



Von der Dateneingabe bis zur Änderung der Leitlinie

Ihr Einfluss auf die Behandlung von
Brustkrebstpatientinnen

Christiane Prätor, Sr. Clinical Data Manager
Cristina Navarrete, Medical Advisor

Lifecycle of a Study



Development



- Synopse
- Protocol Design
- etc.
- Site Selection

GBG 66 – GeparSixto

A randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer

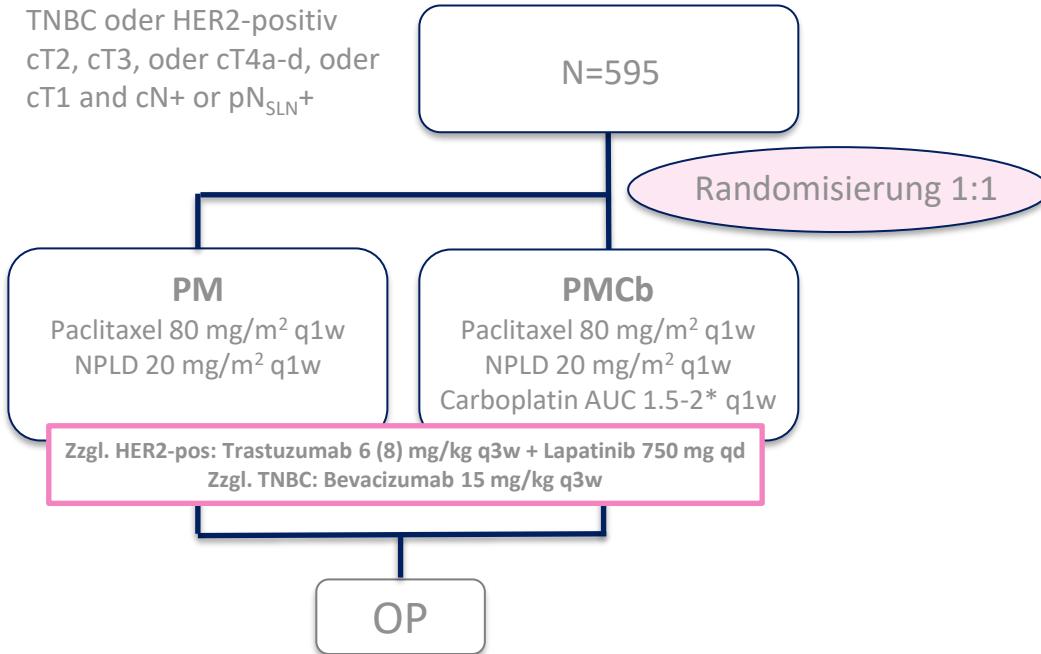


GeparSixto Hintergrund

- Präklinische Daten deuten darauf hin, dass dreifach negative Brustkrebskrankungen empfindlich auf Interstrangvernetzungsmittel reagieren und dass bei der Kombination eines Taxans, Trastuzumab und eines Platinsalzes bei HER2-positivem Brustkrebs möglicherweise eine Synergie besteht.
- Das Ziel der GeparSixto-Studie ist es, die Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Carboplatin zur neoadjuvanten Therapie bei dreifach negativem und HER2-positivem Brustkrebs zu untersuchen.

Gepar Sixto Studiendesign

TNBC oder HER2-positiv
cT2, cT3, oder cT4a-d, oder
cT1 and cN+ or pN_{SLN}+



TNBC, dreifach negativer Brustkrebs; NPLD, Non-pegylated liposomal doxorubicin;
*reduziert von AUC 2 auf AUC 1,5 nach Aufnahme von 330 Patienten

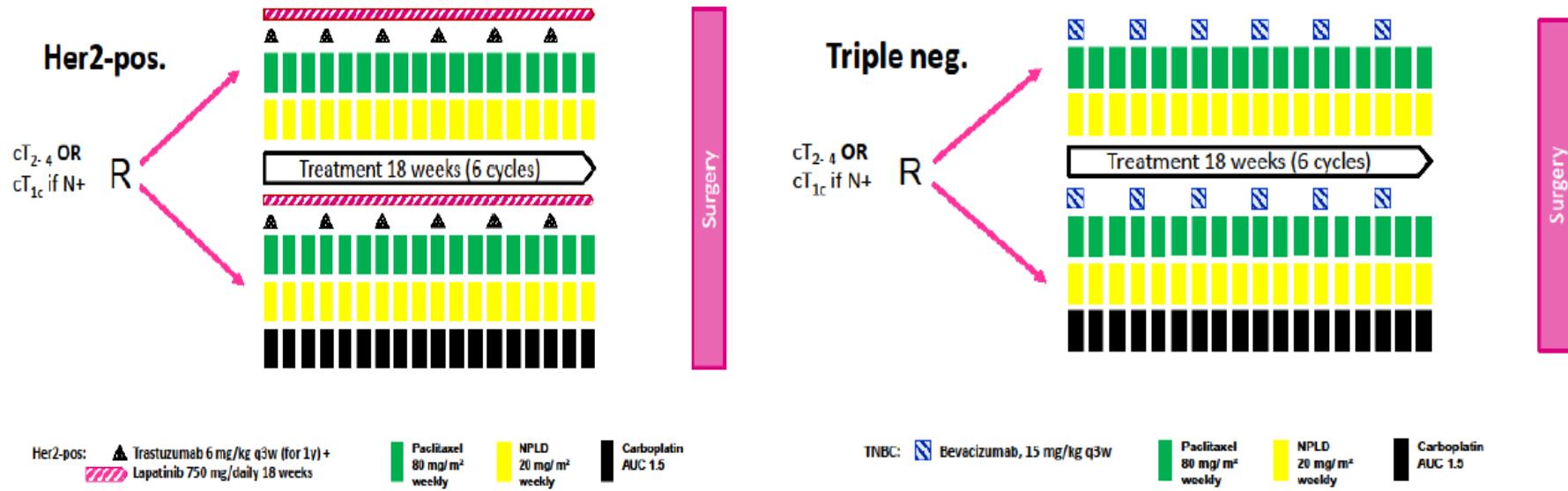
Hauptziel:

- Vergleich der pathologisch kompletten Remission (pCR = ypT0 ypN0)

Wichtige sekundäre Ziele:

- Vergleich der pCR-Raten pro Arm getrennt bei Patienten mit dreifach negativen Tumoren und HER2-positiven Tumoren.
- Toxizität und Compliance.
- Bestimmung des lokoregionären invasiven rezidivfreien Überlebens (LRRFS), des fernmetastasenfreien Überlebens (DDFS), des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in beiden Armen.

