburg im Breisgau, Deutschland

Universitätsklinikum Tübingen
Kliniken Tal (Innenstadt), Calwerstraße 7, 72076 Tübingen, Deutschland

GRH Wald-Klinikum Gera
Str. des Friedens 122, 07548 Gera, Deutschland

Mammazentrum Hamburg am Krankenhaus Jerusalem
Moorkamp 2, 20357 Hamburg, Deutschland

Klinikum Ernst v. Bismarck
Charlottenstraße 72, 14467 Potsdam, Deutschland

Helios Universitätsklinikum Wuppertal
Heusnerstraße 40, 42283 Wuppertal, Deutschland

Standorte (49)

Zuweiserinfobrief

+ Zuweiserinfobrief

Weitere Dokumente



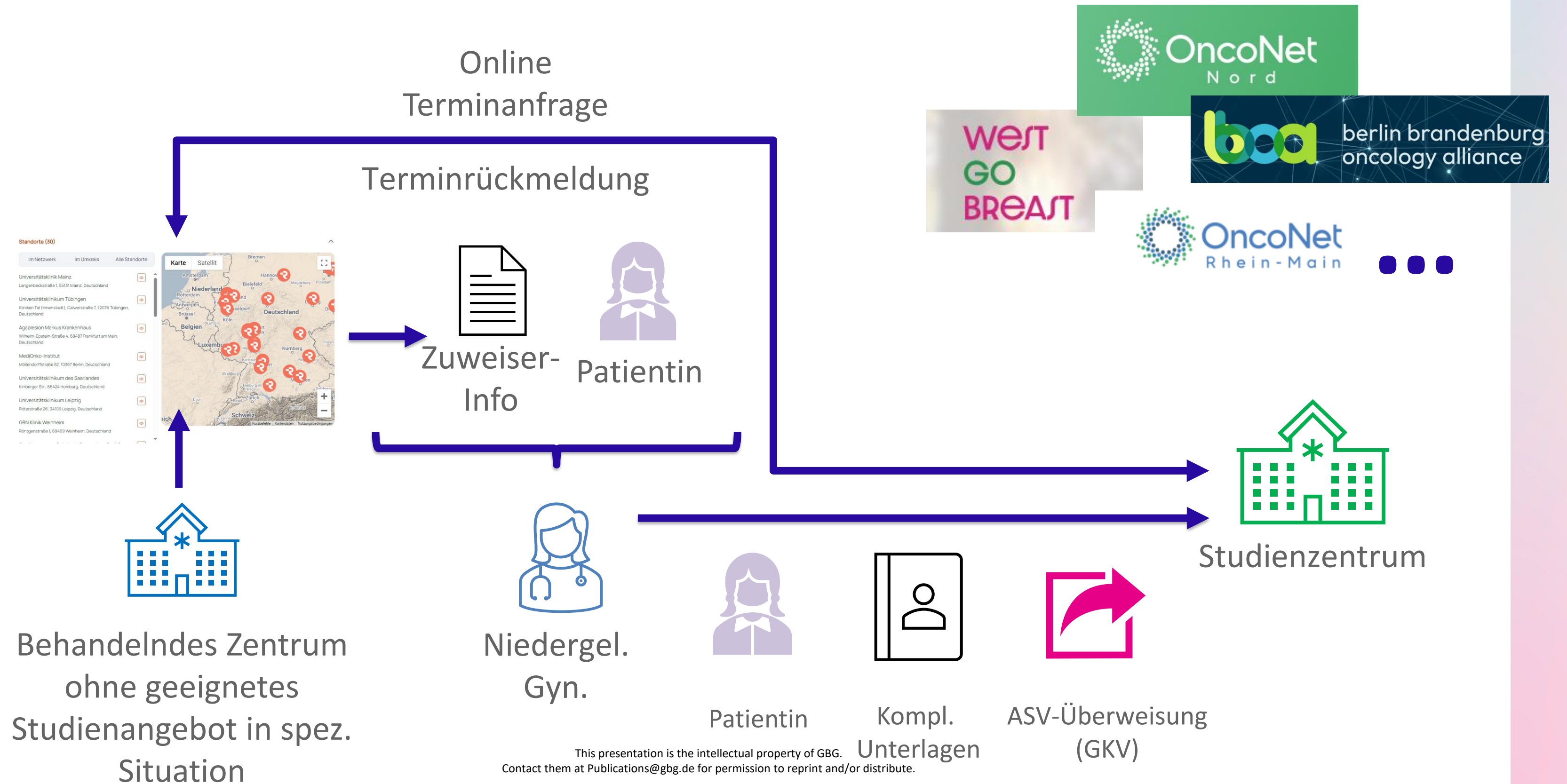
Reesi:

