

Postneoadjuvante Therapie bei HER2neg frühem Brustkrebs – aktueller Stand und was wir uns erhoffen

Prof. Dr. med. Frederik Marmé

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim, Frauenklinik





SASCIA

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



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^{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.



Rationale II

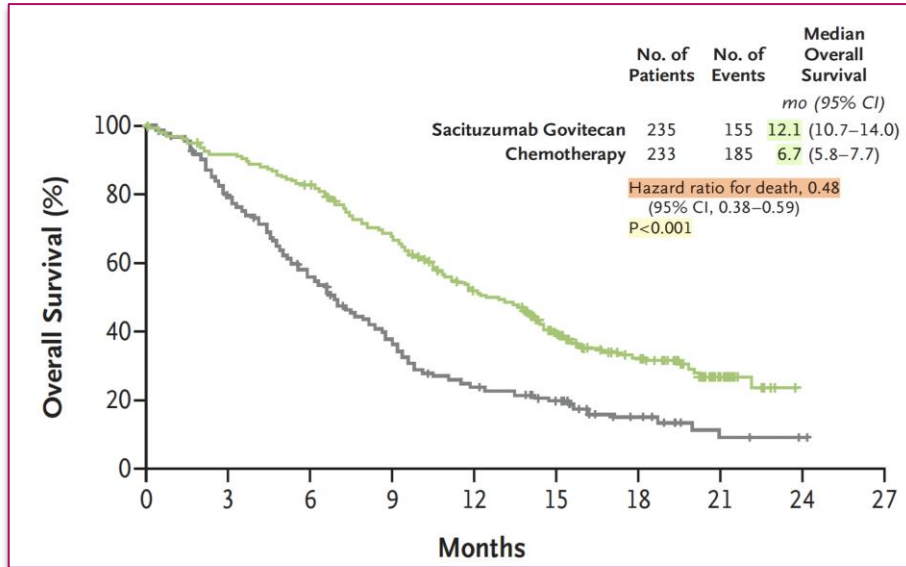
- **Sacituzumab Govitecan (SG) hat eine hohe Aktivität bei Patienten mit metastasiertem TNBC & HR+/HER2- Mammakarzinom ^{1,2,3}**
 - **mTNBC:** Phase-III **ASCENT-Studie** = OS-Benefit
→ unabhängig von Trop-2- & HER2-Expression und gBRCA1/2-Status ^{4,5,6}
 - **HR+ MBC:** Phase-III **TROPiCS-02 Studie**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