Studiendesign - Subtypenspezifische gezielte Therapie



GBG 75 – INSEMA

Comparison of axillary sentinel lymph node biopsy versus no axillary surgery in patients with early-stage invasive breast cancer and breast-conserving surgery: a randomized prospective surgical trial

GBG zusammen mit:
AGO-B, NOGGO, SUCCESS, WSG and ABCSG

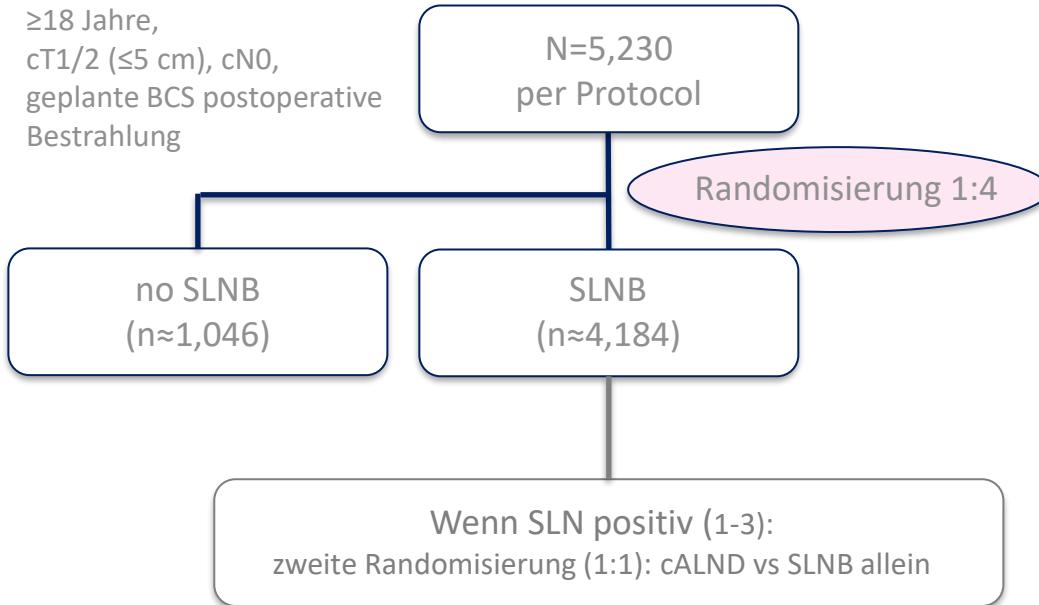


INSEMA Hintergrund

- INSEMA ist eine von vier laufenden Deeskalationsstudien, die den vollständigen Verzicht auf die axilläre Operation bei Patientinnen mit brusterhaltender Operation (BCS) untersuchen.
- Die Ergebnisse der SOUND Studie zeigten, dass das Vermeiden eines axillären Eingriffs bei Patientinnen mit kleinem Brustkrebs bis zu 2 cm nicht unterlegen gegenüber der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) ist.
- Das Ziel der INSEMA-Studie ist es, zu zeigen, dass der vollständige Verzicht auf die axilläre beim Brustkrebs im Frühstadium mit BCS nicht zu einer schlechteren invasiven krankheitsfreien Überlebensrate (iDFS) führt.

INSEMA Studiendesign

≥18 Jahre,
cT1/2 (≤ 5 cm), cN0,
geplante BCS postoperative
Bestrahlung



iDFS, invasiven krankheitsfreien Überlebensrate; BCS, brusterhaltender Operation;
SLNB, Sentinel-Lymphknoten-Biopsie; cALND, vollständige axilläre Lymphonodektomie

Hauptziel:

- Vergleich des iDFS nach BCS zwischen Patienten ohne axilläre Operation und SLNB-Patienten (erste Randomisierung)

Wichtiges sekundäres Ziel:

- Vergleich des iDFS nach BCS zwischen SLNB-Patienten und Patienten mit vollständiger ALND (zweite Randomisierung)

CRF Design

- Ein CRF enthält den kompletten Studienablauf laut Prüfplan
- Je genauer die Beschreibung im Prüfplan, desto leichter das CRF-Design
- Interdisziplinäre Teamarbeit
- Bei jedem Feld im CRF sollte man sich fragen:
 - Wofür wird das erhoben?
 - Für welche Auswertung wird das gebraucht?
 - Wo finde ich das im Prüfplan?
 - Wie wollen wir die Daten erheben?

Zentrenbeteiligung

Wir benötigen für die Einreichung in CTIS folgende Dokumente des PIs:

- Site Suitability Form
- Genehmigung der Klinikleitung
- CV inklusive Studienerfahrung
- Studienerfahrung (darin sollten folgende Punkte eingetragen sein: Indication, Phase, Function, Period of Participation (year started – year ended; ongoing), EudraCTNumber/EU CT Number/ EUDAMED-Number)
- GCP-Schulungsnachweis
- Investigator Financial Interest and Disclosure Statement Form

Activation

Essential Site Documents

- Hospital Administration approval, if applicable; fully executed study contract with site
- PI FDF or DOI, PI Acknowledgement of ISF (including IB)
- Current Lab Norm-values and Certificates
- Principal Investigator's/ Trial Staff's CV & GCP documents (dated and signed)
- Source Data Agreement

Further Activation Requirements

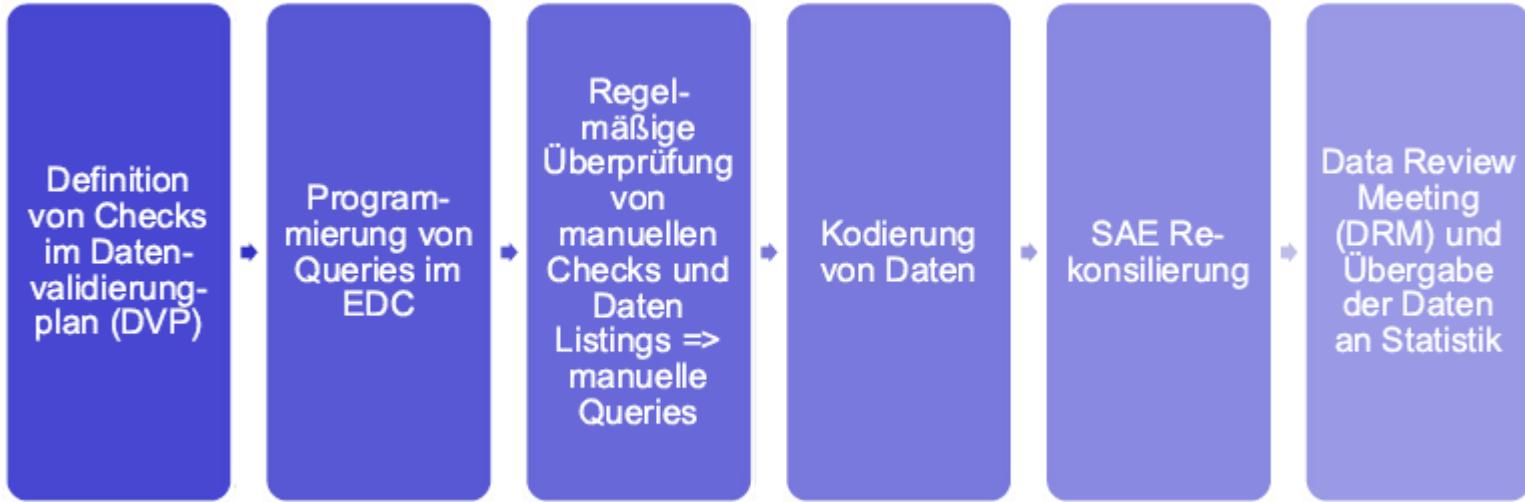
- Site Initiation Visit complete
- Authorization Log
- Training Logs
- ISF – Acknowledgement of Receipt – PI (incl. current IB/protocol/ICF)
- EDC Access

