



# **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	-	-	-	-	-

# Rationale I

- 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<sup>1,2</sup>
  - Bei Hinzunahme Immun-Onkologie: pCR-Raten ca. 60-65% <sup>1,2</sup>
  - TNBC & non-PCR: 5-yr EFS-Rate ca. 50% <sup>3,4,5</sup> (KEYNOTE-522: 62,6% mit Pembro vs. 52,3% ohne)<sup>6</sup>
  - Mit dem CPS+EG Score können Patienten mit HR+/HER2-Tumoren und hohem Rezidivrisiko für post-neoadjuvante Therapien selektiert werden.<sup>7</sup>
- Patienten mit hohem Rezidivrisiko, die für post-neoadjuvante Therapie geeignet sind:
  - TNBC:                    keine pCR
  - HR+/HER2-:            CPS+EG-score ≥3 oder 2 & ypN+ <sup>8</sup>
- Post-neoadjuvante Therapien haben in Phase III Studien das Überleben verbessert. <sup>9-12</sup>

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.

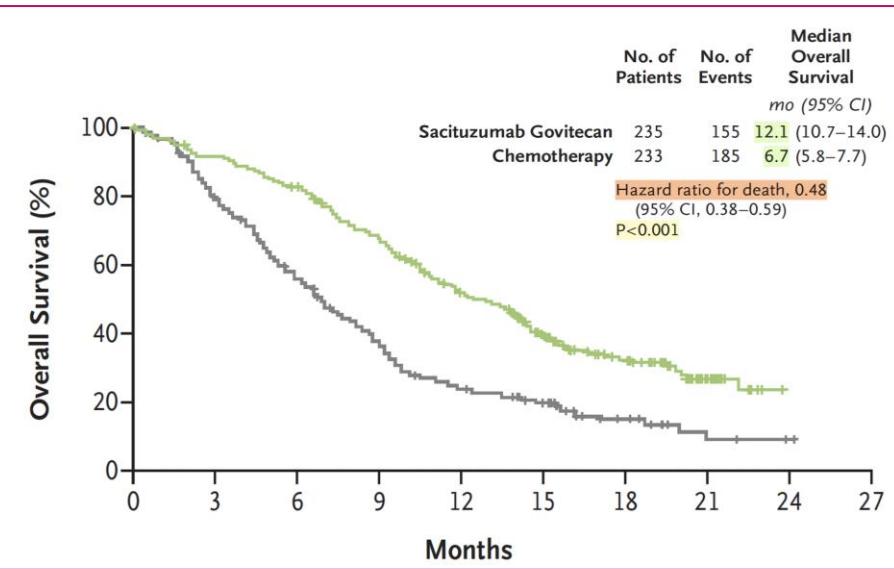
# Rationale II

- Sacituzumab Govitecan (SG) hat eine hohe Aktivität bei Patienten mit metastasiertem TNBC & HR+/HER2- Mammakarzinom <sup>1,2,3</sup>
  - mTNBC: Phase-III **ASCENT-Studie** = OS-Benefit  
→ unabhängig von Trop-2- & HER2-Expression und gBRCA1/2-Status <sup>4,5,6</sup>
  - HR+ MBC: Phase-III **TROPiCS-02 Studie** = OS Benefit  
→ unabhängig von Trop-2- & HER2-Expression <sup>7,8,9</sup>
- 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

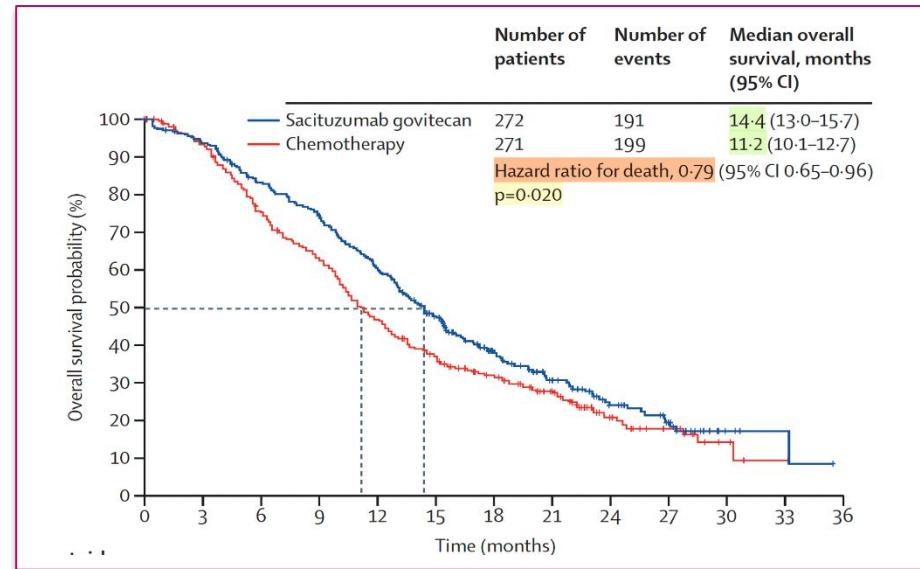
1. Bardia NEJM 2019; 2. Bardia J Clin Oncol 2018; 3. Kalinsky Ann Oncol 2020; 4. Bardia NEJM 2021; 5. Bardia Ann Oncol 2021; 6. Hurvitz ESMO Breast 2022; 7. Rugo JCO 2022; 8. Rugo ESMO 2022; 9. Marmé ESMO 2022