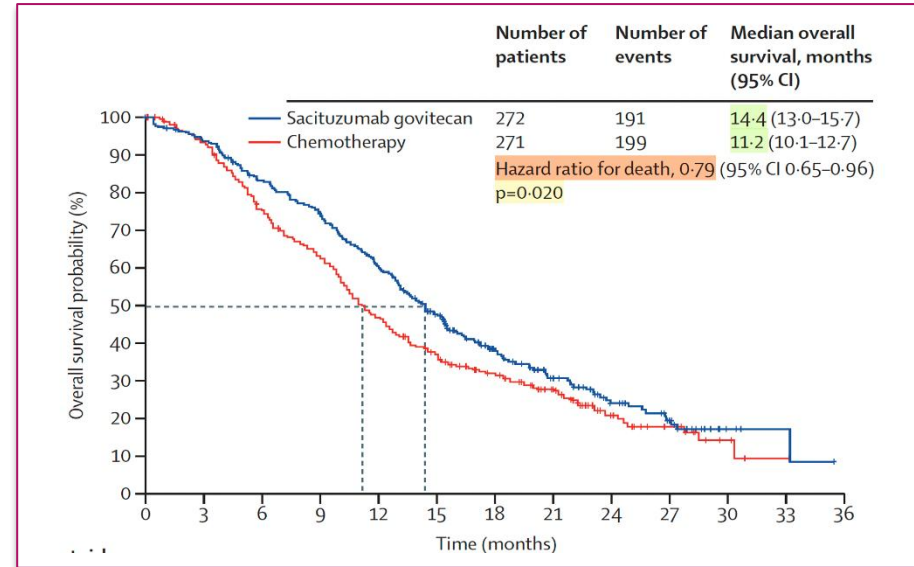


OS-Benefit durch SG bei CHT-refraktärem MBC

Phase-III ASCENT-Studie: mTNBC

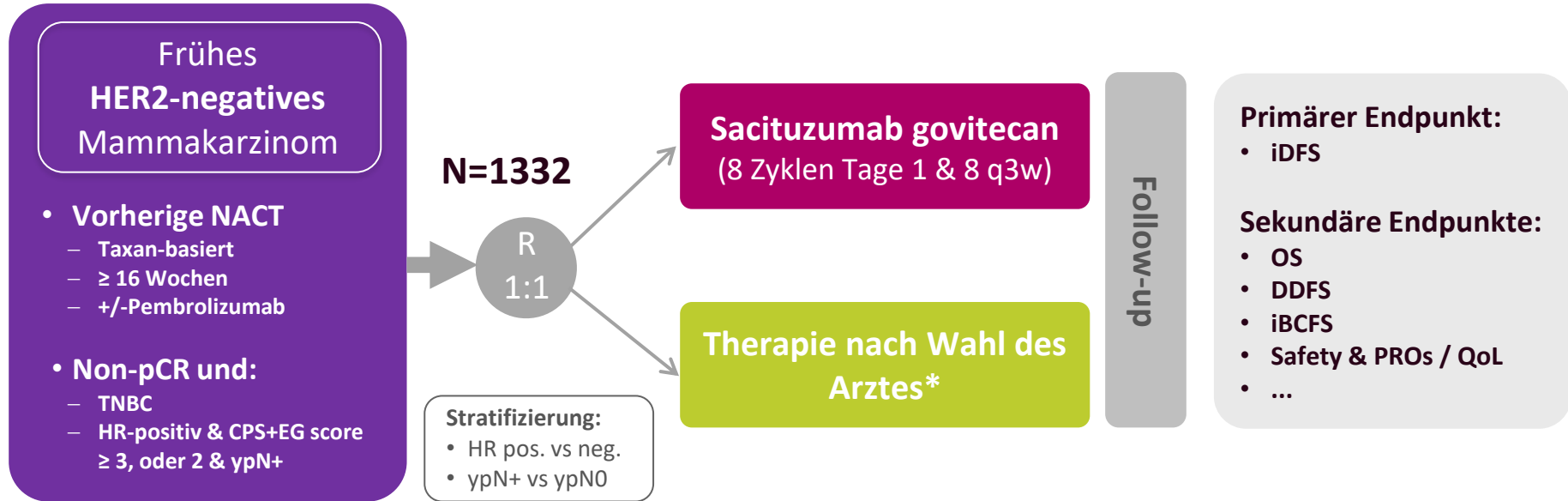


Phase-III-TROPiCS-02: HR+/HER2- MBC



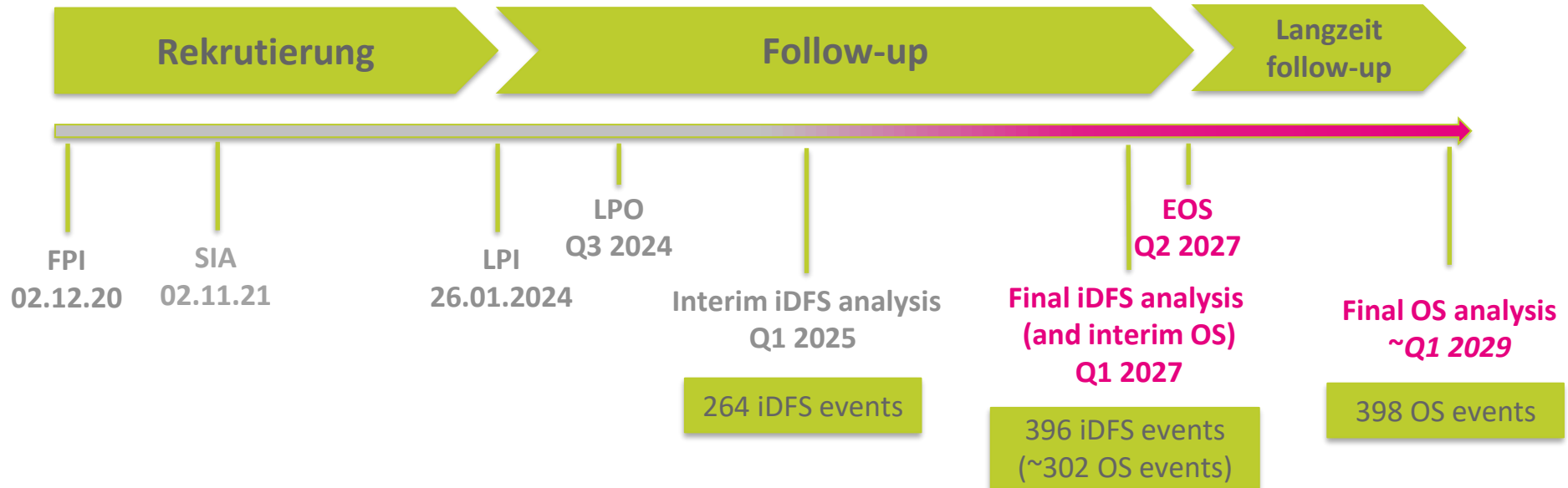
Bardia A, NEJM 2021; Rugo H, Lancet 2023

Studiendesign (Amendment #1)



