



Therapieoptimierung bei TNBC und Stellenwert der adjuvanten Immunonkologie – SASCIA und Ascent-05

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



Conflicts 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	-	-	-	-	-
Daiichi Sankyo	X	X	X	-	-	-	-	-
GSK	X	X	X	-	-	-	-	-
Clovis/Pharma&	X	X	X	-	-	-	-	-
Immunogen/Abbvie	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	-	-	-	-	-
Böhringer-Ingelheim	-	X	X	-	-	-	-	-
Myriad Genetics	X	X	-	-	-	-	-	-
Seagen/Pfizer	-	X	X	-	-	-	-	-
Novocure	-	X	-	-	-	-	-	-
Menarini Stemline	X	X	X	-	-	-	-	-
BIONTECH	-	X	-	-	-	-	-	-
Nerviano Medical Sciences	-	X	-	-	-	-	-	-
Immutep	-	-	-	-	-	-	-	IDMC
German Breast Group	-	-	X	-	-	-	-	-
AGO Study Group	-	-	X	-	-	-	-	-

- **Die meisten Patienten mit frühem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) bzw. high-risk HR+/HER2- Mammakarzinom werden neoadjuvant behandelt.**
 - Die pCR-Raten liegen beim TNBC bei ca. 40-57%, beim luminalen Mammakarzinom niedriger^{1,2}
 - Bei Hinzunahme Immun-Onkologie: pCR-Raten ca. 60-65%^{1,2}
 - TNBC & non-PCR: 5-yr EFS-Rate ca. 50%^{3,4,5} (KEYNOTE-522: 62,6% mit Pembro vs. 52,3% ohne)⁶
 - Mit dem CPS+EG Score können Patienten mit HR+/HER2-Tumoren und hohem Rezidivrisiko für post-neoadjuvante Therapien selektiert werden.⁷
- **Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die für post-neoadjuvante Therapie geeignet sind:**
 - **TNBC:** keine pCR
 - **HR+/HER2-:** CPS+EG-score ≥ 3 oder 2 & ypN+⁸
- **Post-neoadjuvante Therapien haben in Phase III Studien das Überleben verbessert.**⁹⁻¹²

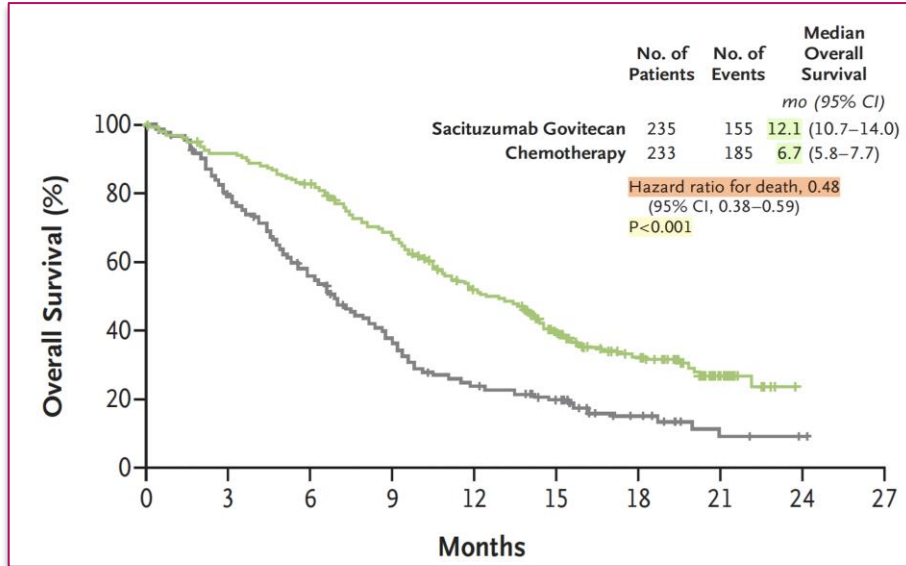
1. Schmid NEJM 2020; 2. Geyer SABCS 2024; 3. Hahnen JAMA Oncol 2017; 4. Sikov J Clin Oncol 2015; 5. Petrelli BCRT 2014; 6. Schmid Ann Oncol 2023; 7. Marmé Eur J Cancer 2016; 8. Marmé Eur J Cancer 2021.
9. Masuda N Engl J Med 2017; 10. von Minckwitz N Engl J Med; 2019; 11. Harbeck Ann Oncol 2021; 12. Tutt N Engl J Med 2021.

- **Sacituzumab Govitecan (SG) hat eine hohe Aktivität bei Patienten mit metastasiertem TNBC & HR+/HER2- Mammakarzinom ^{1,2,3}**
 - **mTNBC:** Phase-III **ASCENT-Studie** = OS-Benefit
→ unabhängig von Trop-2- & HER2-Expression und gBRCA1/2-Status ^{4,5,6}
 - **HR+ MBC:** Phase-III **TROPiCS-02 Studie** = OS Benefit
→ unabhängig von Trop-2- & HER2-Expression ^{7,8,9}
- **Effektivität bei starker Vorbehandlung mit Chemotherapien ≈ CHT-refraktärem MBC**
 - ASCENT: median 4 vorherige CHT-Linien
 - TROPiCS02: median 3 vorherige CHT-Linien für MBC
- **Hypothese: SG = ideale post-neoadjuvante Therapie bei erhöhtem Rückfallrisiko nach NACT**