# OS-Benefit durch SG bei CHT-refraktärem MBC

## Phase-III ASCENT-Studie: mTNBC

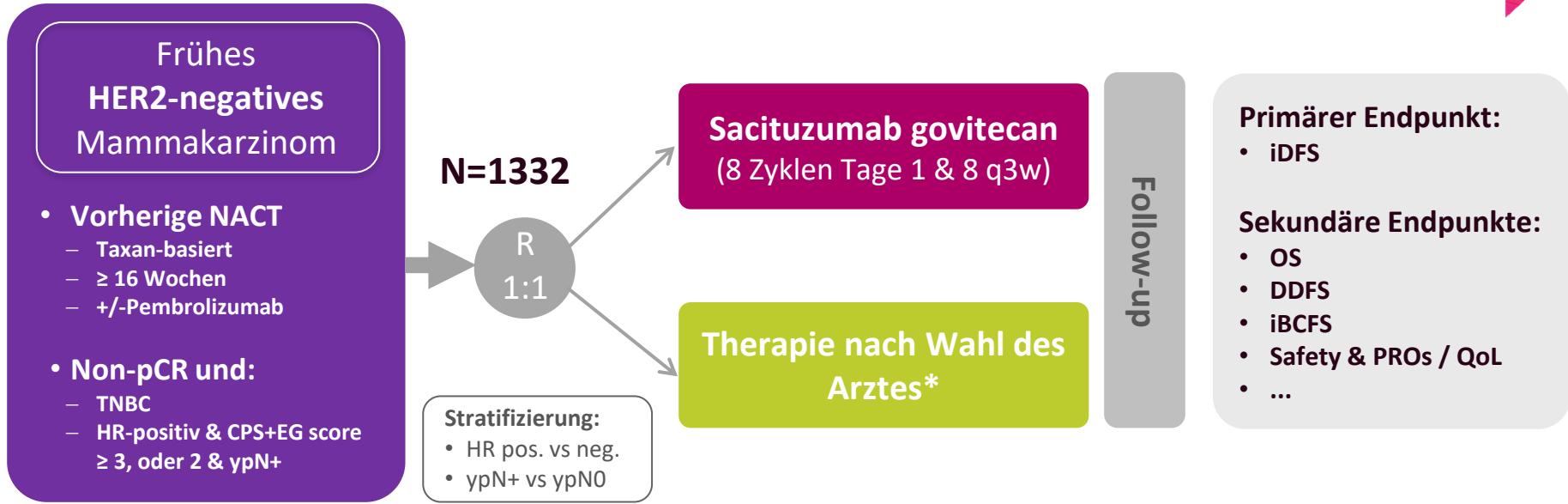


## Phase-III-TROPiCS-02: HR+/HER2- MBC



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.

# Einschluss-/ Ausschlusskriterien

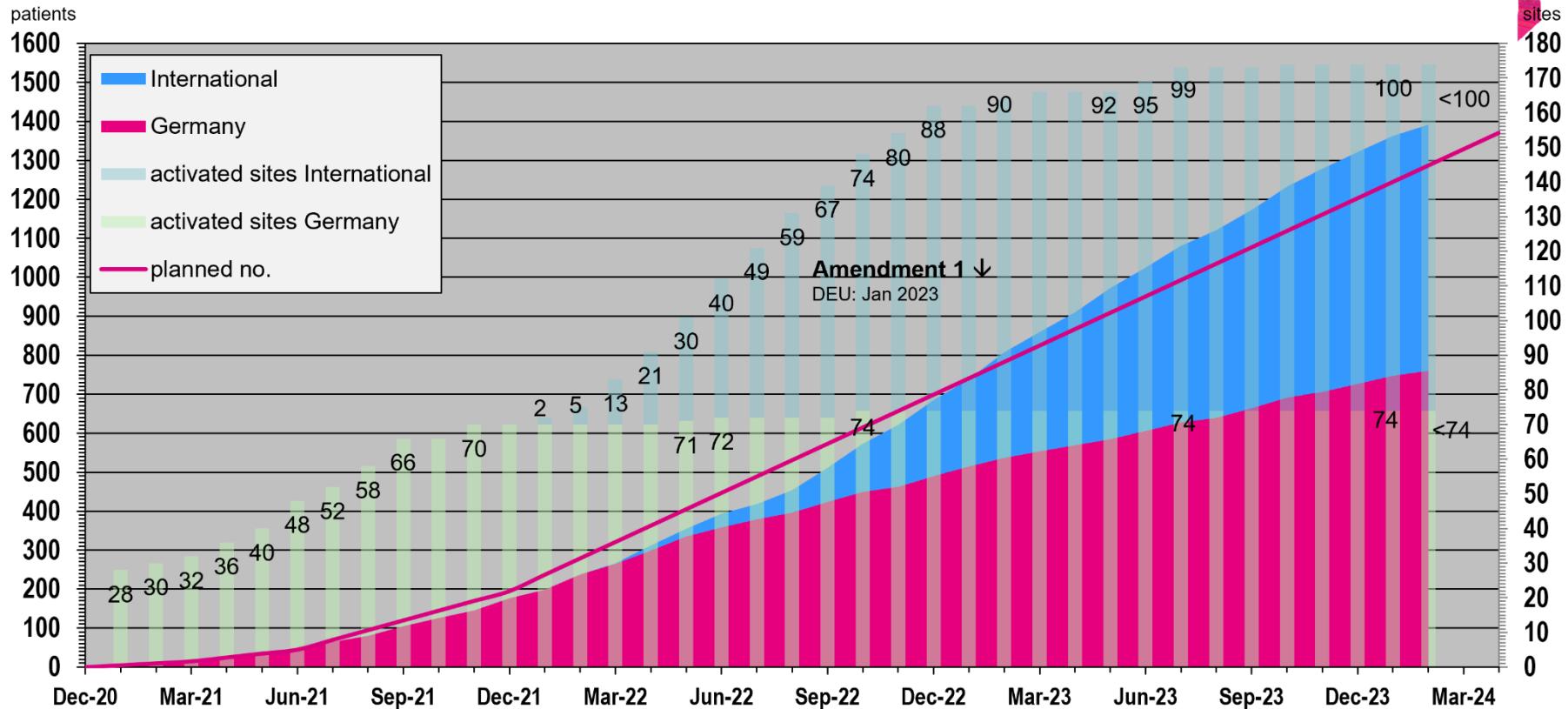
## Einschlusskriterien (Auswahl)