Conduct



Data Verification

Data Cleaning



Data Verification

AE -Dokumentation



Pine pain

eye songs twitching

pain in legs + light ant-walking in fingertips neurological

AE Term:

proud faecal

Soda Burning

Open mouth

Feeling of Fullness

2. Adverse event				
1	2	3	4	
Description (on the basis of CTCAE v3.0): <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>				
deafness both feeds				

Data Verification

AE -Dokumentation

Auswirkungen der Dokumentation auf die Kodierung von AE-Daten

Eine angemessene Kodierung erfordert klare Ausgangsdaten

Im besten Fall Formblätter Terms mit den gängigen Nebenwirkungen der Studie (deutsch)

→ Orientierung an den CTC AE Kriterien

<https://www.gbg.de/de/rechner/ctcae.php> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - GBG

Data Verification

Medical Coding - AE

Freitext könnte Probleme mit sich bringen

Mehrdeutige Informationen

Kräämpfe (Muskel, Menstruation, Bauch?)

Schmerz (Schmerz wo?)

Mehrdeutige Abkürzungen (MI (Myokardinfarkt oder ?), Verminderte BS (Atemgeräusche, Darmgeräusche oder Blutzucker?)

Vage Informationen

Der Patient fühlte sich "verschwommen"

Unspezifische Informationen "Ödem am linken Handgelenk" versus "Ödem an der Injektionsstelle am linken Handgelenk,"

Ungünstige Überstzungen

Data Verification

Medical Coding - AE

Verbatim = wörtlich / wortgetreu

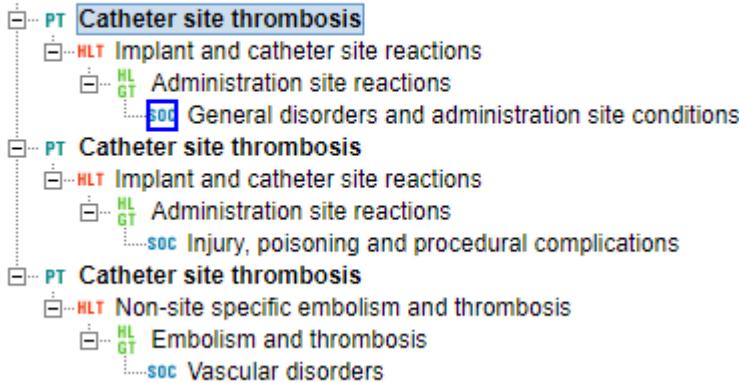
→ was in Akte steht - wird zu MedDRA Term kodiert

Medical Dictionary for Regulatory Activities

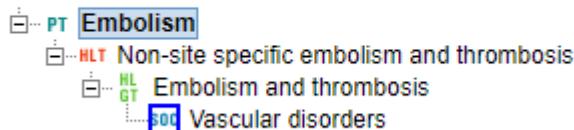
System, Organ, Class	SOC	Represents anatomical or physiological system, etiology, or purpose
High Level Group Term	HLGT	Links for HLTs
High Level Term	HLT	Groups based upon anatomy, pathology, physiology, etiology or function
Preferred Term	PT	Single medical concept for a symptom, sign, disease diagnosis, therapeutic indication, investigation, surgical or medical procedure and medical social or family history characteristics
Lowest Level Term	LLT	How information is communicated; how observation might be reported in practice