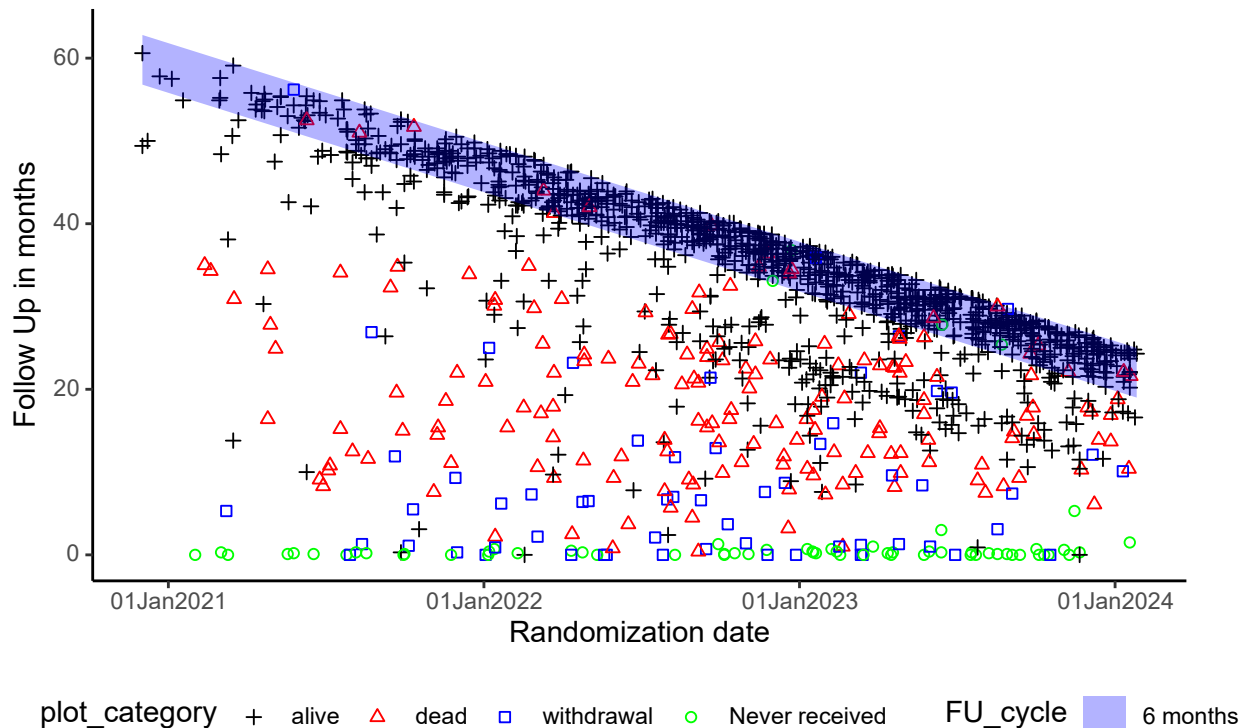
- * **Capecitabine (8 Zyklen) oder platinhaltige Chemotherapie (8 Zyklen) oder Beobachtung/endokrin(-basierte) Therapie;**
- Bei Patienten mit TNBC, die **Pembrolizumab** als neoadjuvante Therapie erhalten haben, ist die Fortsetzung von Pembrolizumab als adjuvante Monotherapie im TPC-Arm zulässig.
 -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

Aktualisierter Zeitplan



Follow-Up Status (Stand 23.02.2026)

Number of patients	1391
Median FU estimate	32.9 months
Median expected FU estimate	36.1 months
FU completeness	85.7%



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





ASCENT-05

A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Adjuvant Sacituzumab Govitecan and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Triple Negative Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease After Surgery and Neoadjuvant Therapy



Rationale II – ASCENT-05

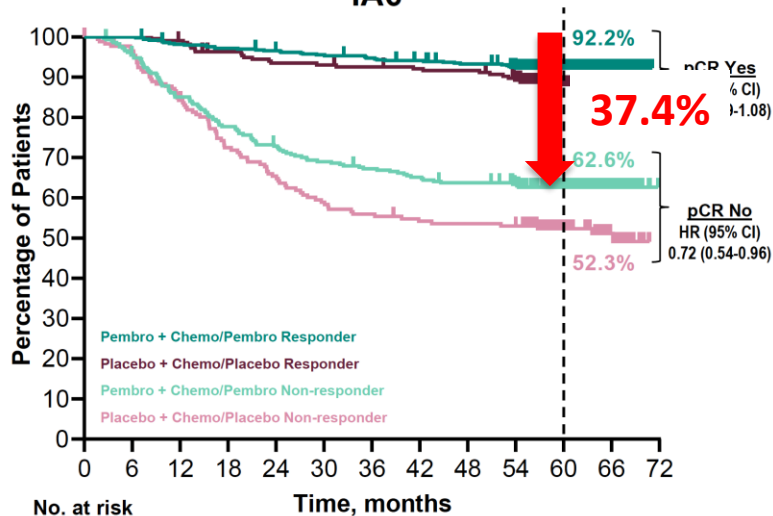
- Zwischenzeitlich ist die Therapie analog **KN-522** Standard für eTNBC $\geq$ AJCC Stage II
- Auch nach NACT + IO für frühes TNBC besteht bei invasivem Tumorrest ein 5-jahres **Rezidiv-Risiko von 37,4%¹**
- Pembrolizumab ist nur als adjuvante **Mono**therapie zugelassen, der Stellenwert ist jedoch 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