- 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

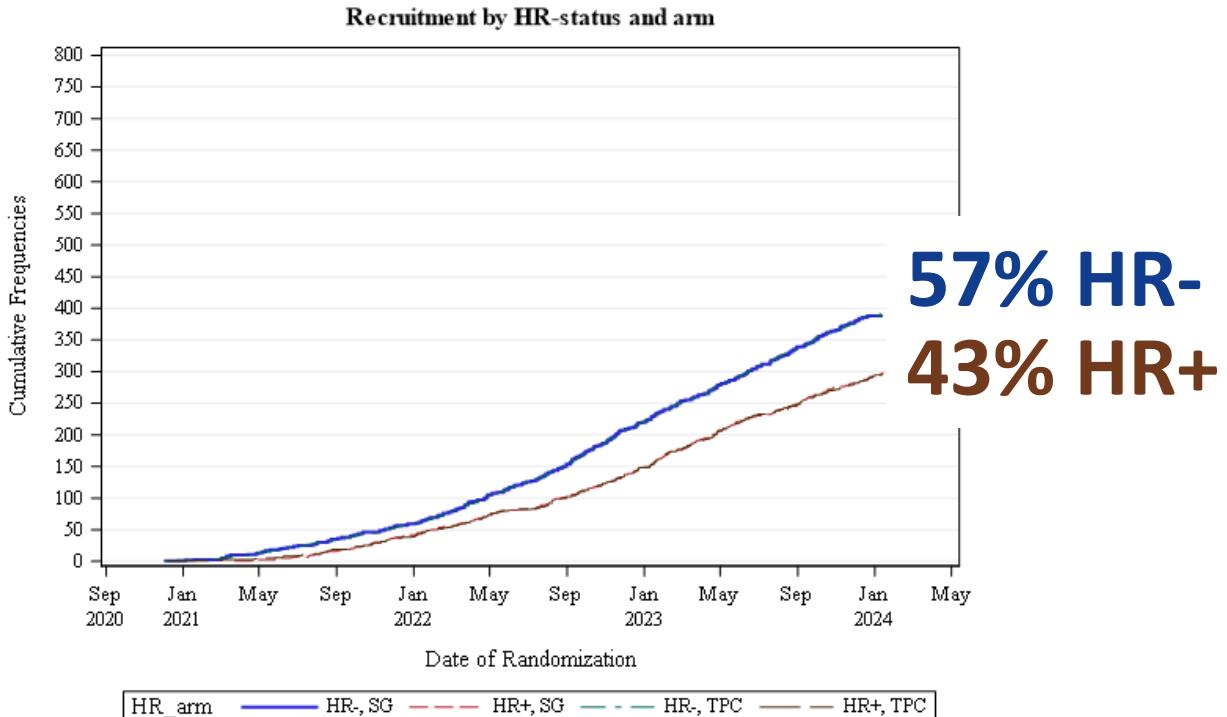
## Ausschlusskriterien (Auswahl)

- 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

# Rekrutierung komplettiert am 26.01.2024 (n = 1391)



# Rekrutierung nach HR-Status und Arm



## 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)

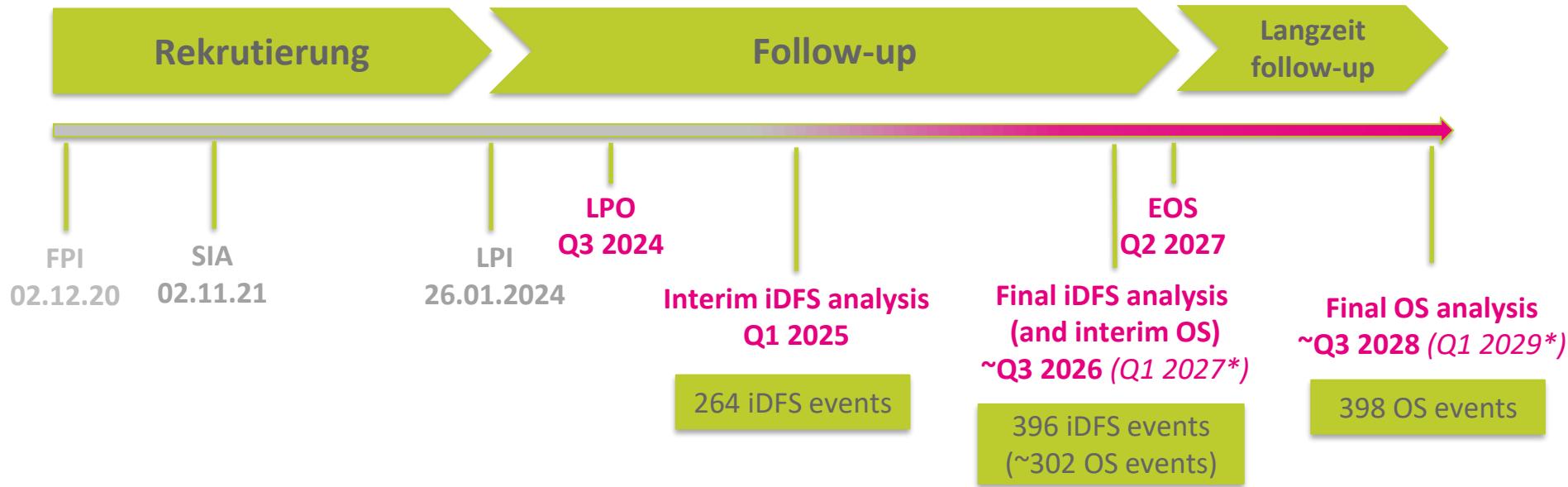
SOC	SG N=154 SAEs (N=115 Pat.)	TPC: CT* N=30 SAEs (N=26 Pat.)	TPC: Obs/ET N=16 SAEs (N=14 Pat.)
01. Infections and infestations	46	6	5
02. Neoplasms benign and malignant (including cysts and polyps)	1	0	0
03. Blood and the lymphatic system disorders	48	1	1
05. Endocrine disorders	0	1	0
06. Metabolism 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