Data Verification

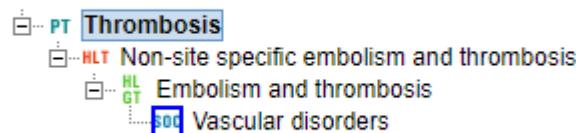
PT Occurrences in MedDRA



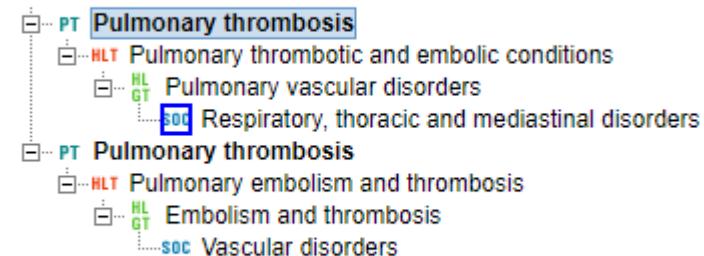
PT Occurrences in MedDRA



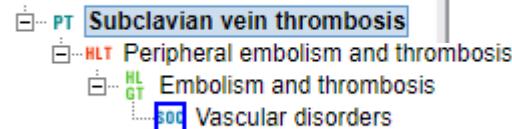
PT Occurrences in MedDRA



PT Occurrences in MedDRA



PT Occurrences in MedDRA



Data Verification

AEs in Publikationen

Table 2. Safety

Adverse events N (%)	Durvalumab N = 92 ^c		Placebo N = 82		P-value any grade	P-value grade 3–4
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4		
Anaemia	87 (94.6)	2 (2.2)	79 (96.3)	2 (2.4)	0.724	1.000
Leukopenia	81 (88.0)	30 (32.6)	79 (96.3)	30 (36.6)	0.053	0.633
Neutropenia	71 (77.2)	34 (37.0)	67 (81.7)	34 (41.5)	0.574	0.641
Febrile neutropenia		4 (4.3)		2 (2.4)		0.685
Thrombopenia	35 (38.0)	1 (1.1)	28 (34.1)	2 (2.4)	0.637	0.602
Increased bilirubin	5 (5.4)	0 (0.0)	6 (7.3)	0 (0.0)	0.758	n.a.
Increased AP	43 (46.7)	0 (0.0)	40 (48.8)	0 (0.0)	0.879	n.a.
Increased ASAT	45 (48.9)	3 (3.3)	28 (34.1)	0 (0.0)	0.065	0.248
Increased ALAT	53 (57.6)	4 (4.3)	45 (54.9)	3 (3.7)	0.761	1.000
Increased creatinine	10 (10.9)	0 (0.0)	7 (8.5)	0 (0.0)	0.799	n.a.
Hyperglycaemia	32 (38.6)	0 (0.0)	37 (51.4)	0 (0.0)	0.145	n.a.
Fatigue	70 (76.1)	5 (5.4)	68 (82.9)	9 (11.0)	0.349	0.264
Headache	38 (41.3)	1 (1.1)	28 (34.1)	0 (0.0)	0.352	1.000
Vertigo	24 (26.1)	0 (0.0)	22 (26.8)	0 (0.0)	1.000	n.a.
Hypotension	3 (3.3)	0 (0.0)	6 (7.3)	0 (0.0)	0.310	n.a.
Alopecia	85 (92.4)	—	78 (95.1)	—	0.543	—
Nausea	54 (58.7)	0 (0.0)	53 (64.6)	7 (8.5)	0.439	0.004
Anorexia	20 (21.7)	1 (1.1)	19 (23.2)	1 (1.2)	0.857	1.000
Vomiting	12 (13.0)	1 (1.1)	11 (13.4)	1 (1.2)	1.000	1.000
Diarrhoea	26 (28.3)	3 (3.3)	34 (41.5)	0 (0.0)	0.080	0.248
Constipation	29 (31.5)	1 (1.1)	34 (41.5)	1 (1.2)	0.207	1.000
Mucositis	32 (34.8)	2 (2.2)	33 (40.2)	0 (0.0)	0.531	0.499
Stomatitis	15 (16.3)	2 (2.2)	14 (17.1)	0 (0.0)	1.000	0.499
Skin reactions	45 (48.9)	2 (2.2)	39 (47.6)	1 (1.2)	0.880	1.000
Hand–foot-syndrome	11 (12.0)	1 (1.1)	16 (19.5)	3 (3.7)	0.210	0.344
Peripheral sensory neuropathy	76 (82.6)	9 (9.8)	69 (84.1)	9 (11.0)	0.840	0.809
Total	221 (24.0)	27 (2.9)	200 (24.0)	27 (3.2)	0.610	1.000

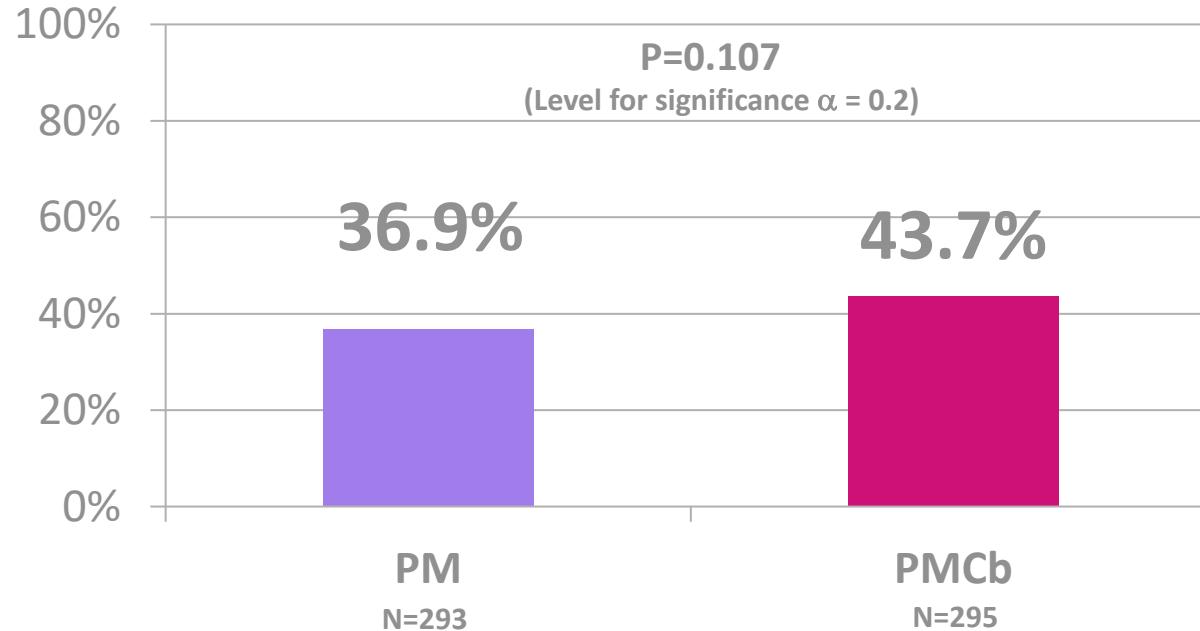
DB-Lock → Analysis

- Alle critical Data erhalten
- FU completeness auf akzeptablen Stand
- Data Cleaning/Reviews abgeschlossen und alle Queries geschlossen
- SAE-Reconciliation abgeschlossen
- Kodierung abgeschlossen
- Alle Patienten signiert