- Zeigt Angebote in spez. Erkrankungssituation je Zentrum oder innerhalb eines Netzwerks
- Zentrumsnavigator mit Entfernung zum Wohnort

Tools für GBG Studien

- Aktivierungsstatus
- Kontaktdaten hinterlegt (gezielte Termin-Anfrage möglich)
- Generieren von Zuweiser-Info Briefe (gezielte Info an Niedergelassene)
- Zusätzlich Studien Unterlagen

Netzwerkaktivierung mit Reesi



Ärzte-Flyer und Zuweiser-Briefe

- Terminanfrage kann über Reesi gesendet werden
- Ärzte-Flyer und Zuweiser-Briefe können genutzt werden, um Niedergelassene mit wenig Aufwand einzubinden

Informationen für Zuweiser unter
<https://app.reesi.de/>

- 1. QR-Code Scannen und Registrieren**
Im registrierten Bereich finden Sie alle Studien der GBG und weitere Brustkrebsstudien in Deutschland
- 2. Mögliche Teilnahme prüfen**
Hier können Sie sehen, für welche Studien Ihre Patientin grundsätzlich geeignet ist
- 3. Studienzentrum finden**
Eine Umkreissuche zeigt Ihnen alle aktiven Studienzentren um eine gewünschte PLZ
- 4. Zuweisen**
Weitere Informationen und unterstützende Dokumente stehen bereit. Bei Bedarf Zuweiser-Brief mit allen relevanten Informationen zur Studie und den Kontaktdaten des Studienzentrums ausdrucken oder per E-Mail versenden

Weitere Informationen zur Studie finden Sie hier



Koordinierender Prüfarzt
Prof. Dr. Frederik Marmé
Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik

Studienziel
Primäres Studienziel der ASCENT-05 Studie ist es, herauszufinden, ob die adjuvante Behandlung mit Sacituzumab-Govitecan und Pembrolizumab im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes das Überleben ohne invasive Erkrankung (iDFS) verbessern kann.

Die Studie richtet sich an Patientinnen, die nach einer neoadjuvanten Chemotherapie, mit oder ohne Immuntherapie, keine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht haben. Eine verbleibende invasive Resterkkrankung kann auf eine mögliche Behandlungsresistenz und hohes Rückfallrisiko hinweisen.

Im Rahmen der Studie erhalten Patientinnen Sacituzumab-Govitecan und Pembrolizumab oder die Behandlung nach Wahl des Arztes (entweder Pembrolizumab allein oder Pembrolizumab mit Capecitabin) für insgesamt 8 Zyklen entsprechend 24 Wochen.

Diese Studie bietet an, die optimale zielgerichtete Therapie (Pembrolizumab) nach Behandlungsstandard zu erhalten, sowie diese in beiden Armen mit einer weiteren Therapie kombinieren zu können.

Wegen der Effektivität von Sacituzumab-Govitecan im Bereich therapieresistenter, metastasierter Brustkrebs Erkrankungen, könnte es eine optimale post-neoadjuvante Therapie sein und in Kombination mit Pembrolizumab die Prognose von Patientinnen mit frühem triple-negativen Brustkrebs und hohem Rezidiv-/Mortalitätsrisiko potentiell verbessern.