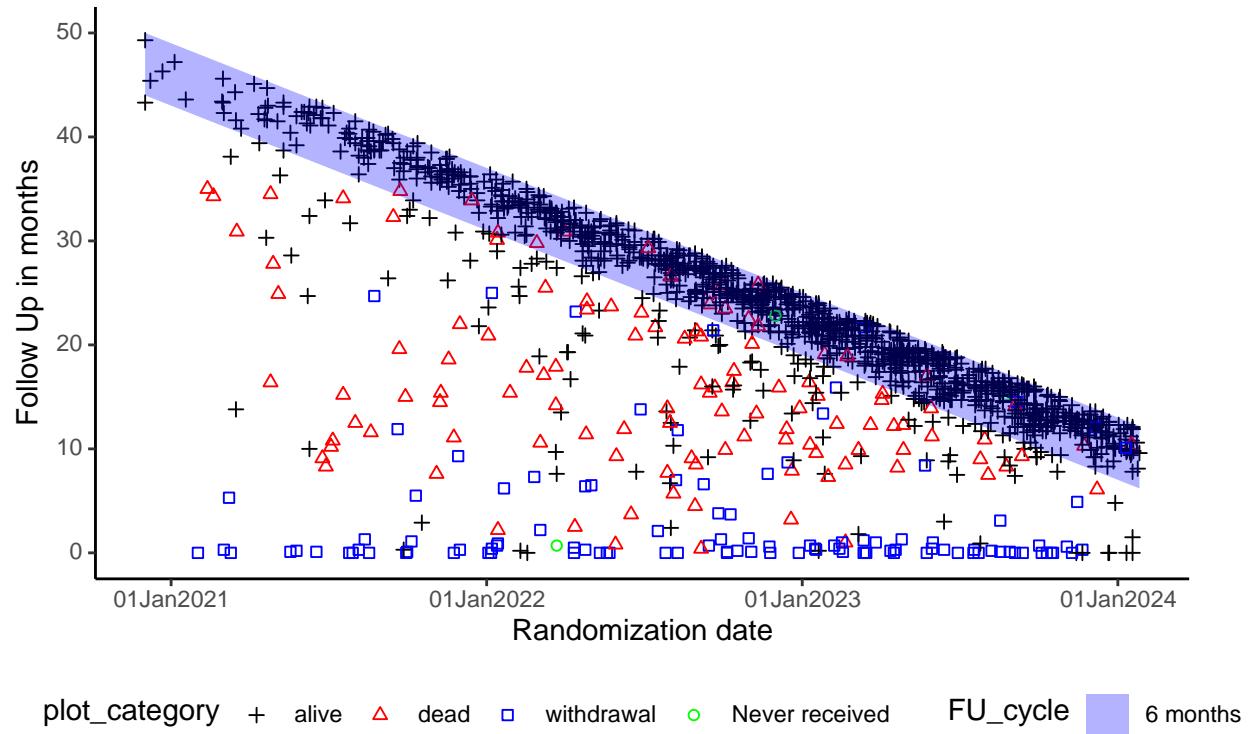
# Aktualisierter Zeitplan



\*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%



# Kontakt

---



**Leiter der Klinischen Prüfung:**

**Prof. Dr. Frederik Marmé**

**Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik**



**Projektmanagement:**

**Dr. Laura Steinmann**

**GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg**

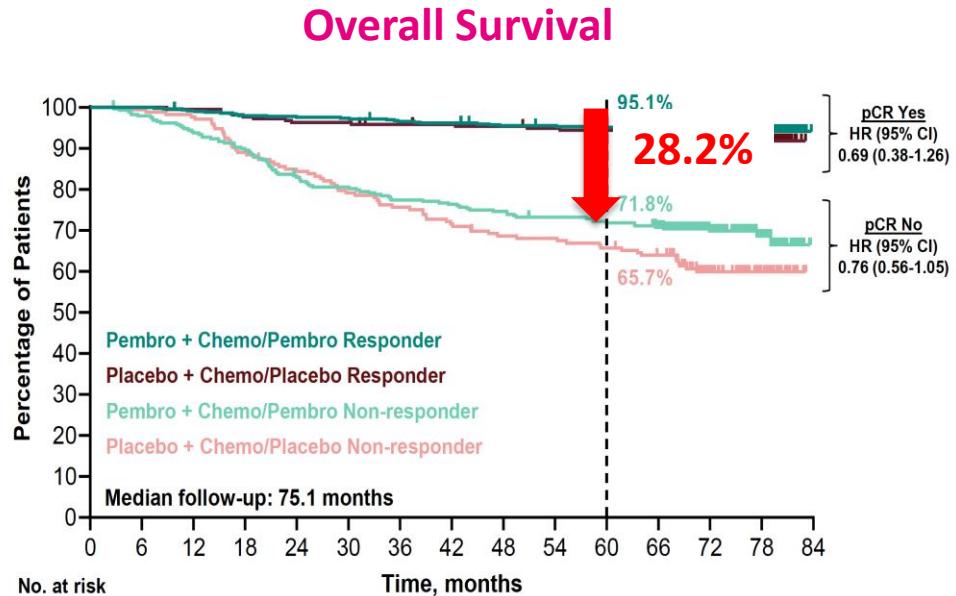
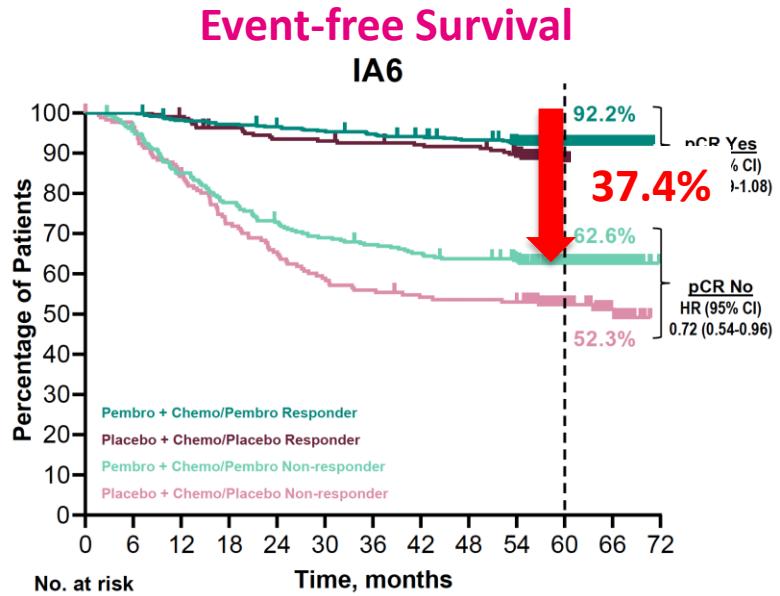
**E-Mail: SASCIA@gbg.de**

# Rationale III – ASCENT-05

- Zwischenzeitlich ist die Therapie analog KN-522 Standard für eTNBCB ≥ AJCC Stage II