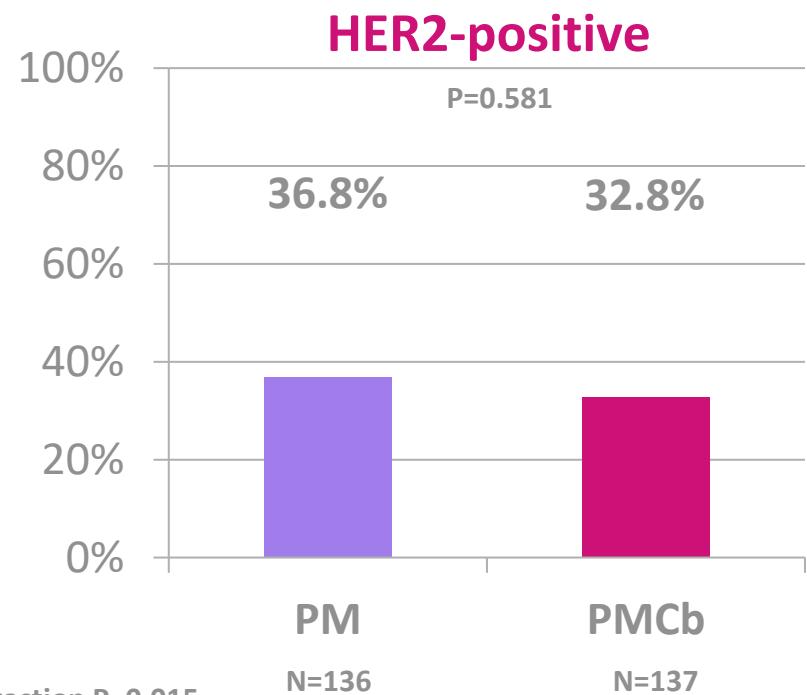
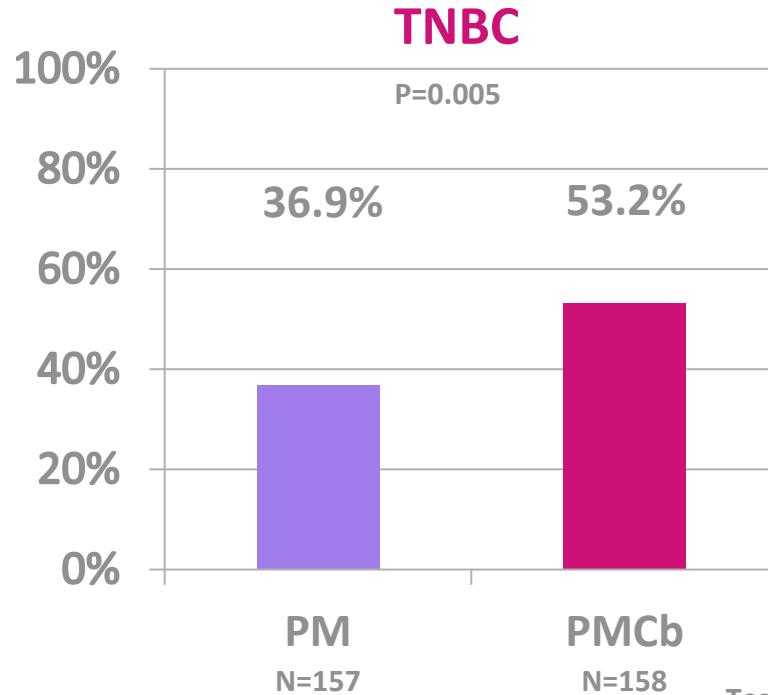
Ergebnisse GeparSixto

Primary Endpoint: pCR (ypT0 ypN0)



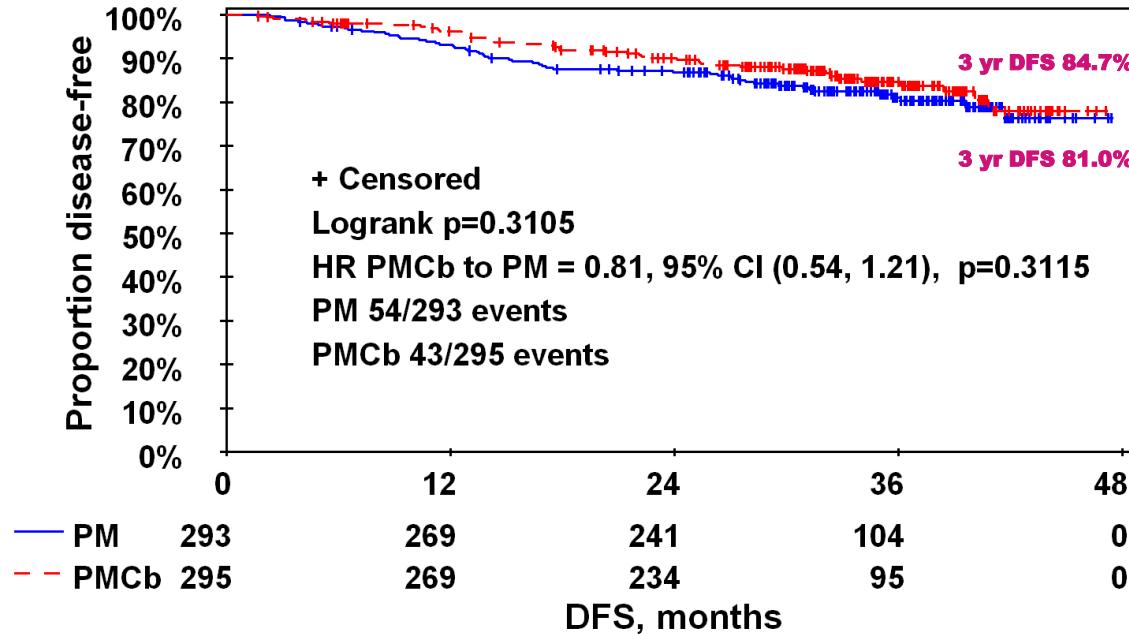
Ergebnisse GeparSixto

pCR (ypT0 ypN0) Raten nach Subtyp



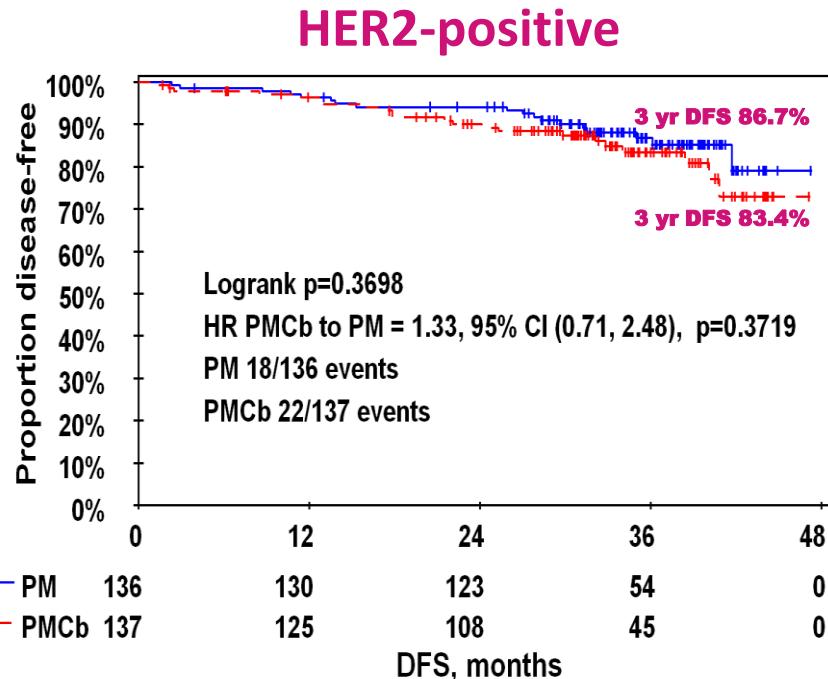
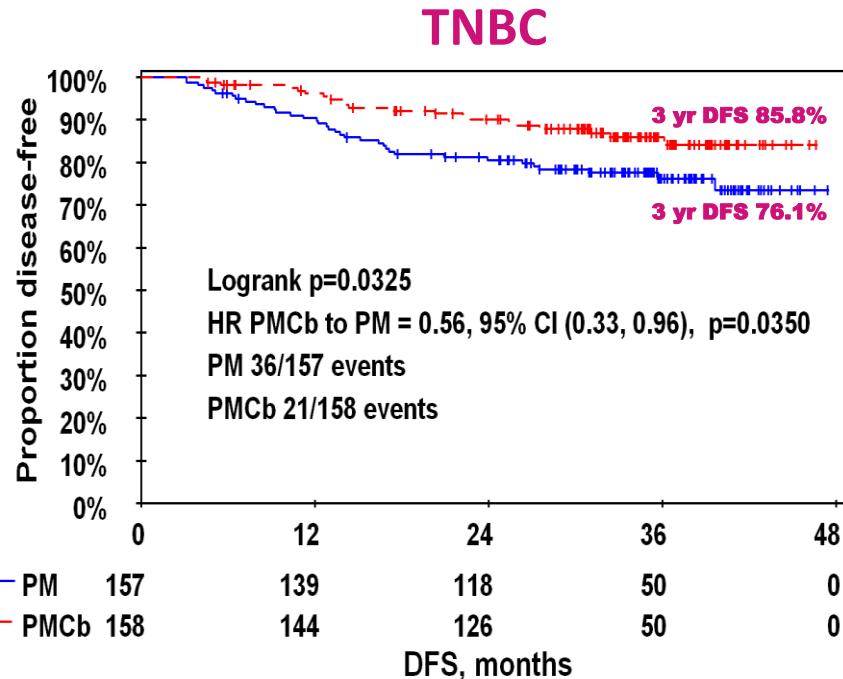
Ergebnisse GeparSixto