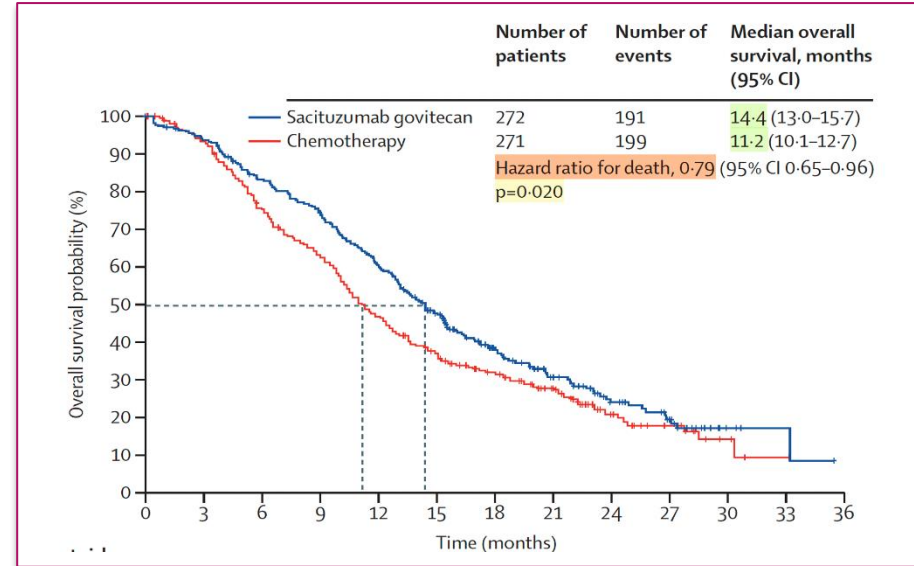
1. Bardia NEJM 2019; 2. Bardia J Clin Oncol 2018; 3. Kalinsky Ann Oncol 2020; 4. Bardia NEJM 2021; 5. Bardia Ann Oncol 2021; 6. Hurvitz ESMO Breast 2022; 7. Rugo JCO 2022; 8. Rugo ESMO 2022; 9. Marmé ESMO 2022

OS-Benefit durch SG bei CHT-refraktärem MBC

Phase-III ASCENT-Studie: mTNBC

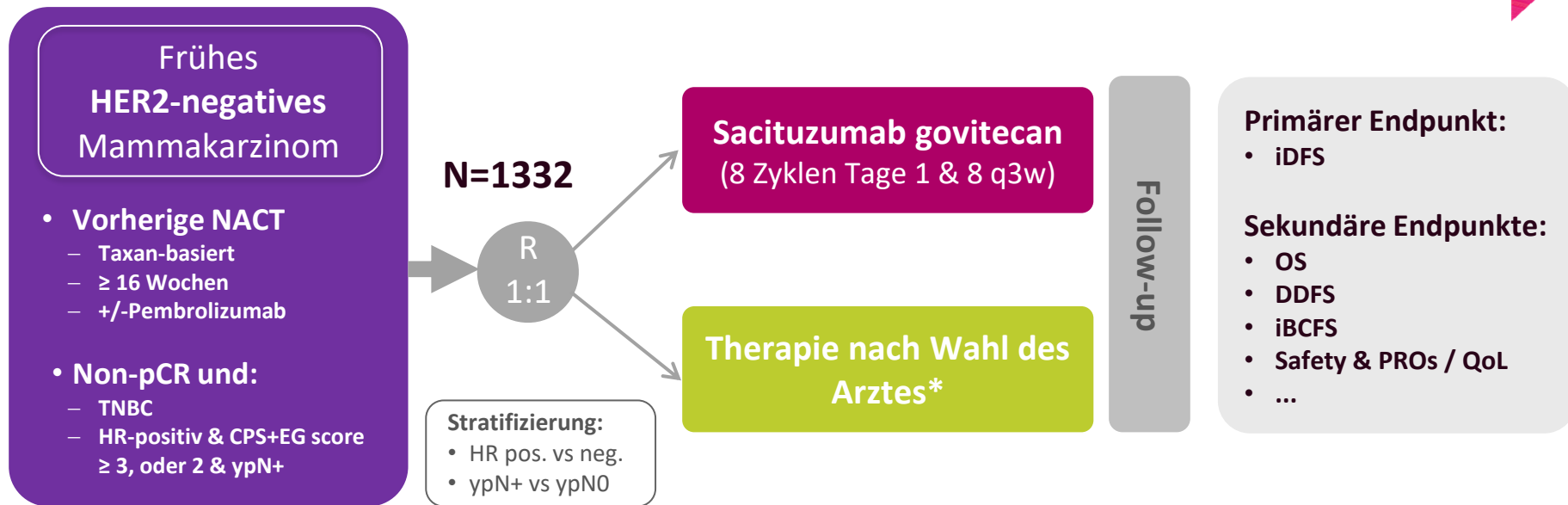


Phase-III-TROPiCS-02: HR+/HER2- MBC



Bardia A, NEJM 2021; Rugo H, Lancet 2023

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.

Einschlusskriterien (Auswahl)

- **Frühes, nicht metastasiertes Mammakarzinom**
- **Non-pCR nach NACT und:**
 - **HR-:** jede residuale invasive Erkrankung > ypT1mi und/oder ypN1>1mm
 - **HR+:** CPS+EG-Score ≥ 3 , oder 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
- **Abgeschlossene Strahlentherapie vor Beginn der Studienbehandlung**

Ausschlusskriterien (Auswahl)