- Auch nach NACT + IO für frühes TNBC besteht bei invasivem Tumorrest ein 5-jahres Rezidiv-Risiko von 37,4% <sup>1</sup>
- 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



# Rationale III – ASCENT-05

- 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<sup>2</sup>
  - 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 an der Studie teilnehmen

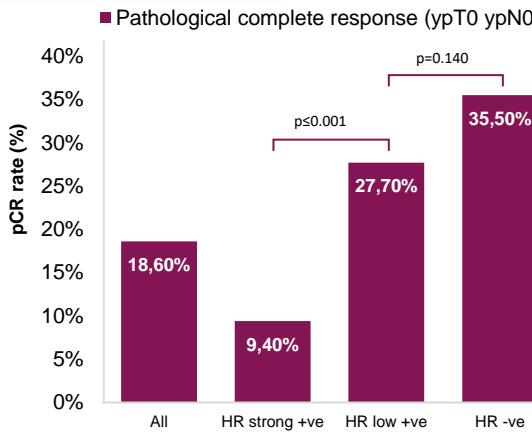
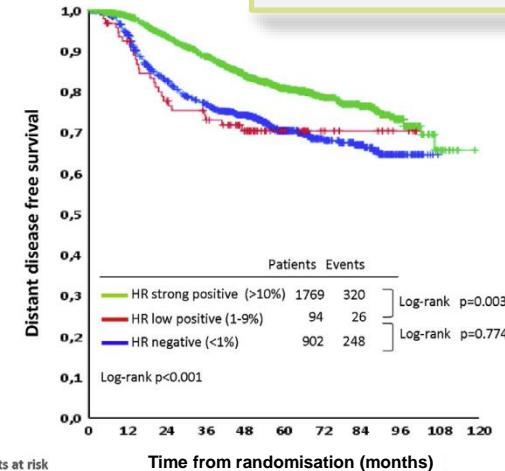
1. Schmid P, et al. *Ann Oncol.* 2023; 2. Schrodi S, et al. *Ann Oncol.* 2021; 3. Cardoso F et al *Nat Med* 2025



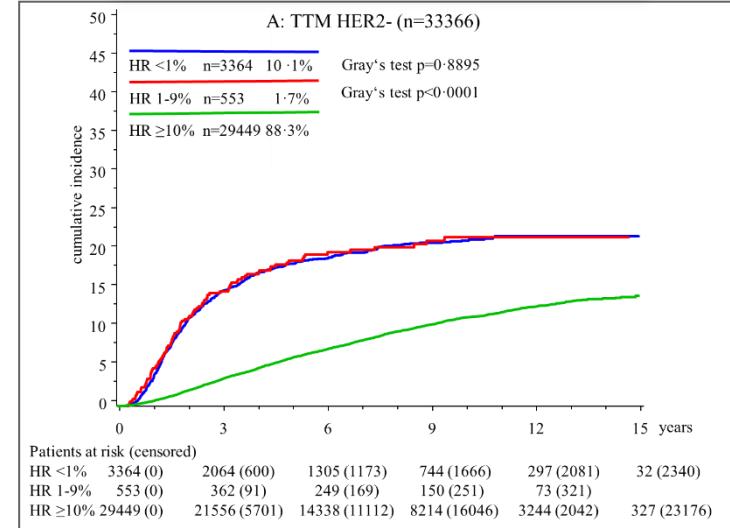
# HR Positivität – Wo liegt die Grenze?

