



# 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





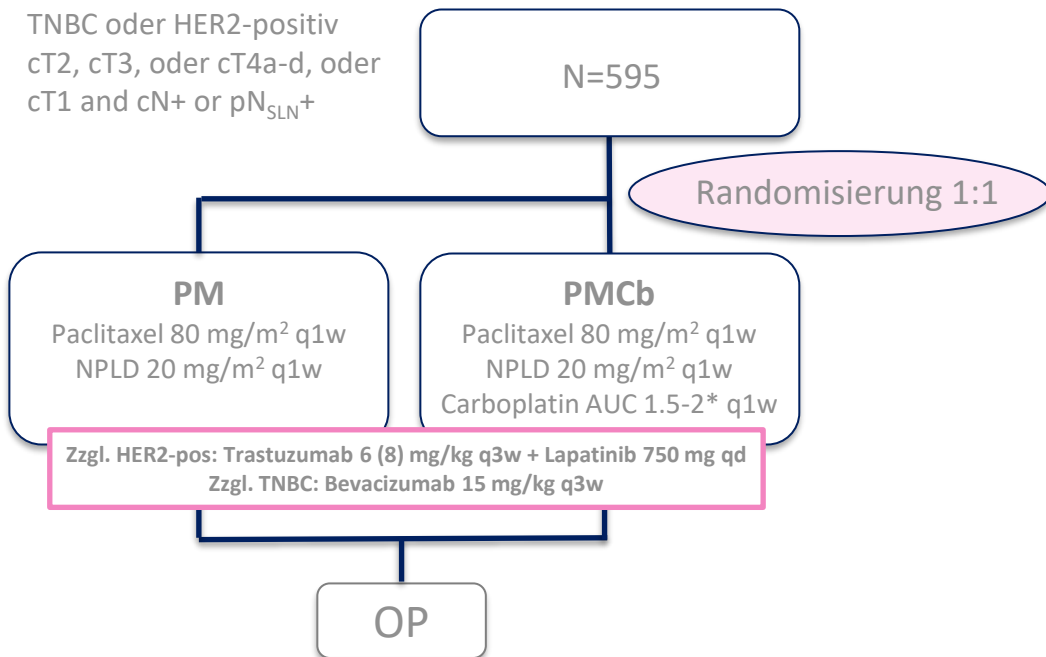
- Synopsis
- Protocol Design
- etc.
- Site Selection

## 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



- Präklinische Daten deuten darauf hin, dass dreifach negative Brustkrebserkrankungen 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.



TNBC, dreifach negativer Brustkrebs; NPLD, Non-pegylated liposomal doxorubicin;

\*reduziert von AUC 2 auf AUC 1,5 nach Aufnahme von 330 Patienten

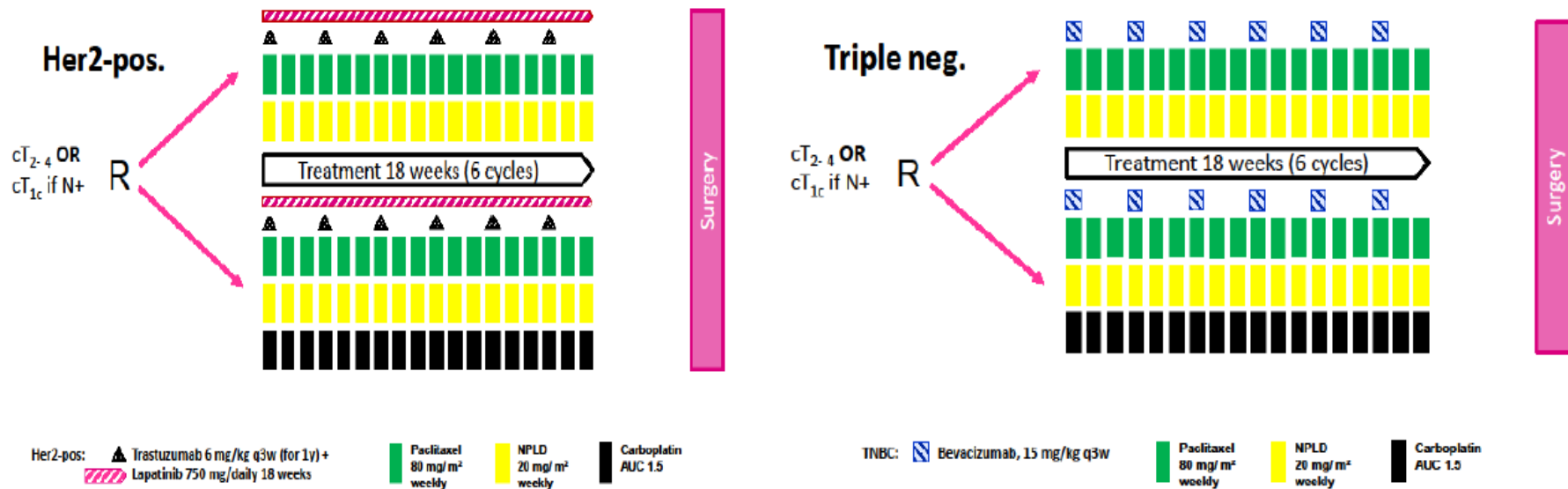
## Hauptziel:

- 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

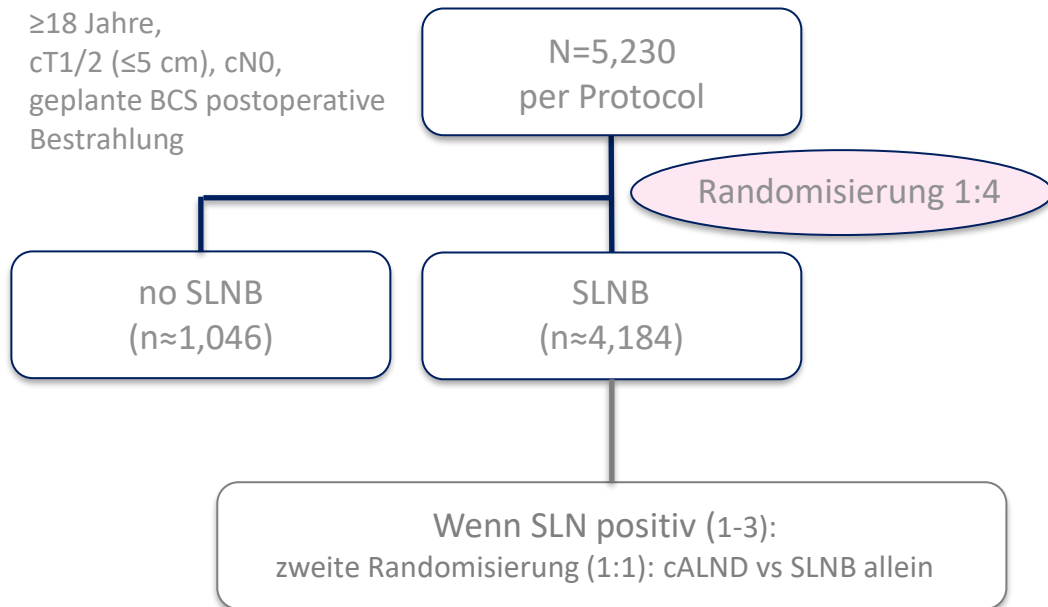
GBG zusammen mit:

AGO-B, NOGGO, SUCCESS, WSG and ABCSG





- INSEMA 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.



## 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)

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

## 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 Pls:

- 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

## 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

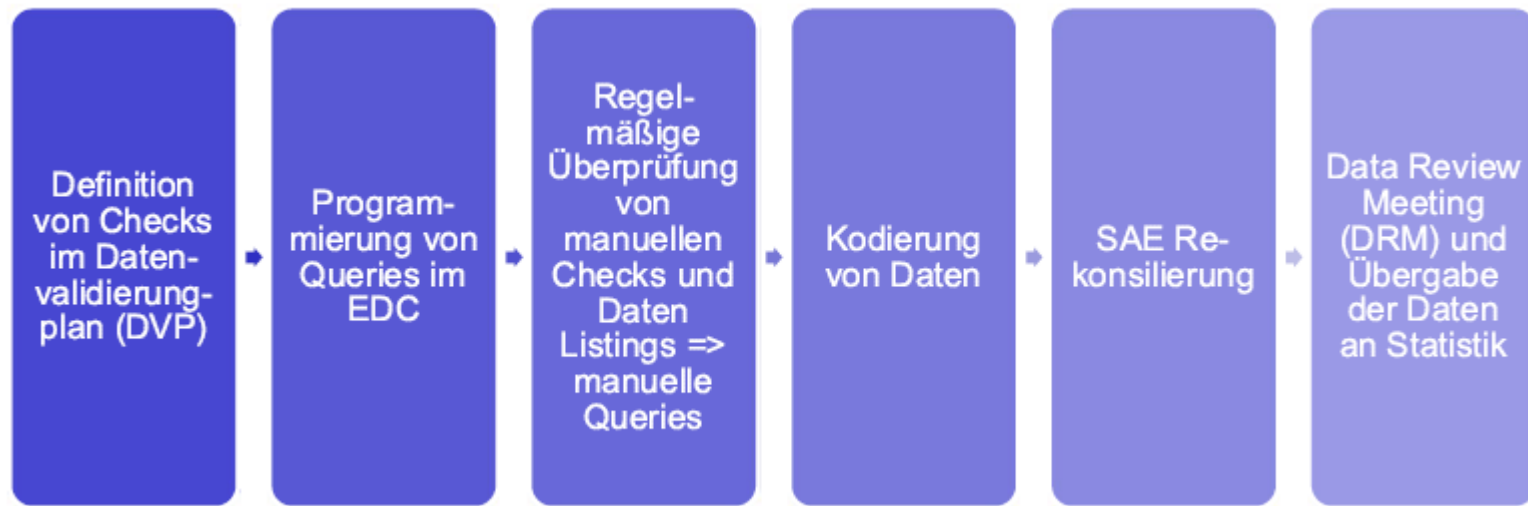
- Site Initiation Visit complete
- Authorization Log
- Training Logs
- ISF – Acknowledgement of Receipt – PI (incl. current IB/protocol/ICF)
- EDC Access