Randomisierte Phase-III Studie
ASCENT-05
GBG-119



Eine randomisierte, offene Phase 3 Studie mit adjuvanten Sacituzumab-Govitecan

N = 1415
Randomisierung
1:1

Sacituzumab-Govitecan + Pembrolizumab
8 Zyklen

Pembrolizumab oder Pembrolizumab + Capecitabin
je 8 Zyklen

Follow Up
Invasiv
Krankheitsfreies Überleben (iDFS)
Rezidivfreies Überleben (RFS)
Fernmetastasenfreies Überleben (dDFS)
Gesamtüberleben (OS)
Lebensqualität


Alle Patientinnen haben durch Teilnahme an der ASCENT-05 die Möglichkeit:
✓ zusätzlich zur Standardtherapie mit Pembrolizumab eine zweite Therapie zu erhalten

Haupt-Einschlusskriterien

- ✓ Triple-negativer Brustkrebs (TNBC) mit ER und PR <10%, und HER2 negativ nach ASCO/CAP-Kriterien
- ✓ Initiales Tumorstadium cT1, cN1-2 oder cT2-4, cN0-2, M0 bei Diagnose vor der neoadjuvanten Therapie
- ✓ Invasiver Tumorrest der Brust oder Lymphknoten nach neoadjuvanter Chemotherapie
- ✓ Neoadjuvante Chemotherapie (Taxan- und/oder Anthracyclin-basiertes Regime) mit oder ohne anti-PD-(L)1-Therapie für mindestens 6 Zyklen (18 Wochen) erhalten
- ✓ Adäquate Operation (Brust und Lymphknoten) mit vollständiger Tumor-Resektion erfolgt
- ✓ Abgeschlossene Strahlentherapie (sofern indiziert)
- ✓ Einschluss muss innerhalb von 16 Wochen nach dem letzten chirurgischen Eingriff erfolgt sein
- ✓ Maximal 3 Gaben Pembrolizumab (200mg q3w) nach Operation
- ✓ Kein Nachweis von Fernmetastasen
- ✓ Kein Nachweis einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation
- ✓ Keine relevanten Herzerkrankungen oder schwere unkontrollierte Infektionen
- ✓ Weitere Kriterien werden bei Studieneinschluss kontrolliert

Teilnehmende Länder
Deutschland, Spanien, Irland, USA, Südkorea...




17.04.2025

Prof. Dr. Frederik Marmé
Universitätsklinikum Mannheim
Frauenklinik, H1; E1
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,
Wir möchten Sie über die Möglichkeit einer Ihrer Patientinnen informieren, an einer laufenden klinischen Studie teilzunehmen. Die Überprüfung der Krankengeschichte Ihrer Patientin deutet darauf hin, dass eine Teilnahme potenziell möglich ist. Wir möchten Sie bitten, Ihre Patientin bei dem Beratungs- und Entscheidungsprozess zu unterstützen.

Studienübersicht:
Die ASCENT-05 Studie ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, open label klinische Studie (Phase III), die die Sicherheit und Wirksamkeit von Sacituzumab-Govitecan im Vergleich zu Therapie nach Wahl des Arztes, bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs und residueller, invasiver Erkrankung nach neoadjuvanter Therapie untersucht.
In der ASCENT-05 Studie erhalten Patientinnen Sacituzumab-Govitecan in Kombination mit Pembrolizumab als experimentelle Therapie bzw. Pembrolizumab mit oder ohne Capecitabin nach Wahl des Arztes im Kontrollarm. Ein möglicher Vorteil der Teilnahme kann die Eskalation der zielgerichteten Therapie für diese Patientinnen mit sehr hohem Rezidiv- und Mortalitätsrisiko sein, sowie die Möglichkeit innerhalb der Studie im Kontrollarm über den Standard hinaus Pembrolizumab kombiniert mit Capecitabin erhalten zu dürfen. Weitere Vorteile liegen in der engmaschigen Betreuung von Patientinnen im Rahmen einer klinischen Studie. Diese Studie bietet eine bedeutende Gelegenheit, klinische Forschung zu fördern und damit den Standard der Brustkrebsversorgung stetig zu verbessern.

Ihre Unterstützung:
Eine abschließende Überprüfung, ob eine Studienteilnahme im individuellen Fall möglich ist, kann nur an einem Studienzentrum unter Einsicht in die vollständige bisherige Krankengeschichte erfolgen. Wir möchten Sie daher bitten, Ihre Patientin in Ihrem Wunsch zu unterstützen und zu einem geeigneten Studienzentrum zu überweisen.