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

GBG neoadjuvant study cohort<sup>1</sup>



Munich Cancer Registry cohort<sup>2</sup>

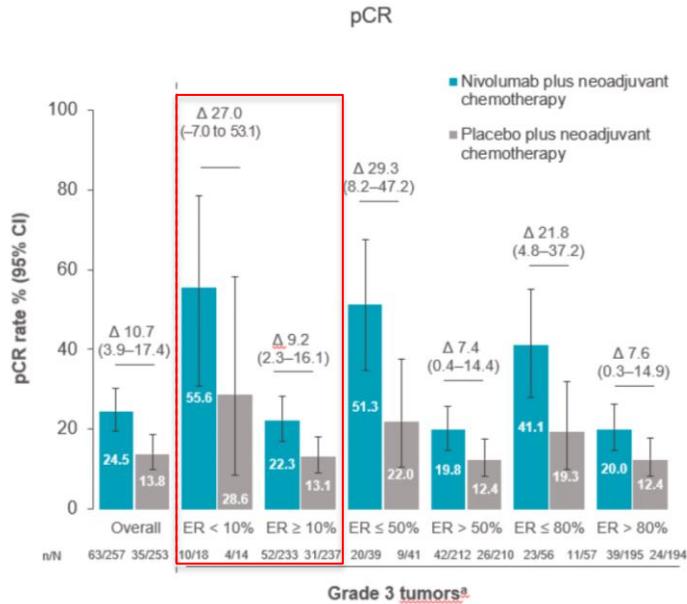


ER=oestrogen receptor; GBG=German Breast Group; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; HR=hormone receptor; pCR=pathological complete response; PR=progesterone receptor; TTM=time to metastasis; TNBC=triple-negative breast cancer.

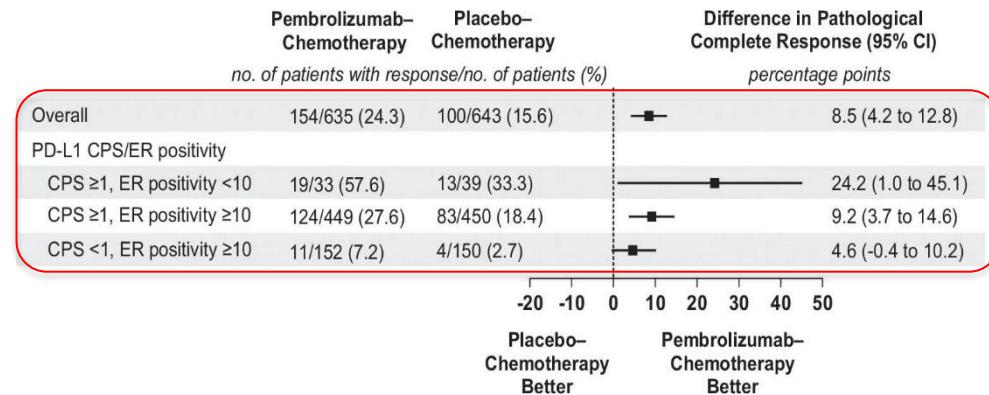
1. Villegas SL, et al. Eur J Cancer 2021;148:159–170. 2. Schrodi S, et al. Ann Oncol. 2021;

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

## CheckMate 7FL



## KEYNOTE-756



# Rolle der adjuvanten Immuntherapie beim eTNBC

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

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

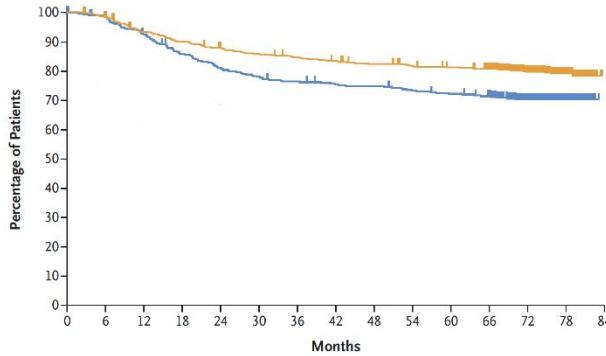
# Welche Rolle spielt die „adjuvante“ Therapieteil?