Wirkung von Carboplatin auf die DFS bei allen Patienten



Ergebnisse GeparSixto

Wirkung von Carboplatin auf die DFS nach Subtyp



Fazit

- Carboplatin führt bei Patientinnen mit TNBC zu einer signifikant verbesserten krankheitsfreien Überlebensrate (DFS), jedoch nicht bei Patientinnen mit HER2-positiver Erkrankung.
- Insgesamt unterstützt die Überlebensanalyse der GeparSixto-Studie die Verwendung von Carboplatin als Teil neoadjuvanter Behandlungen bei Patientinnen mit TNBC.
- ASCO 2014 Abstract: Sekundäre Analyse – Korrelation zwischen gBRCA-Mutation, familiärer Vorgeschichte von Brust-/Eierstockkrebs und Therapieansprechen bei TNBC-Patienten
 - Die initiale Bewertung deutet darauf hin, dass der Nutzen von Carboplatin bei Patienten mit gBRCA-Mutationen am ausgeprägtesten ist.

AGO

Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Recommended Regimens and Schedules

- Standard regimens used in the adjuvant setting with a duration of at least 18 weeks
- AC or EC → D q3w or P q1w
- DAC
- AP → CMF
- Taxane followed by anthracycline sequence
- Dose-dense regimen (e.g. E -P-CMF, E-P-C)
- Platinum in TNBC
 - In case of family history of BC/OC or BRCA alteration

Oxford / AGO LoE / GR

	1a	A	++
Standard regimens used in the adjuvant setting with a duration of at least 18 weeks	1a	A	++
AC or EC → D q3w or P q1w	2b	A	++
DAC	2b	B	++
AP → CMF	1b	A	+
Taxane followed by anthracycline sequence	1a	A	+
Dose-dense regimen (e.g. E -P-CMF, E-P-C)	1b	B	+*
Platinum in TNBC	1a	A	+/-
In case of family history of BC/OC or BRCA alteration	2b	B	+

Subtype specific

Superior Carboplatin Containing Regimens in the Neoadjuvant Setting

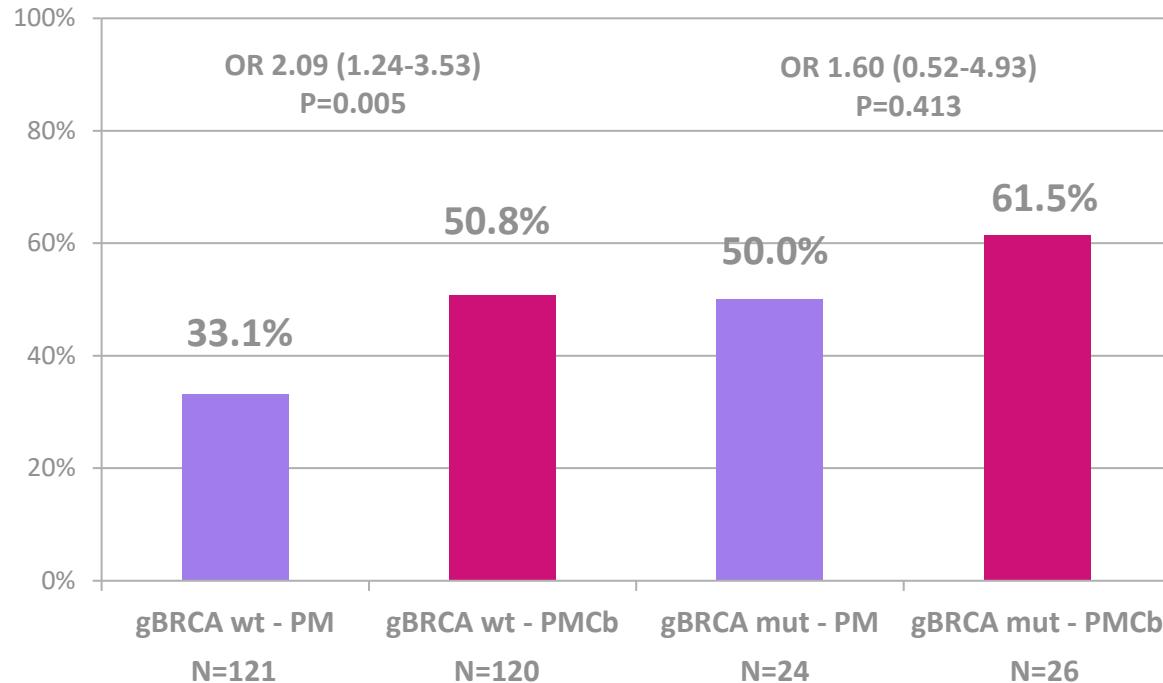
Author	Study	Regimen	pCR rate
Sikov WM, et al. (JCO 2015)	CALGB 40603 Phase II	Paclitaxel 80mg/m ² qw x12 + Carboplatin AUC 6 q3w x4 – dd AC q2w x4	TNBC ± Cb: 54% vs 41% (ypT0/is ypN0)
von Minckwitz G, et al. (Lancet Oncol 2014)	Gepar Sixto Phase II	NPLD 20mg/m ² qw x18 + Paclitaxel 80mg/m ² qw x18 + Carboplatin AUC 1.5 qw x18 + Bev 15mg/kg q3w x6	TNBC ± Cb: 53% vs. 37% (ypT0 ypN0)
Ando M, et al. (BCRT 2014)	Phase II	Paclitaxel 80mg/m ² qw x12 + Carboplatin AUC 5 q3w x4 – FEC q3w x4	TNBC ± Cb: 61% vs. 26%