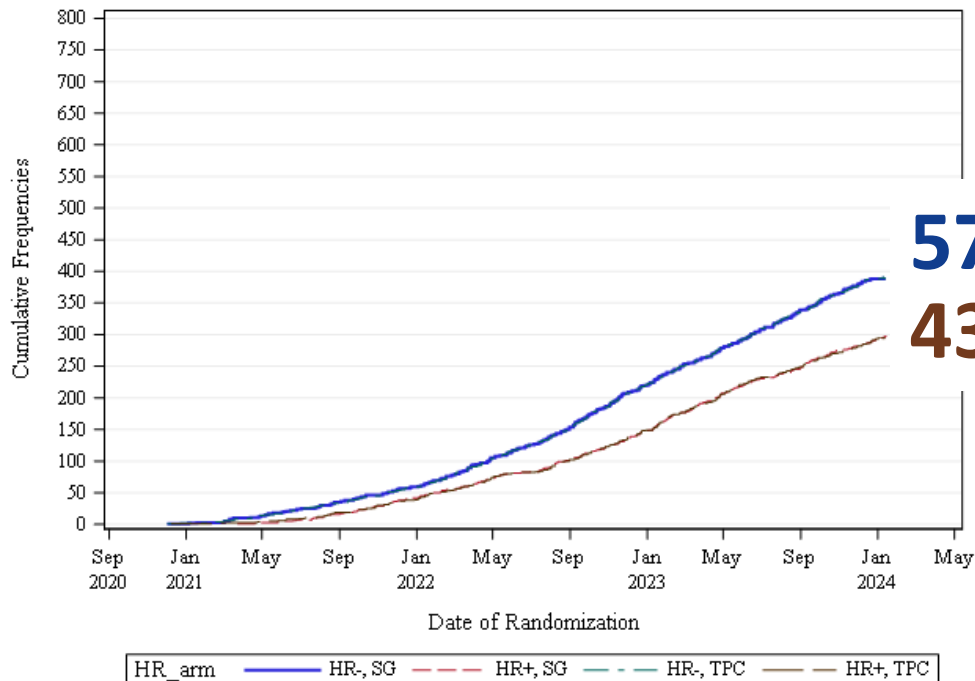
- **Stadium IV**
- **Schwere und relevante Komorbidität, die mit der Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln oder der Teilnahme an der Studie interagieren würde**
- **Bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz (>NYHA I) und/oder koronare Herzkrankheit**
- **Jeder Zustand, der die sichere Verabreichung der Behandlung nach Wahl des Arztes beeinträchtigt, falls der Patient in den TPC-Arm randomisiert wird**
- **Bekannte allergische Reaktionen auf Irinotecan**

ASM
RT /MAIN



Rekrutierung nach HR-Status und Arm

Recruitment by HR-status and arm



57% HR-
43% HR+

TPC HR-:

Capecitabin	n= 359
Platinum	n= 0
Observation/ET	n= 10
+ CDK4/6i	n= 1
Pembrolizumab	n= 24

TPC HR+:

Capecitabin	n= 70
Carboplatin	n= 1
Observation/ET	n= 229
+CDK4/6i	n= 60
Pembrolizumab	n= 1

Top-Rekrutierer

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
DIAKOVERE Henriettenstift Gynäkologie	Dr. Lübbe	34
Universitätsklinik Carl Gustav Carus a.d. Technischen Uni. Dresden	Dr. Link	31
Mammazentrum Hamburg	Prof. Schem	31
Rotkreuzklinikum München	Dr. Hanusch	29
Universitätsklinikum Erlangen	Prof. Fasching	29
Institut Claudius Regaud IUCTO	Dr. Dalenc	28
Institut Curie -site Paris	Dr. Loirat	26
MediOnko-Institut GbR	Dr. Klare	24
St. Elisabeth-Krankenhaus -Köln-Hohenlind	Dr. Helling-Giese	24
Hospital Universitario Ramon Y Cajal	Dr. Martínez Jáñez	24
Kli. Essen-Mitte Ev. Huyssens-Stift.	Dr. Reinisch	23
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	Prof. Dr. Fehm	20
Hämato-Onkologie im Medicum	Dr. Schreiber	20
Gustave Roussy Cancer Campus	Dr. Verret	20

SAEs nach SOC (Stand 17.02.2025)

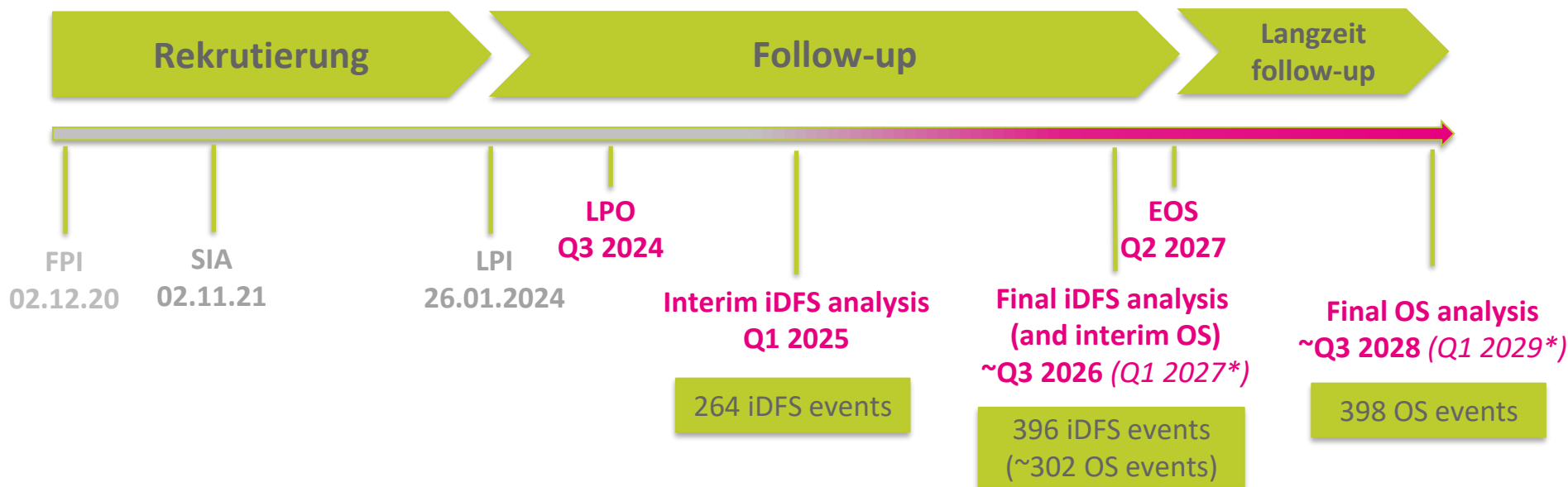
SOC	SG N=154 SAEs (N=115 Pat.)	TPC: CT* N=30 SAEs (N=26 Pat.)	TPC: Obs/ET N=16 SAEs (N=14 Pat.)
01. Infections and infestations	46	6	5
02. Neoplasms benign and malignant (including cysts and polyps)	1	0	0
03. Blood and the lymphatic system disorders	48	1	1
05. Endocrine disorders	0	1	0
06. Metabolism and nutrition	1	0	1
08. Nervous system disorders	2	2	1
09. Eye disorders	2	1	0
11. Cardiac disorders	3	2	1
12. Vascular disorders	4	1	2
13. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	1	1
14. Gastrointestinal disorders	25	5	0