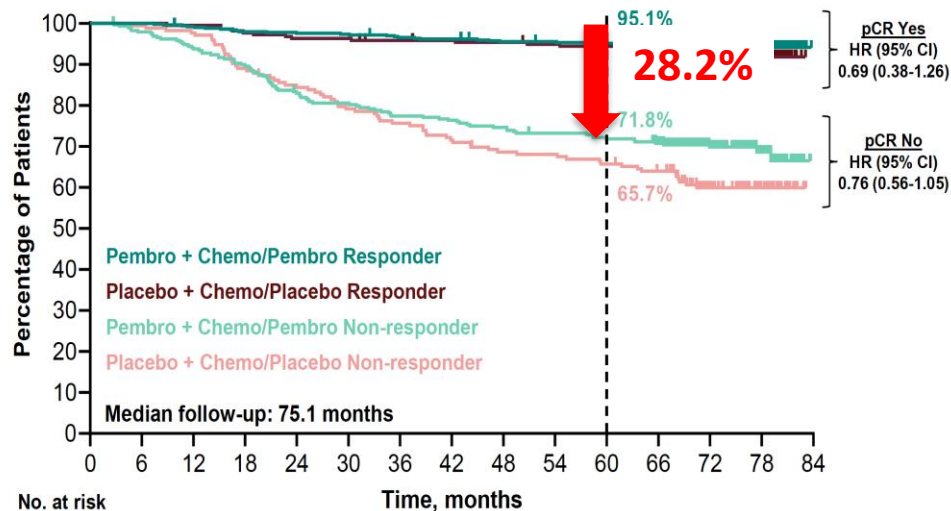
Prognose bei non-pCR nach NACT + IO in KN-522

Event-free Survival

IA6



Overall Survival



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

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 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

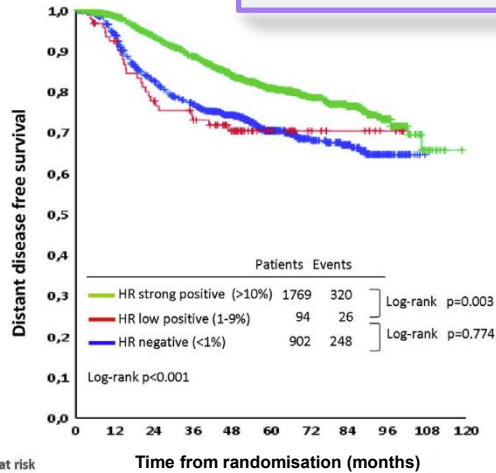
1. Schmid P, et al. *Ann Oncol.* 2023; 2. Schrodi S, et al. *Ann Oncol.* 2021; 3. Cardoso F et al *Nat Med* 2025



HR Positivität – Wo liegt die Grenze?

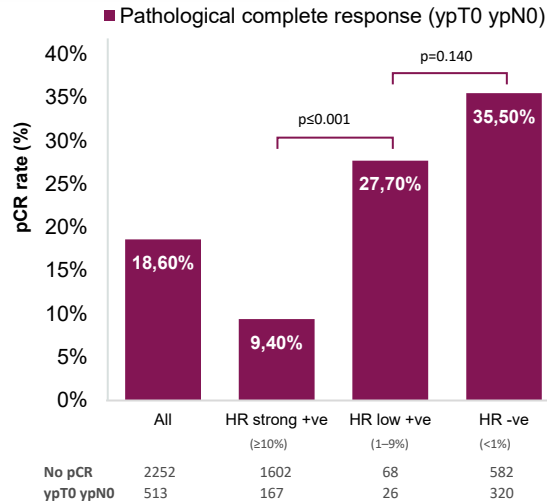
TNBCs also include tumours with low ER and PR expressions that are HER2 negative