*Study participation recommended

Stand 2015

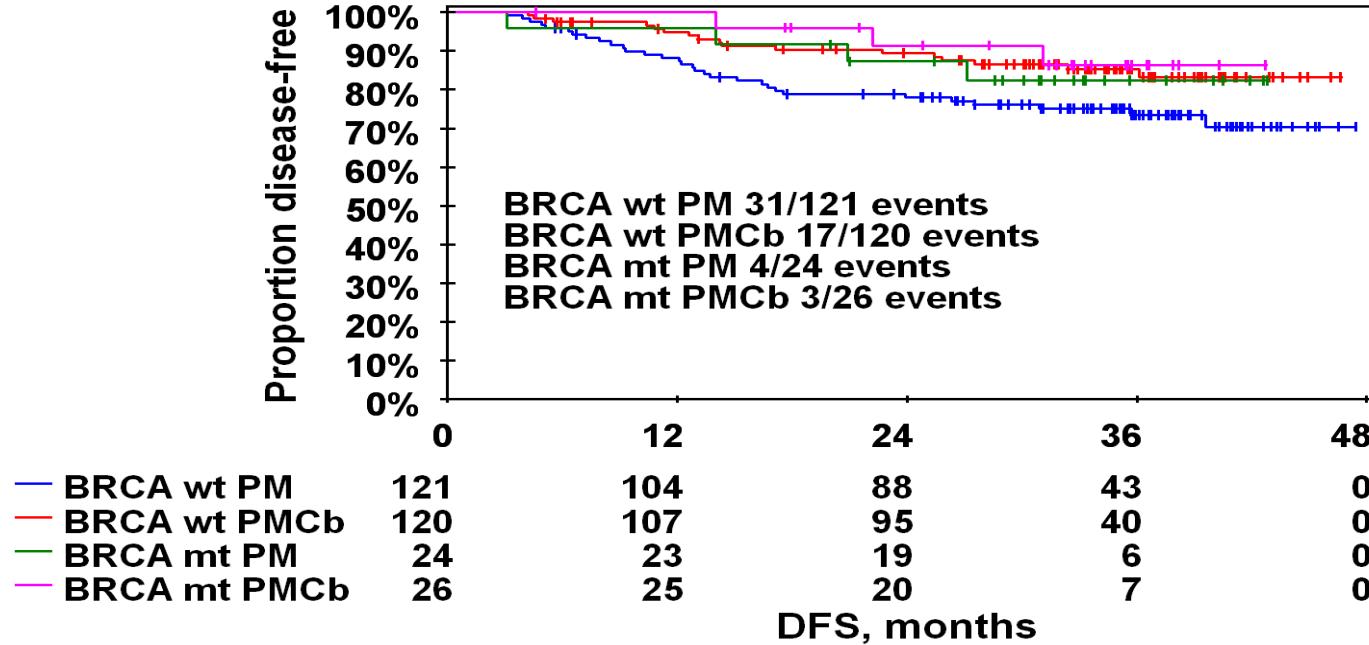
Ergebnisse GeparSixto

pCR (ypT0 ypN0) Raten nach gBRCA Status bei TNBC-Patienten



Ergebnisse GeparSixto

Wirkung von Carboplatin auf die DFS nach gBRCA Status bei TNBC-Patienten



Fazit

- Die Wirkung von Carboplatin (pCR und DFS) wurde nur bei Patientinnen ohne gBRCA-Mutationen beobachtet.
- Wir nehmen an, dass die DNA-schädigende Wirkung von nicht-pegyierte Doxorubicin bei hochgradig DNA-instabilen gBRCA-Mutantentumoren bereits ausreichend ist, sodass in dieser Untergruppe keine zusätzliche Wirkung von Carboplatin nachgewiesen werden kann.
- Die prognostische Information von pCR wurde unabhängig vom gBRCA-Status bestätigt.

Neoadjuvant Recommended		Subtype-specific General Systemic Strategies		'boplatin Containing e Neoadjuvant Setting	
 © AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2015.1	 © AGO e. V. in der DGGG e.V. sowie in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2016.1			 ++ ++ ++ ++ ++ ++ ++ ++ ++ ++ +	 nen axel 80mg/m ² qw x12 + platin AUC 6 q3w x4 – q2w x4 TNBC ± Cb: 54% vs 41% (ypT0/is ypN0) 20mg/m ² qw x18 + axel 80mg/m ² qw x18 carboplatin AUC 1.5 qw x18 15mg/kg q3w x6 TNBC ± Cb: 53% vs. 37% (ypT0 ypN0) axel 80mg/m ² qw x12 + platin AUC 5 q3w x4 – 13w x4 TNBC ± Cb: 61% vs. 26%
<p>Standard regimens used in combination with surgery:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Standard regimens used in combination with surgery (e.g. with a duration of at least 6 months) ➢ AC or EC → D q3w or P q14 ➢ DAC ➢ AP → CMF ➢ Taxane followed by anthracycline ➢ Dose-dense regimen (e.g. doxorubicin) ➢ Platinum in TNBC <ul style="list-style-type: none"> ➢ In case of family history of BRCA alteration 		<p>If chemotherapy is indicated consider systemic treatment before surgery (neoadjuvant)</p> <p>HR+/HER2- and "low risk":</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Endocrine therapy without chemotherapy <p>HR+/HER2- and "high risk"</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Conventionally dosed AT-based chemotherapy ➢ Dose dense & escalated in case of high tumor burden ➢ Followed by endocrine therapy <p>HER2+</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Trastuzumab plus <ul style="list-style-type: none"> • Sequential A/T-based regimen with concurrent T + H • Anthracycline-free, carboplatin-containing regimen • Anthracycline-free, taxane regimen for low tumor burden • Dose dense & escalated in case of high tumor burden <p>TNBC</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Conventionally dosed AT-based chemotherapy ➢ Dose dense & escalated ➢ Neoadjuvant platinum containing chemotherapy 			
Stand 2016					



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Neoadjuvante systemische Chemotherapie Empfohlene Schemata

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Analog zu adjuvanten Standardschemata*	1a	A	++
■ Taxan mono gefolgt von Anthrazyklin (umgekehrte Reihenfolge)	4	D	+/-
■ Platinsalze beim TNBC (cT1 / cN0) (unabh. des BRCA-Status)	1b	A	+
■ Platinsalze beim TNBC (ab cT1 / cN+ o. cT2) (unabh. des BRCA-Status)	1a	A	+
■ Nab-Paclitaxel qw anstatt Paclitaxel q1w (bei TNBC)	1a	A	+
■ Pembrolizumab in Kombination mit Carbo / Paclitaxel → 4x EC q3w (TNBC**)	1b	B	+