SAEs nach SOC (Stand 17.02.2025)

SOC	SG N=154 SAEs (N=115 Pat.)	TPC: CT* N=30 SAEs (N=26 Pat.)	TPC: Obs/ET N=16 SAEs (N=14 Pat.)
15. Hepato-biliary disorders	1	1	2
16. Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1	0
17. Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders	1	0	0
18. Renal and urinary disorders	0	2	0
19. Pregnancy puerperium and perinatal conditions	0	2	0
20. Reproductive system and breast disorders	1	1	0
22. General disorders and administration site conditions	11	1	1
23. Investigations	2	0	0
24. Injury, poisoning and procedural complications	3	2	1

*nur Pat., die mit Capecitabin behandelt wurden

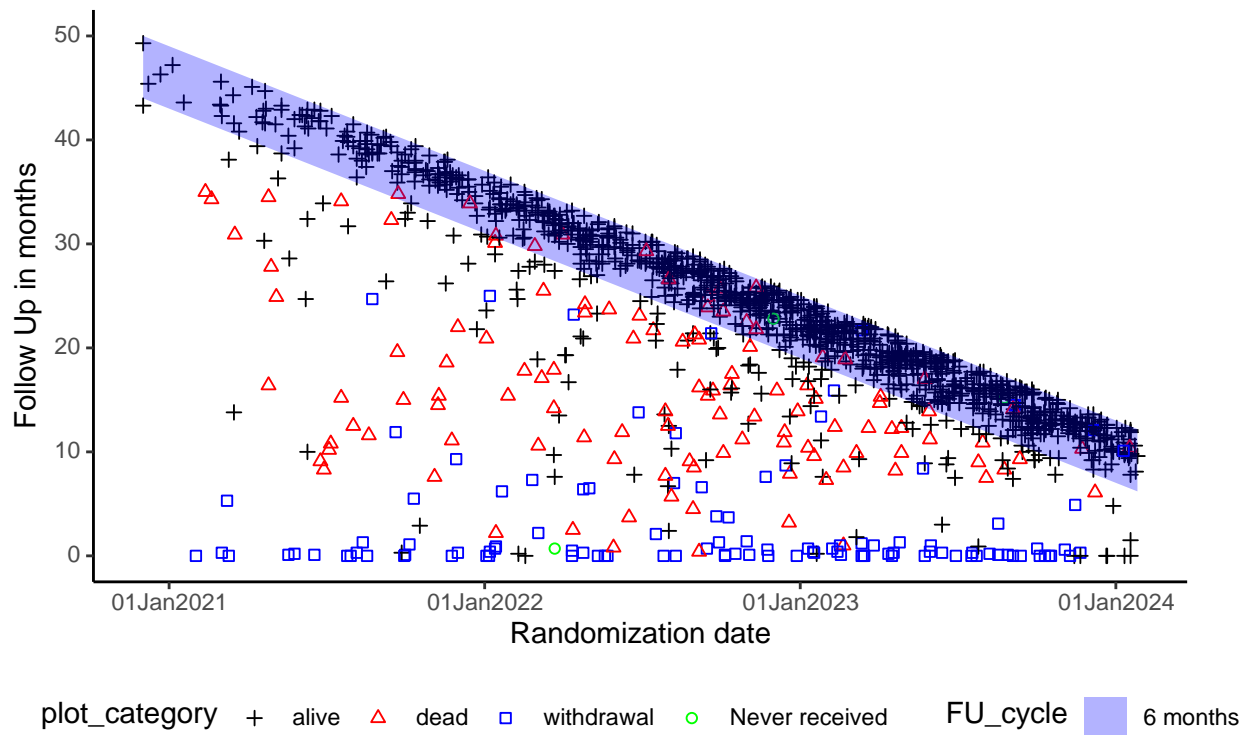
Aktualisierter Zeitplan



**ursprünglich geplante Zeitpläne laut Protokoll*

Follow-Up Status (Stand 31.01.2025)

Number of patients	1391
Median FU estimate	21.4 months
Median expected FU estimate	23.8 months
FU completeness	88.7%



Leiter der Klinischen Prüfung:

Prof. Dr. Frederik Marmé

Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik



Projektmanagement:

Dr. Laura Steinmann

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: SASCIA@gbg.de

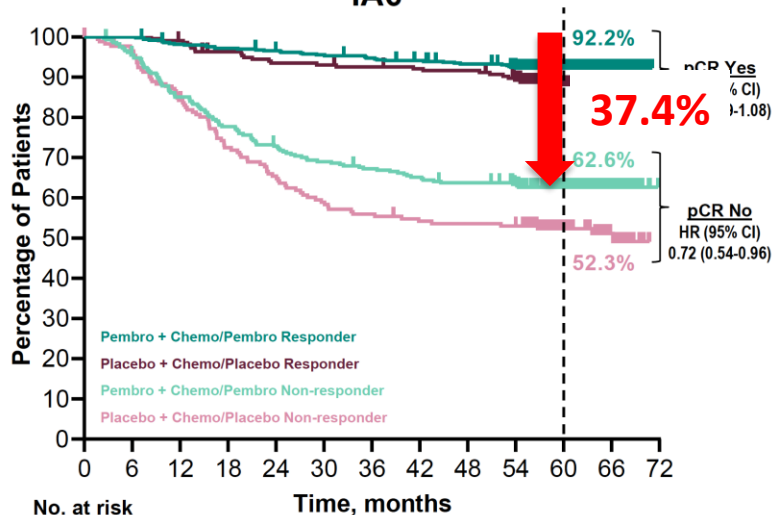
- Zwischenzeitlich ist die Therapie analog KN-522 Standard für eTNBC \geq AJCC Stage II
- Auch nach NACT + IO für frühes TNBC besteht bei invasivem Tumorrest ein 5-jahres Rezidiv-Risiko von 37,4% ¹
- Pembrolizumab ist nur als adjuvante Monotherapie zugelassen, der Stellenwert ist jedoch unbekannt
- Die Frage der besten post-neoadjuvanten Therapie ist für diese Situation unklar:
 - Pembrolizumab
 - Capecitabine
 - Pembrolizumab + Capecitabine
 - (gBRCAmut: Olaparib)
 - **NEUE THERAPIEANSÄTZE!**

1. Schmid P, et al. *Ann Oncol*. 2023; 2. Schrodi S, et al. *Ann Oncol*. 2021

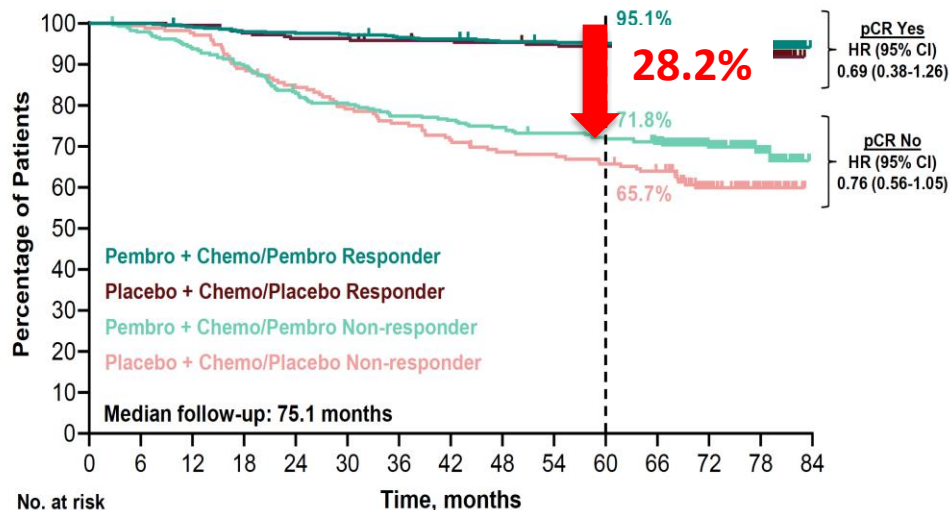
Prognose bei non-pCR nach NACT + IO in KN-522

Event-free Survival

IA6



Overall Survival



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

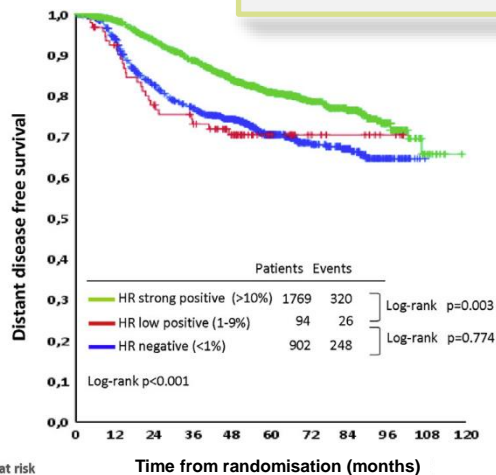
- Nach der besonders hohen Nachfrage nach Studienteilnahme in der SASCIA Studie steht nun für die Patientinnen mit höchstem Rückfall-/Mortalitätsrisiko eine Folgestudie mit einer attraktiven Therapie bereit (ASCENT-05)
- In der ASCENT-05 erhalten alle Patientinnen die **Möglichkeit zur Kombination Pembrolizumab mit Chemotherapie** (SG oder Capecitabin)
- **Einschluss von HR schwach-positivem** (ER/PR<10%) Brustkrebs ist möglich, da sie ein sehr vergleichbares Rückfallrisiko haben wie TNBC ²
 - insbesondere für die ER-low EBCs profitieren (pCR) vermutlich durch NACT + IO (KN-756; CeckMate-7FL)
 - In der klinischen Praxis werden diese neoadjuvant häufig/meist analog den TNBCs mit KN-522 behandelt
- Ein kleiner Teil der Patientinnen darf auch ohne neoadjuvant Immuntherapie and der Studie teilnehmen

1. Schmid P, et al. *Ann Oncol.* 2023; 2. Schrod S, et al. *Ann Oncol.* 2021; 3. Cardoso F et al *Nat Med* 2025

HR Positivität – Wo liegt die Grenze?

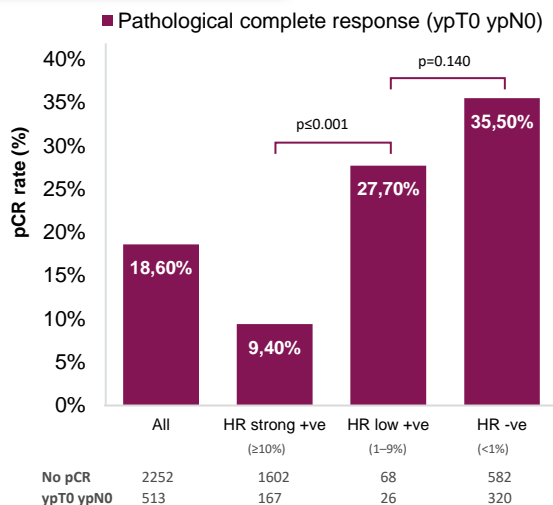
TNBCs also include tumours with low ER and PR expressions that are HER2 negative