Für die Vorstellung am Studienzentrum erforderlich:

- **Terminvereinbarung zur Vorstellung über das lokale Prüfczentrum.** Die nächstgelegenen Prüfcentren sind:
 - Universitätsklinikum Tübingen, Kliniken Tal (Innenstadt), Calwerstraße 7, 72076 Tübingen, Deutschland
- **Vollständige onkologische Behandlungsunterlagen:** Letzte Tumorkonferenz, pathologische Berichte inklusive Immunhistochemie, Liste der Hausmedikation (wenn vorhanden).
- **Überweisung:** In aller Regel ist die Ausstellung einer Überweisung für die onkologische Behandlung / Beratung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erforderlich. Die Überweisung variiert



Online Überweisung

Reesi

Indikation: Mammakarzinom | Wo suchen Sie?: Deutschland | PLZ: Adresse eingeben | Radius: Auswählen | Studie suchen: Q Hier eingeben

Zu Reesi einladen

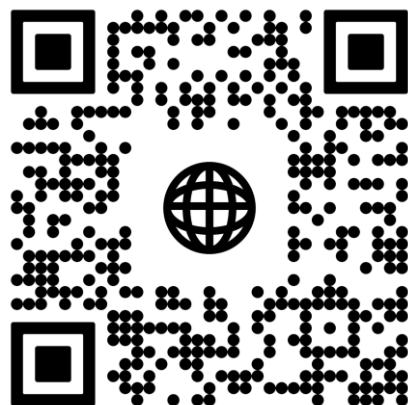
108 Studien in Deutschland

Acronym & NCT	Therapielinie	HR	HER2	Studientyp
ASCENT-05 NCT05633654	Postneoadjuvant	HR-	HER2 neg.	Interventional
BCP NCT00196833	Neoadjuvant, Adjuvant	HR+ HR-	HER2 pos. HER2-low HER2 neg.	Observational
BMBC (GBG 79) DRKS00011830	Metastasiert 1st Line, Metastasiert 2nd Line, Metastasiert 3rd Line+	HR+ HR-	HER2 pos. HER2 neg. HER2-low	Observational
CAMBRIA-1 NCT05774951	Adjuvant	HR+	HER2 neg.	Interventional
CAMBRIA-2 NCT05952557	Adjuvant	HR+	HER2 neg.	Interventional
ELEGANT NCT06492616	Adjuvant	HR+	HER2 neg.	Interventional
ELEMENT NCT06201234	Metastasiert 2nd Line, Metastasiert 3rd Line+	HR+	HER2 neg.	Interventional
FLAMINGO-01				

Reesi kontaktieren

Zusammenfassung

- Studienangebote je Einwohner in Deutschland sind viel niedriger als im internationalen Vergleich
- Lange Start-Up Zeiten erschweren die Rekrutierung durch zwischenzeitliche Veränderung in Standard
- Trend hin zu vielen Studien mit sehr speziellen Einschlusskriterien/Biomarkern und weniger Patientinnen wird bestehen bleiben
- Fokussierung auf einzelne Studien und Aktivierung des Netzwerks/Zuweiser kann die Rekrutierung erhöhen
- Je mehr Patientinnen je Studie eingeschlossen werden, umso höher Zufriedenheit, Qualität und auch Rentabilität
- Die ASCENT05 ist sehr gut geeignet für Netzwerkaktivierung/Zuweisungen. Eher jüngere Patientinnen mit hohem Risiko und Bereitwilligkeit für die Therapie die Klinik zu wechseln