GBG neoadjuvant study cohort¹



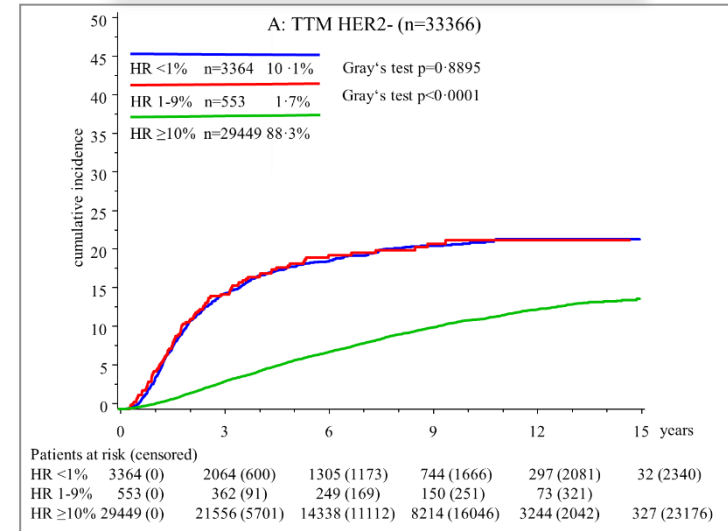
Patients at risk

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		



	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

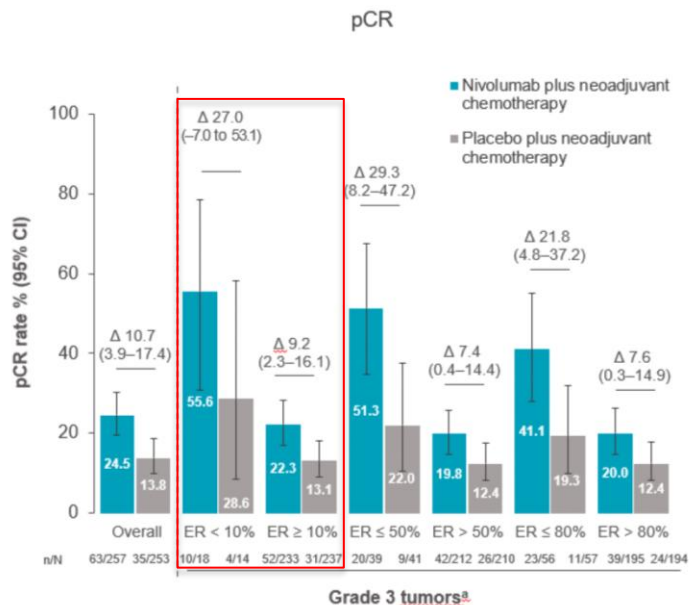


ER=oestrogen receptor; GBG=German Breast Group; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; HR=hormone receptor; pCR=pathological complete response; PR=progesterone receptor; TTM=time to metastasis; TNBC=triple-negative breast cancer.

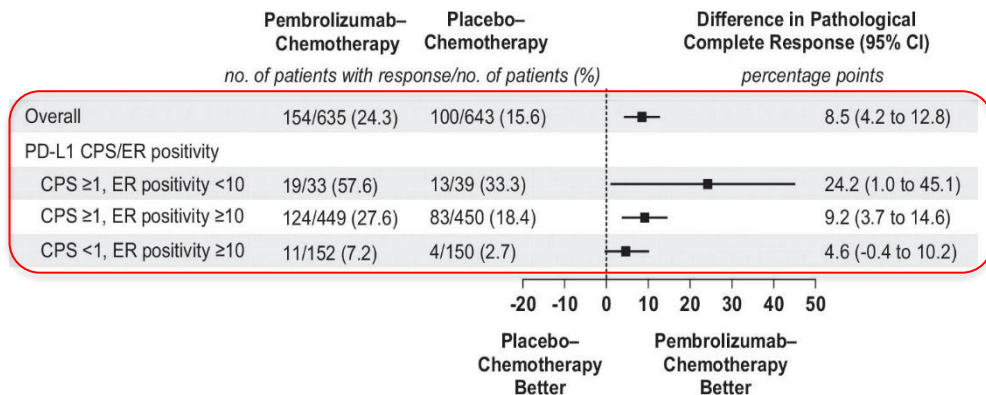
1. Villegas SL, et al. *Eur J Cancer* 2021;148:159–170. 2. Schrodi S, et al. *Ann Oncol.* 2021;

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

CheckMate 7FL



KEYNOTE-756



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

Rolle der adjuvanten Immuntherapie beim eTNBC

- Biologische Rationale 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 Forsetzen 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