GBG neoadjuvant study cohort¹

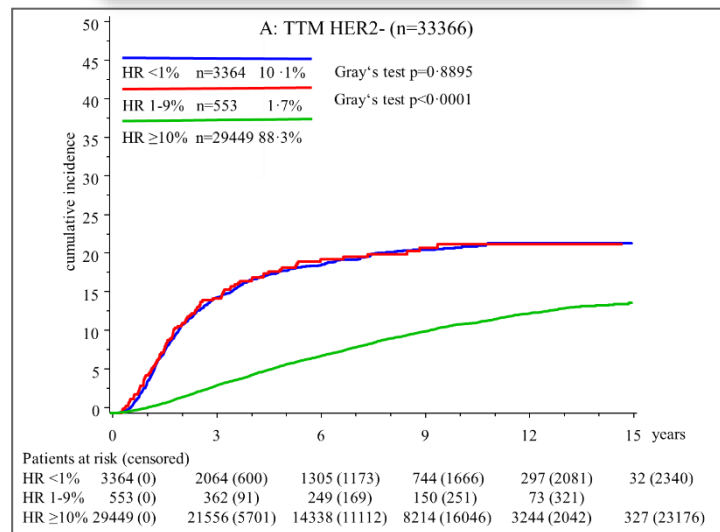


Patients at risk

Time from randomisation (months)	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		



Munich Cancer Registry cohort²

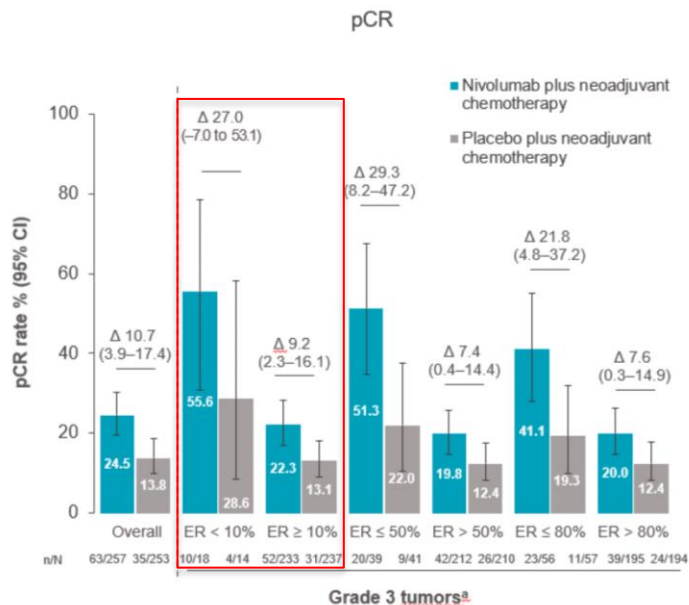


ER=oestrogen receptor; GBG=German Breast Group; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; HR=hormone receptor; pCR=pathological complete response; PR=progesterone receptor; TTM=time to metastasis; TNBC=triple-negative breast cancer.

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 (%)		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)

Placebo–Chemotherapy Better Pembrolizumab–Chemotherapy Better

Loi S et al. *Nat Med* 2025; Cardoso F et al. *Nat Med* 2025

Rolle der adjuvanten Immuntherapie beim eTNBC

- Biologische Rational unterstützt die neoadjuvante Immuntherapie: Freisetzung von Tumorantigenen, Präsenz von TILs ¹
- Beim Melanom zeigte der direkte Vergleich neo- versus adjuvant Pembro einen deutlichen Vorteil für die neoadjuvante Therapie ²
- Die Bedeutung der adjuvanten Immuncheckpoint-Therapie beim eTNBC ist unklar
- Nach KN-522 ist Fortsetzen von Pembrolizumab unabhängig von pCR Standard ³
- In der Phase II GeparNuevo Studie zeigte sich ein DDFS-Vorteil bei ausschließlich neoadjuvanter Immuntherapie mit Curvalumab plus Chemotherapie ⁴
- Die rein adjuvant Phase III ALEXANDRA/IMpassion030-Studie beim eTNBC zeigte durch die alleinige adjuvante Immuncheckpoint-Therapie (Atezolizumab) keinen Vorteil ⁵
- **Aber:** In der A-BRAVE Studie Signal für Nutzen einer REIN adjuvante Immuntherapie ⁶

1. Versluis JM et al., Nat Med. 2020; 2. Patel SP et al., NEJM 2023; 3. Schmid et al., NEJM 2024; 4. Loibl S et al. Ann Oncol 2022; 5. Ignatiadis M et al., JAMA 2025; 6. Conte PF et al., ASCO 2024

Welche Rolle spielt die „adjuvante“ Therapieteil?

KEYNOTE-522

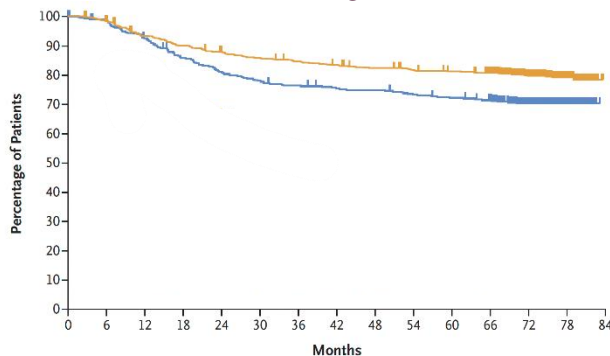
IO neoadjuvant

OP

IO adjuvant

Random. Phase III
Placebo-controlled
N=1174

EFS



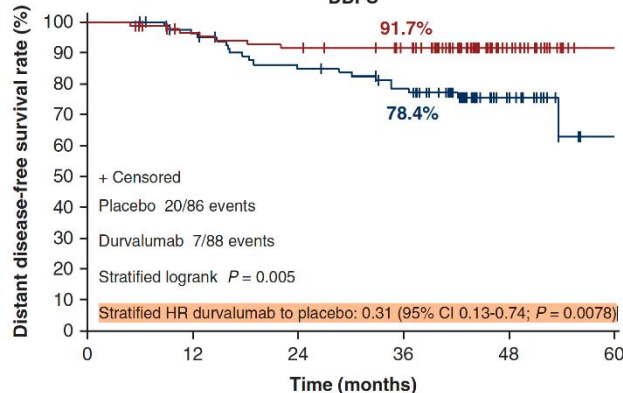
GeparNuevo (G9)