## KEYNOTE-522

IO neoadjuvant      OP      IO adjuvant

Random. Phase III  
Placebo-controlled  
N=1174

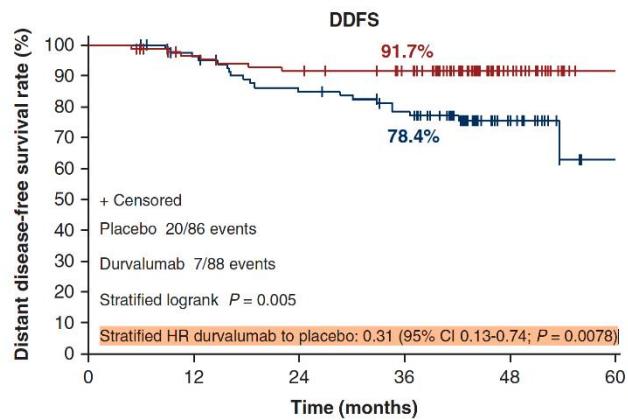
EFS



## GeparNuevo (G9)

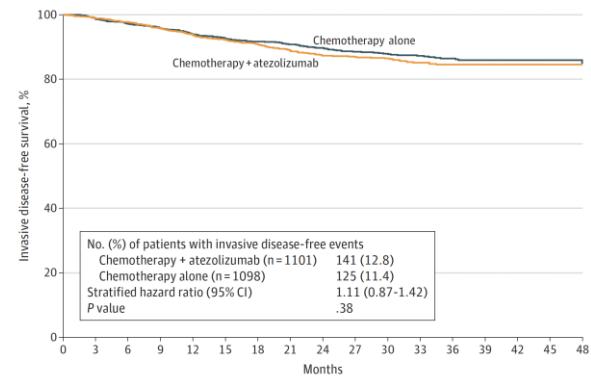
IO neoadjuvant      OP

Random. Phase II  
Placebo-controlled  
N=174



## IMpassion030

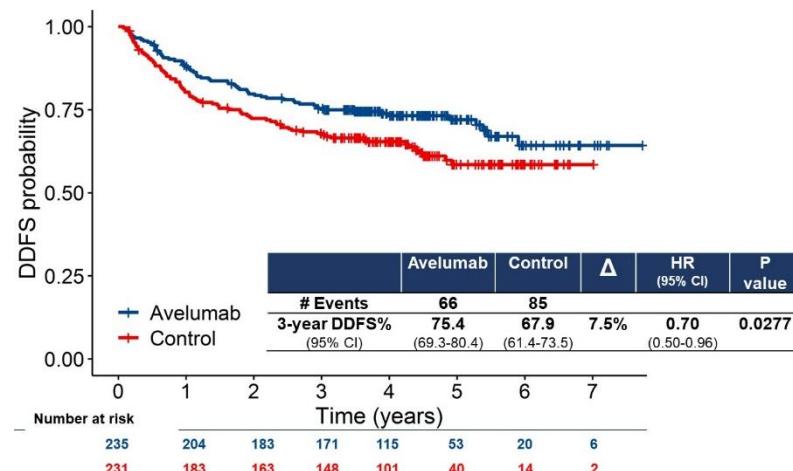
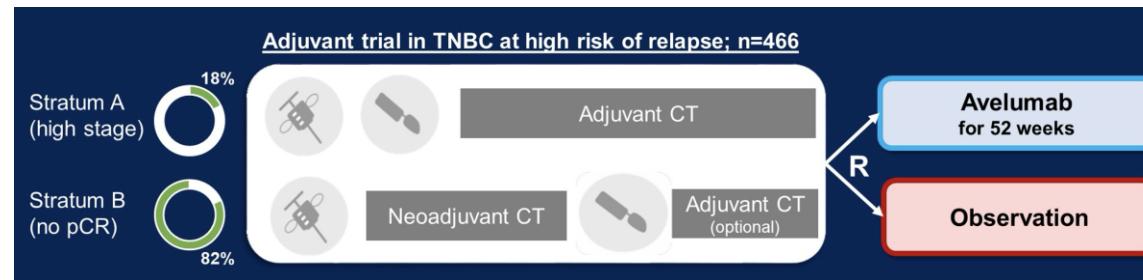
Random. Phase II  
Placebo-controlled  
N=174



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

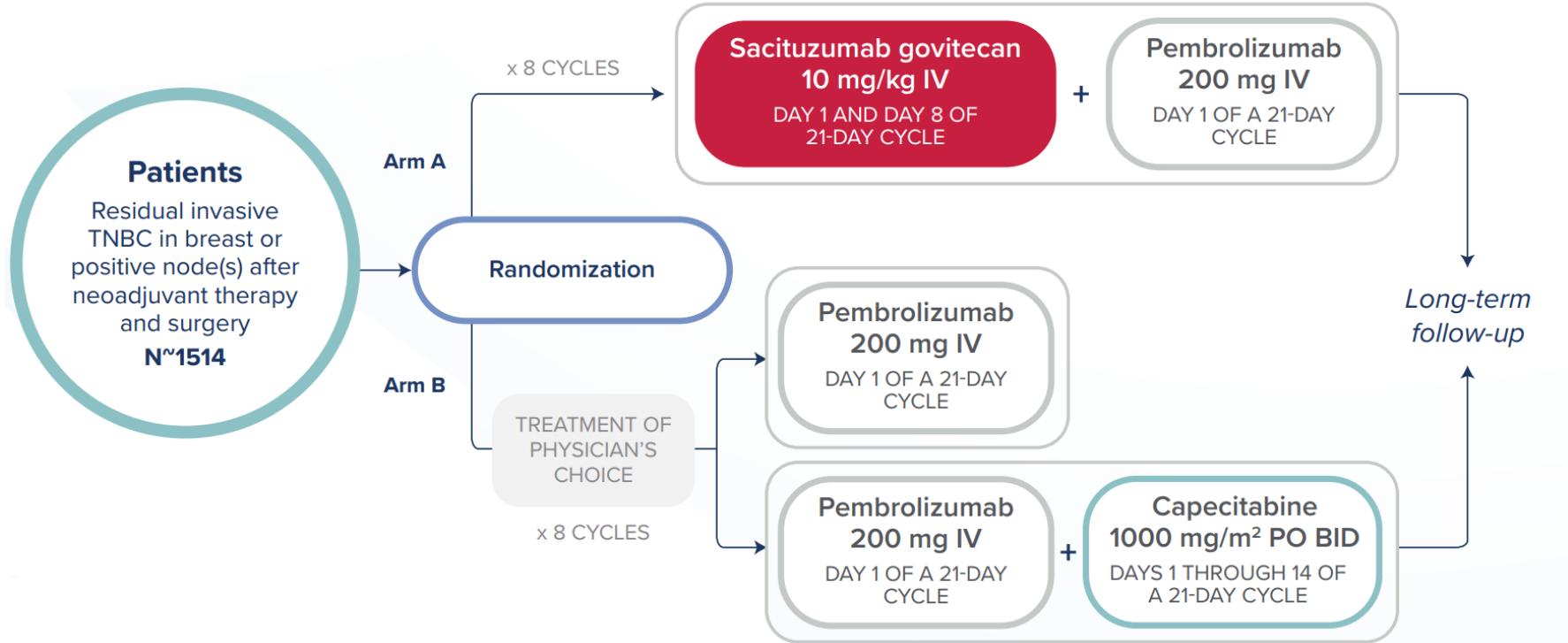
(post-hoc exploratory)