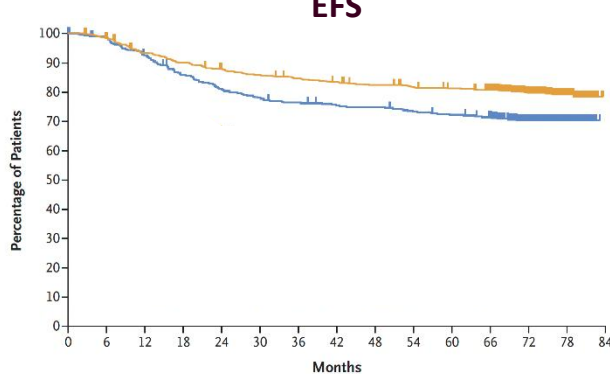
IO neoadjuvant

OP

IO adjuvant

Random. Phase III
Placebo-controlled
N=1174

EFS



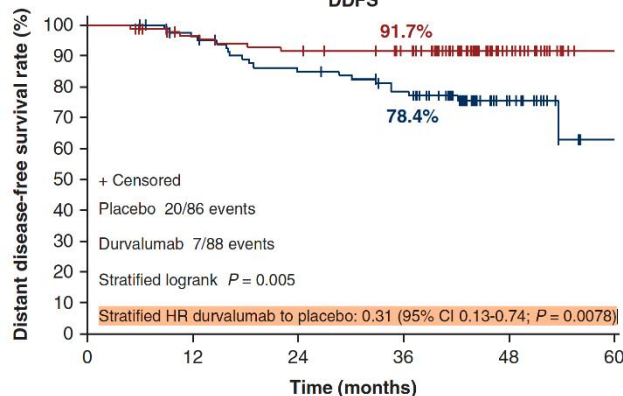
GeparNuevo (G9)

IO neoadjuvant

OP

Random. Phase II
Placebo-controlled
N=174

DDFS

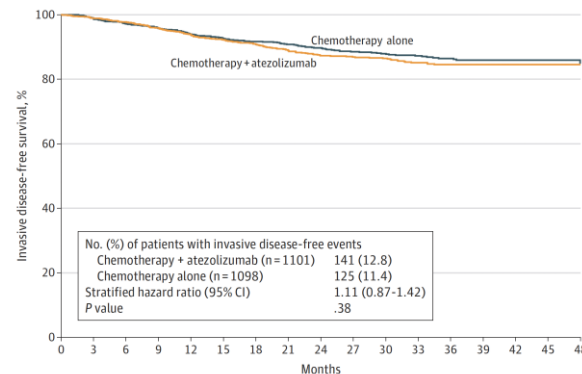


IMpassion030

OP

IO adjuvant

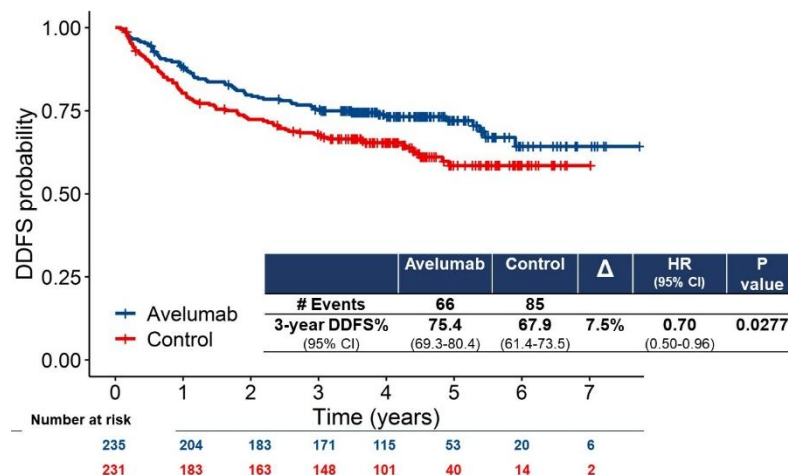
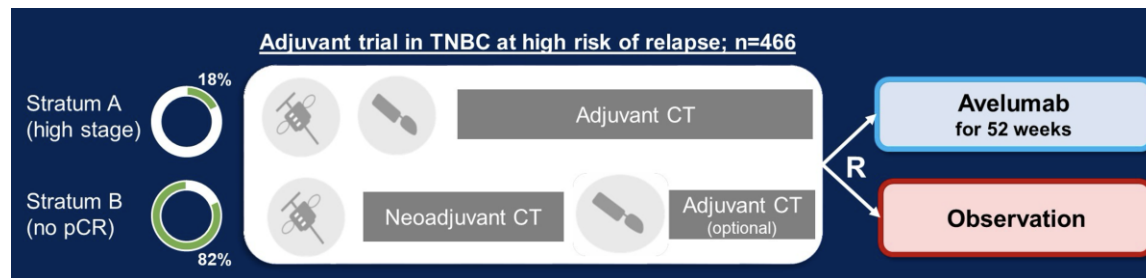
Random. Phase II
Placebo-controlled
N=174