IO neoadjuvant

OP

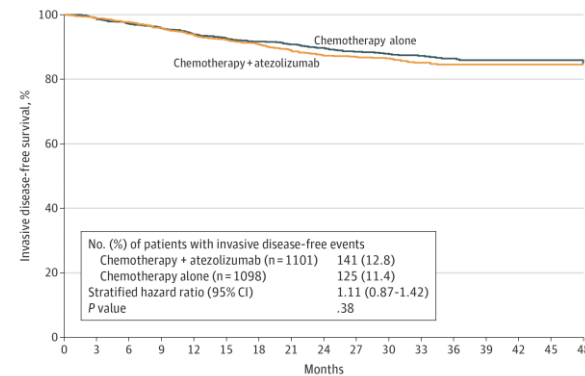
Random. Phase II
Placebo-controlled
N=174

DDFS



IMpassion030

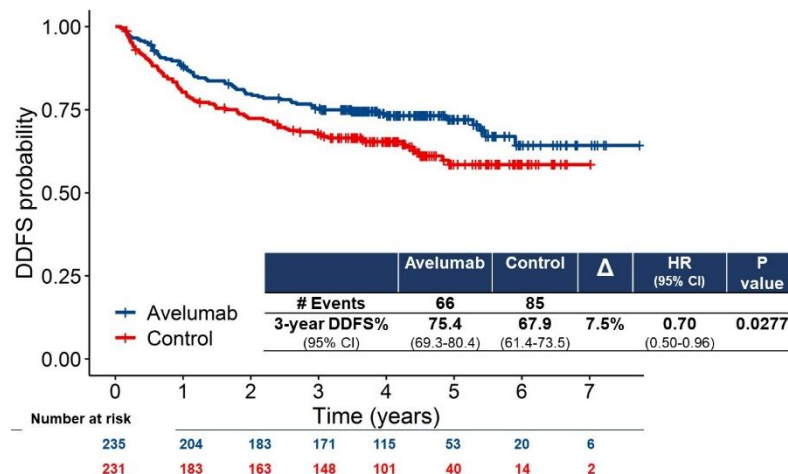
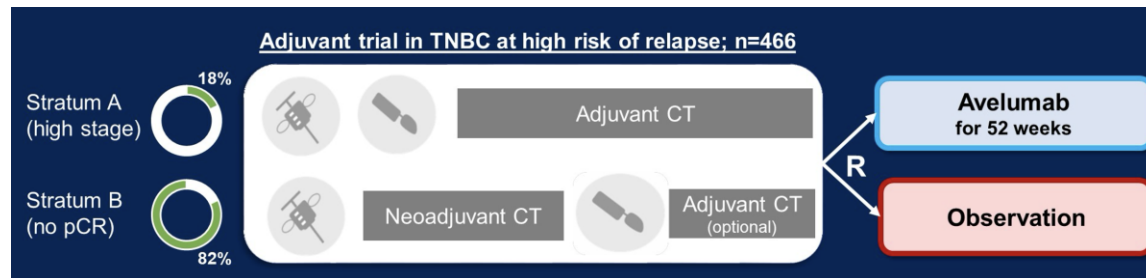
Random. Phase II
Placebo-controlled
N=174



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

A-BRAVE Trial – Distant disease-free survival, ITT

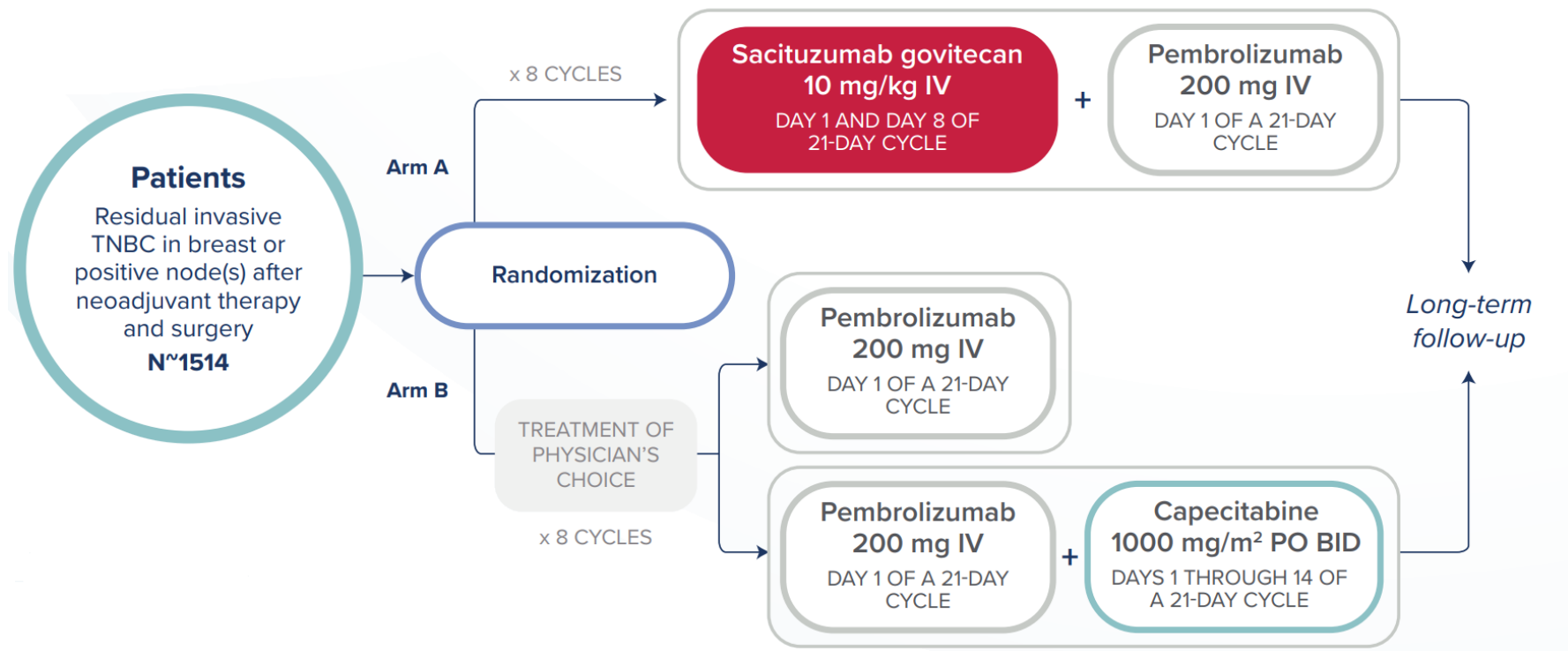
(post-hoc exploratory)