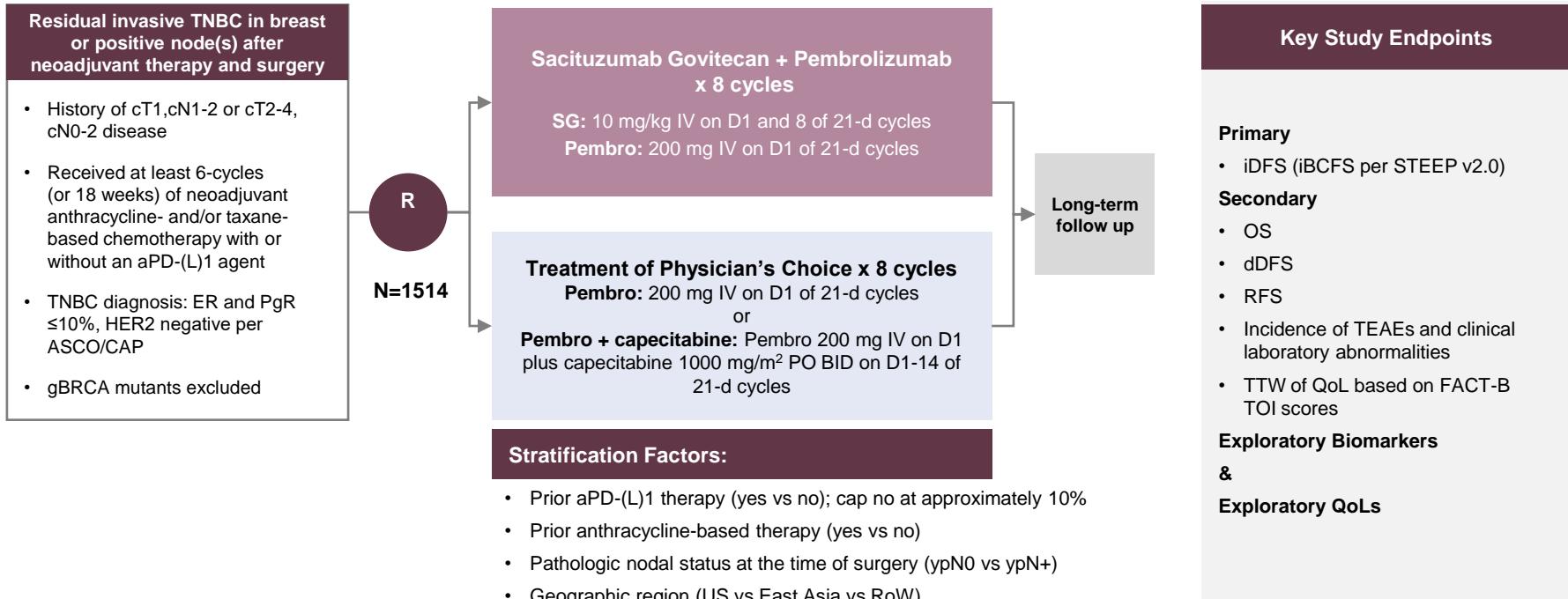
Cave: primärer  
Endpunkt (DFS)  
nicht erreicht

Conte OF et al., ASCO 2024

# Nachfolgestudie GBG 119 – Ascent-05



# Amendment 4 Schema (Feb 2025)



# Einschluss-/ Ausschlusskriterien

## Einschlusskriterien (Auswahl)

- Frühes, nicht metastasiertes Mammakarzinom
- cT1 cN1-2 oder cT2-4 cN0-2 Stadium
- TNBC: ER und PR ≤ 10%, HER2neg (ASCO/CAP)
- Keine pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie ± ICI
- Mindestens 6 Zyklen (18 Wochen) NACT (Anthrazyklin- und/oder Taxanbasis) ± 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 Reesi<sup>1</sup>

## Standorte (35)

Im Netzwerk

Im Umkreis

Alle Standorte

Studienzentrum Onkologie Ravensburg  
Elisabethenstraße 19, 88121 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



## International Investigator:

**Prof. Dr. Frederik Marmé**

**Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik**

## Projektmanagement:

**DE: Viktoria Tierbach, Ioannis Gkantiragas**

**Global: Priyanka Ghate**

**GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg**

**E-Mail: ascent-05@gbg.de**



대한항암요법연구회  
KOREAN CANCER STUDY GROUP



LATIN AMERICAN COOPERATIVE  
ONCOLOGY GROUP

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