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

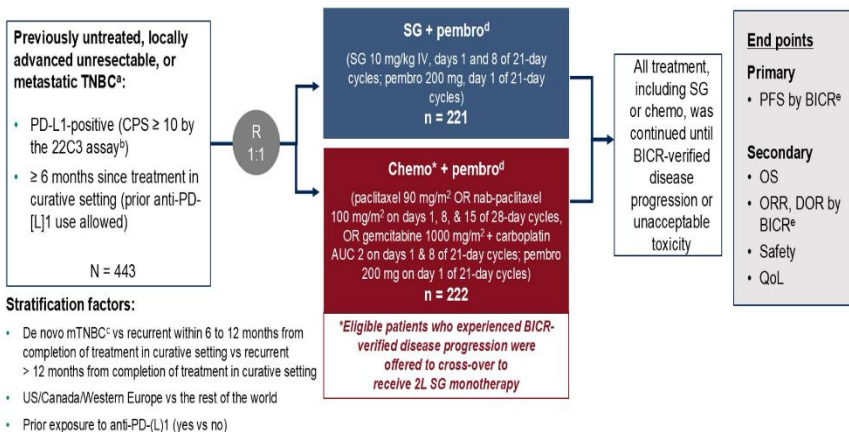
(post-hoc exploratory)



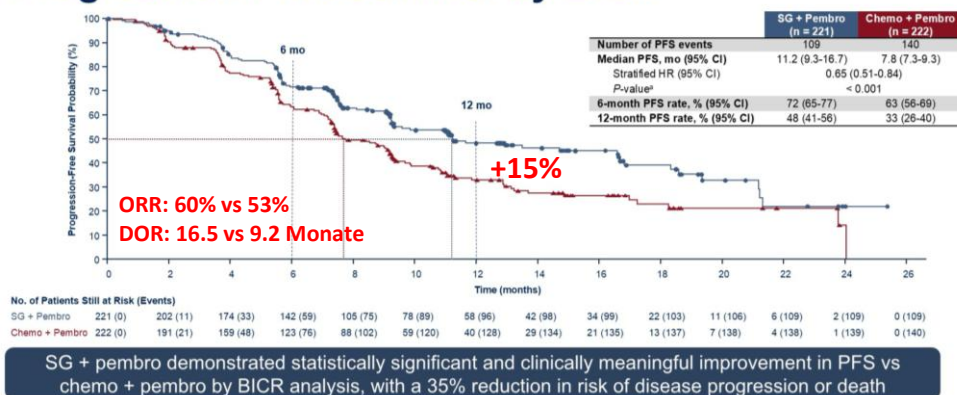
Cave: primärer Endpunkt (DFS) nicht erreicht

Conte OF et al., ASCO 2024

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



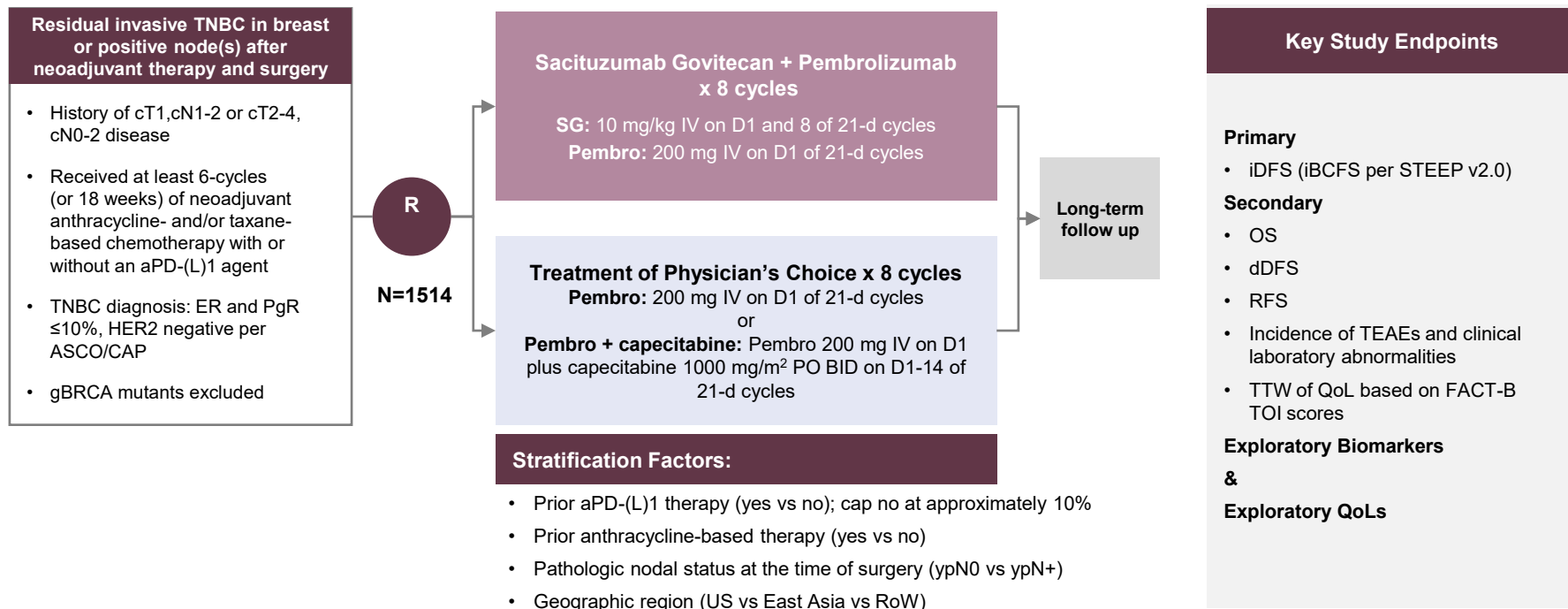
Progression-Free Survival by BICR



HR 0.65 (0.51 - 0.84); p<0.001

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

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 $\leq$ 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