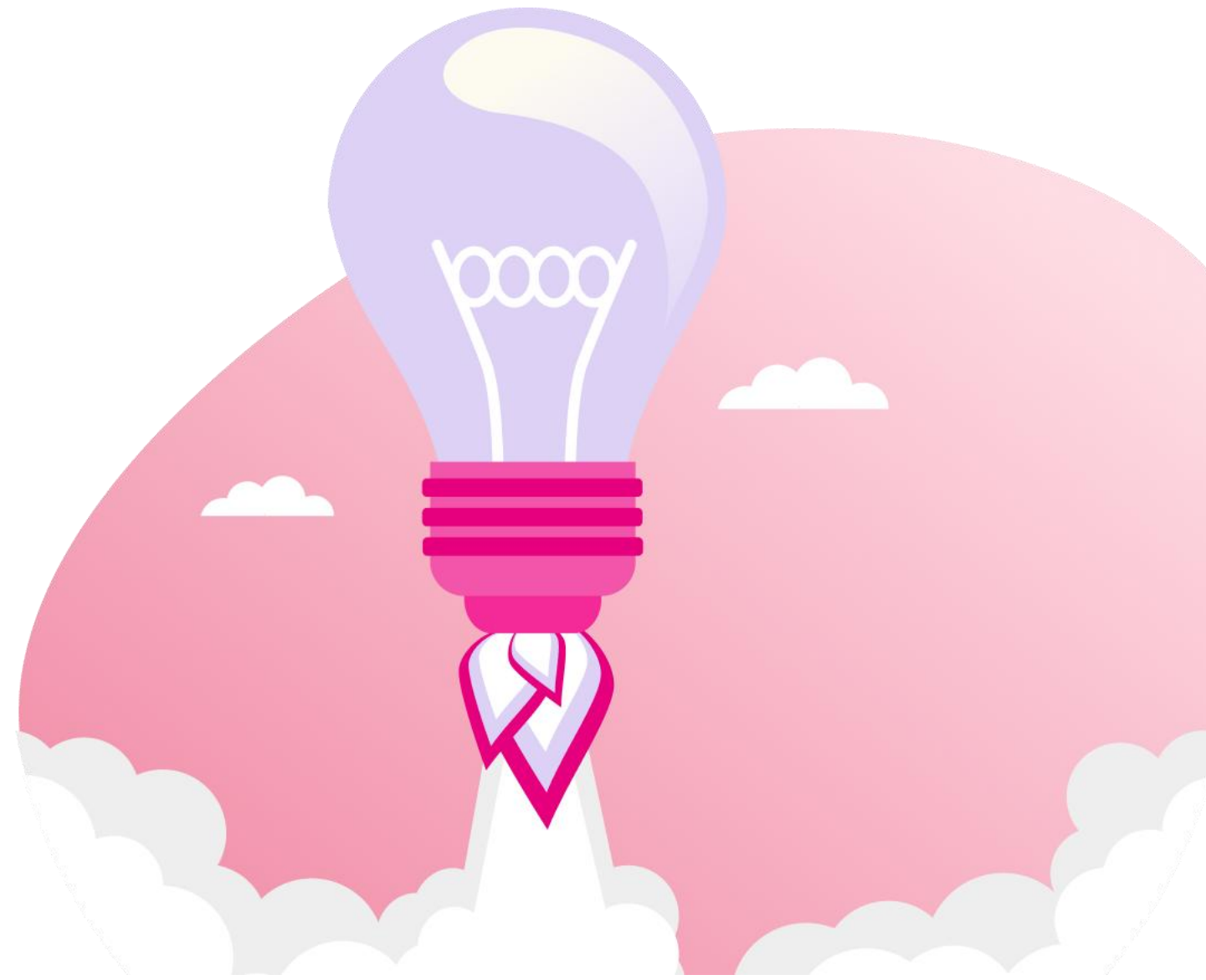


GBG Homepage



Reesi

Q&A Session



Q&A Session

Stellen Sie gerne Ihre Fragen



Prof. Dr. med. Frederik Marmé



Dr. med. Johannes Holtschmidt

Vielen Dank!

Die Slides erhalten Sie im Nachgang
über unsere GBG Library!

23.ASM 2026



GBG 23. Annual Scientific Meeting

Do, 12. & Fr, 13. März 2026
Frankfurt am Main, Meliá Frankfurt City Hotel

- Wissenschaftliche Vorträge
- Industrieausstellung
- Workshops
- Dinner inkl. Ehrungen am Do-Abend
- Early Bird: SN 70EUR, Ärzte 160EUR

14.März: **AGO Mamma** - State of the Art Meeting 2026



Tipp: Besuch im Senckenberg Naturmuseum