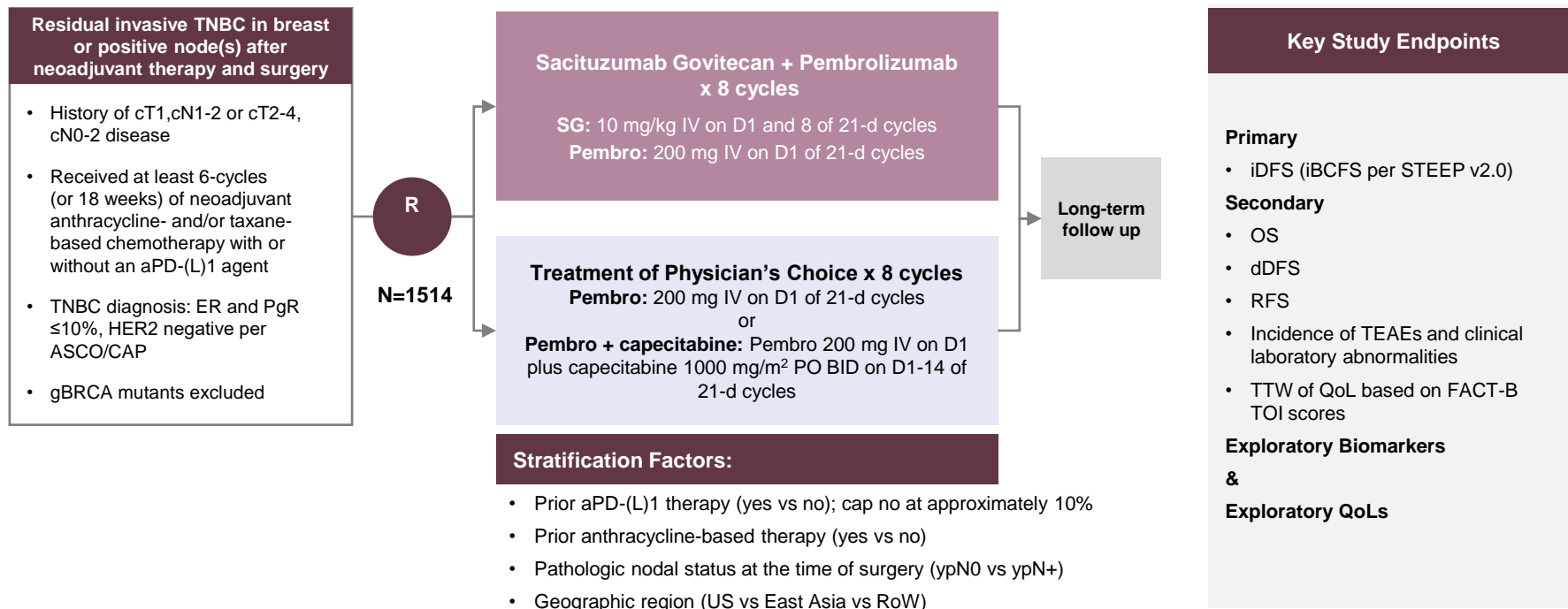
Cave: primärer Endpunkt (DFS) nicht erreicht

Nachfolgestudie GBG 119 – Ascent-05

22. ASM
FRANKFURT /MAIN



Amendment 4 Schema (Feb 2025)



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 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-Inhibitor oder ADC mit Topo1-Payload
- Myokardinfarkt ≤ 6 Monaten vor Einschluss; LVEF $< 50\%$, Vorgeschichte schwerer ventrikulärer Arrhythmien
- Aktive schwere Infektion, die eine antimikrobielle Behandlung erfordert

Zentren – DEU – Zuweisung über Reesi¹

22. ASM
FRANKFURT / MAIN



Standorte (35)

Im Netzwerk Im Umkreis Alle Standorte

Studienzentrum Onkologie Ravensburg
Elisabethenstraße 19, 88212 Ravensburg, Deutschland

Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg im Breisgau, Deutschland

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

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

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

Klinikum Ernst von Bergmann Potsdam

Reesi kontaktieren

International Investigator:

Prof. Dr. Frederik Marmé
Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik

Projektmanagement:

DE: Viktoria Tierbach, Ioannis Gkantiragas

Global: Priyanka Ghatge

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

E-Mail: ascent-05@gbg.de



대한항암요법연구회
KOREAN CANCER STUDY GROUP



LACOG

LATIN AMERICAN COOPERATIVE
ONCOLOGY GROUP

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