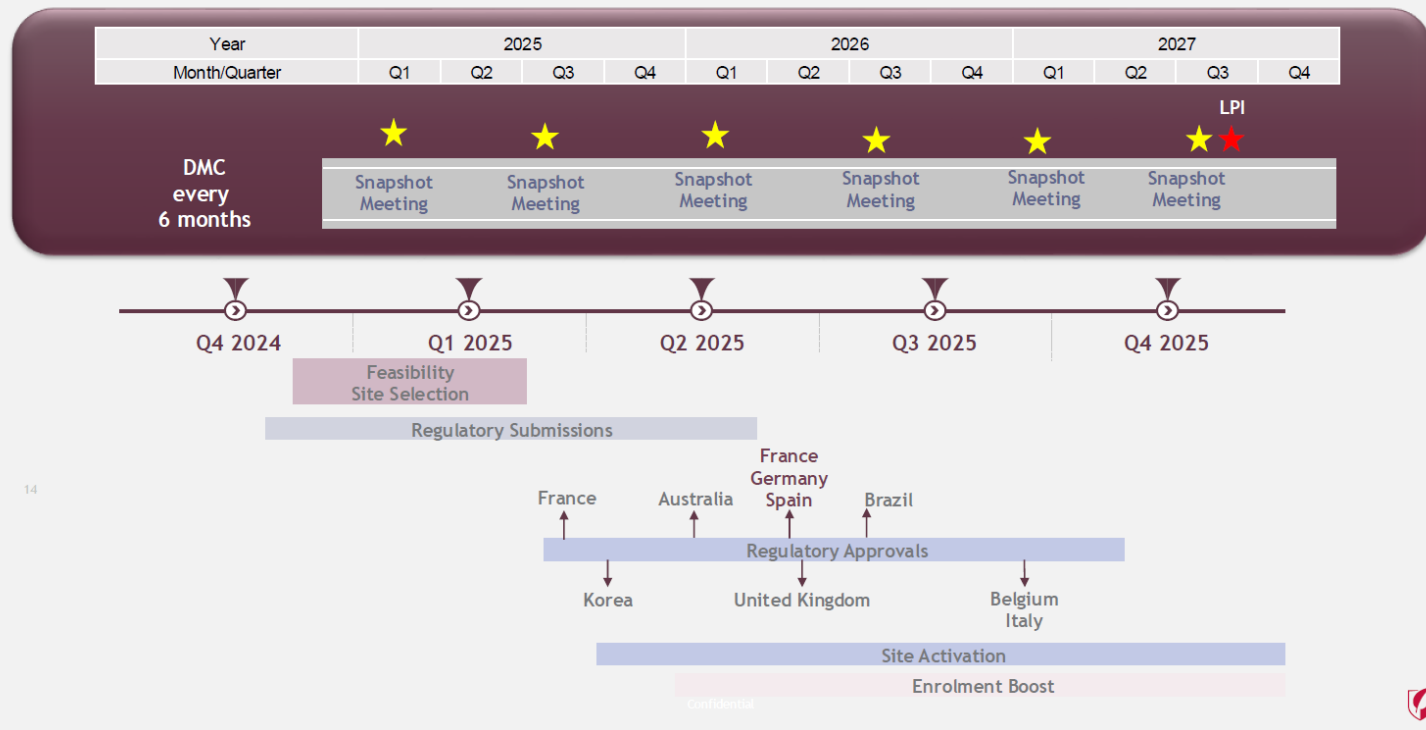
Ausschlusskriterien (Auswahl)

- 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 $\leq$ 6 Monaten vor Einschluss; LVEF < 50 %, Vorgeschichte schwerer ventrikulärer Arrhythmien
- Aktive schwere Infektion, die eine antimikrobielle Behandlung erfordert

Cave: max. 3 Gaben
Pembrolizumab adjuvant

Zeitplan

Global Study Timelines



Zentren – DEU – Zuweisung über Reesi¹

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

Karte Satellit



Deutschland

Reesi kontaktieren

Kontakt

- GBG Global Project Manager

Dr. Valerio Ketmaier

Ascent-05@gbg.de





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

23. ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

Der Inhalt ist urheberrechtlich geschützt und liegt in der Verantwortung des Autors. Eine Weiterverwendung ist nur mit Genehmigung zulässig.
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use. / 2026