* Siehe Kapitel adjuvante Chemotherapie

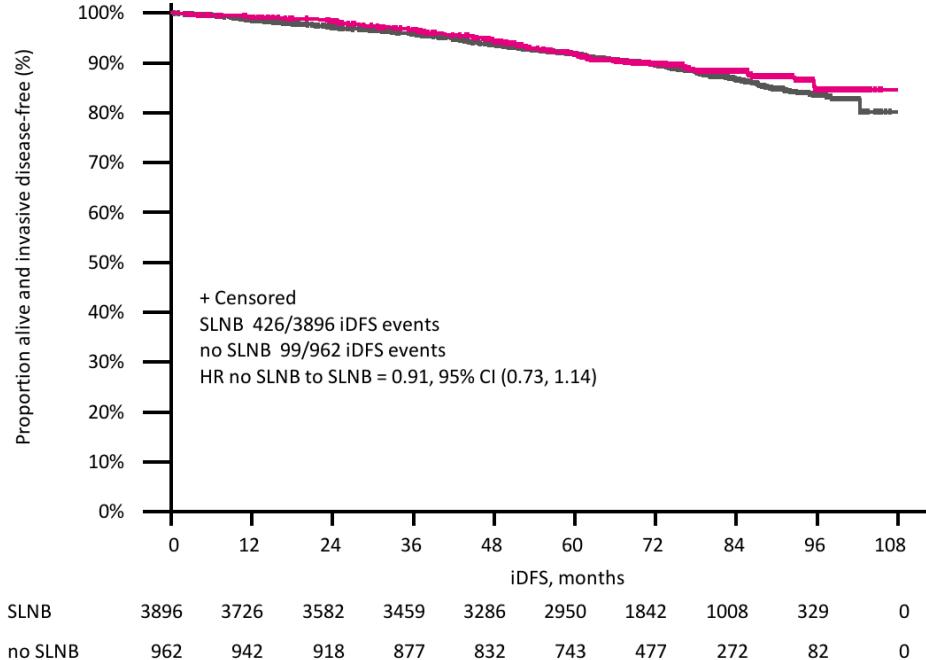
** > 2 cm oder cN+, PD-L1 unabhängig

Aktuelle Leitlinie (Stand 05.04.2024)

INSEMA Ergebnisse

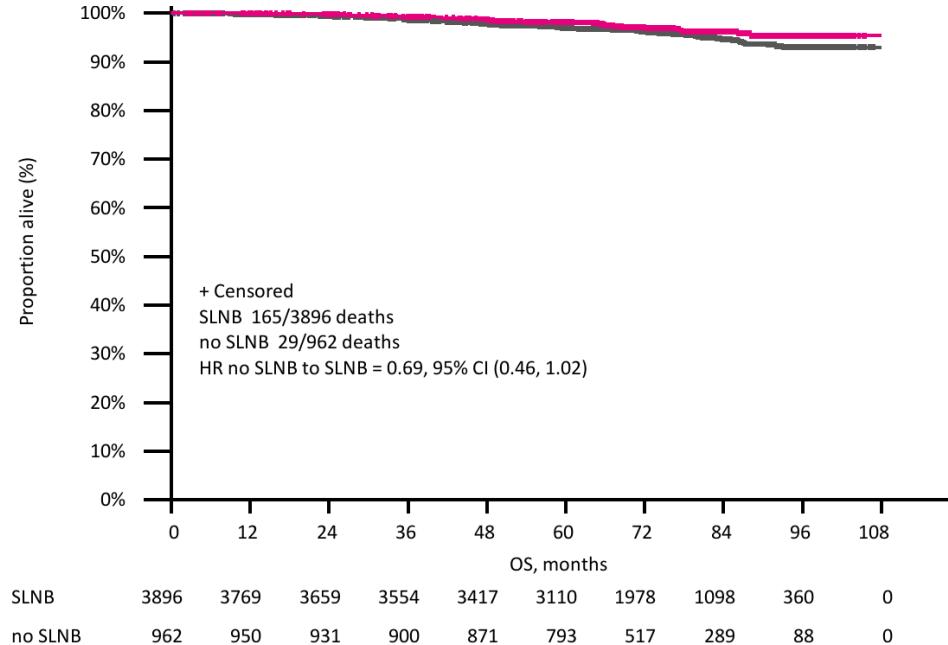
Primary Endpoint: Per-Protocol Analysis

	SLNB	no SLNB
iDFS events, N (%)	426 (10.9)	99 (10.3)
Survival rate at 5 years (%)	91.7	91.9
	HR 0.91: 95% CI (0.73-1.14)	
Median Follow-Up	73.6 months (6.1 years)	



Overall Survival: Per-Protocol Analysis

	SLNB	no SLNB
OS events, N (%)	165 (10.9)	29 (10.3)
Survival rate at 5 years (%)	96.9	98.2
HR 0.69: 95% CI (0.46-1.02)		



INSEMA Fazit

- Die INSEMA-Studie, an der 5.500 Patientinnen teilnahmen, zeigte deutlich, dass das Weglassen der SLNB bei cN0-Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium, die für eine brusterhaltende Therapie vorgesehen sind, nicht zu einem schlechteren Ergebnis führt.
- Die Patienten hatten mit 96,9 % und 98,2 % nach 5 Jahren mit bzw. ohne SLNB eine sehr gute Gesamtüberlebensrate.
- Dieses Deeskalationskonzept eignet sich für Patienten:
 - im Alter von ≥ 50 Jahren mit
 - Grad G1-G2 und
 - HR+/HER2- Subtyp und
 - einer präoperativen Tumorgröße von bis zu 2 cm



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D

In Zusammen-
arbeit mit:



www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE) Indikationen I

- Klinisch / sonographisch neg. Axilla (cN0)
- cT 1–2
 - Verzicht auf SLNE analog SOUND-Studie
- cT 3–4c
- Multifokales / multizentrisches Mammakarzinom
- DCIS
 - Mastektomie
 - BET
 - DCIS beim Mann
- Mammakarzinom des Mannes
- Verzicht auf axilläre Intervention bei der älteren Patientin (≥ 70 J., Co-Morbiditäten, pT1, HR+)

Oxford		
LoE	GR	AGO
1b	A	++
2b	A	++
1b	B	+
3b	B	+
2b	B	+
3b	B	+
3b	B	-
5	D	+/-
2b	B	+
3b	B	+

Stand 05.04.2024 – Nächste Aktualisierung erfolgt ca. 04.2025, nach AGO Mammakarzinom State of the Art Meeting am 08.03.2025

Conclusion



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