DATA MANAGEMENT



## Data Cleaning



## AE -Dokumentation



\* MANN, ICH GLAUBE ICH BEKOMME EINEN KREISLAUFZUSAMMENBRUCH!

Pine pain

eye songs twitching

pain in legs + light ant-walking in fingertips neurological

Soda Burning

AE Term:

proud faecal

Open mouth

Feeling of Fullness

2. Adverse event	1	2	3	4
Description (on the basis of CTCAE v3.0):	○	✗	○	○
deafness both feeds				



## 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

## Medical Coding - AE

### Freitext könnte Probleme mit sich bringen

Mehrdeutige Informationen

Krämpfe (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

## Medical Coding - AE

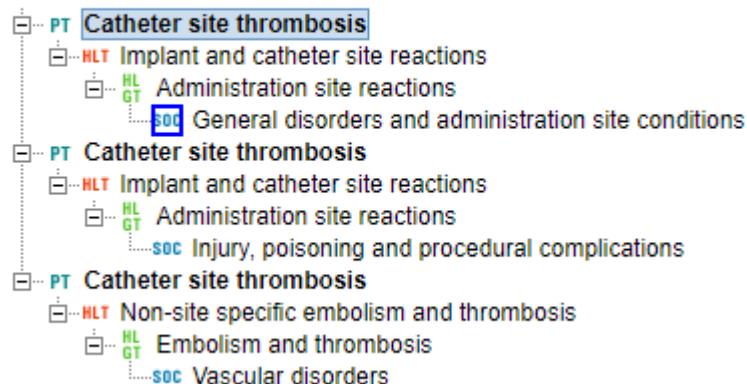
**Verbatim = wörtlich / wortgetreu**

→ was in Akte steht - wird zu MedDRA Term  
kodiert

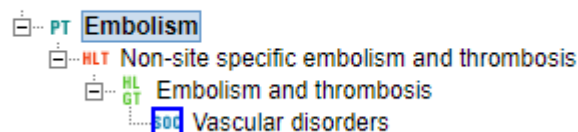
Medical Dictionary for Regulatory Activities

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

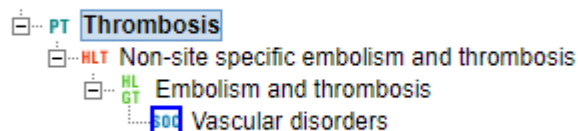
## PT Occurrences in MedDRA



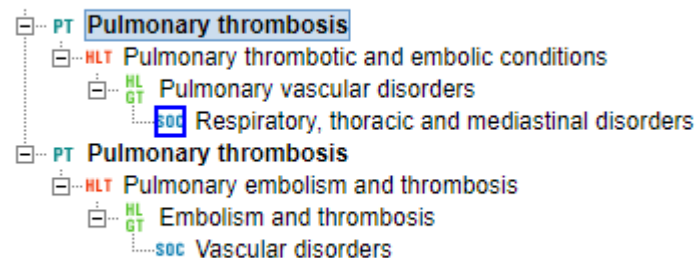
## PT Occurrences in MedDRA



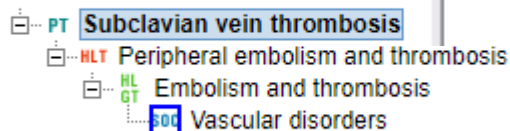
## PT Occurrences in MedDRA



## PT Occurrences in MedDRA



## PT Occurrences in MedDRA



## AEs in Publikationen

Table 2. Safety

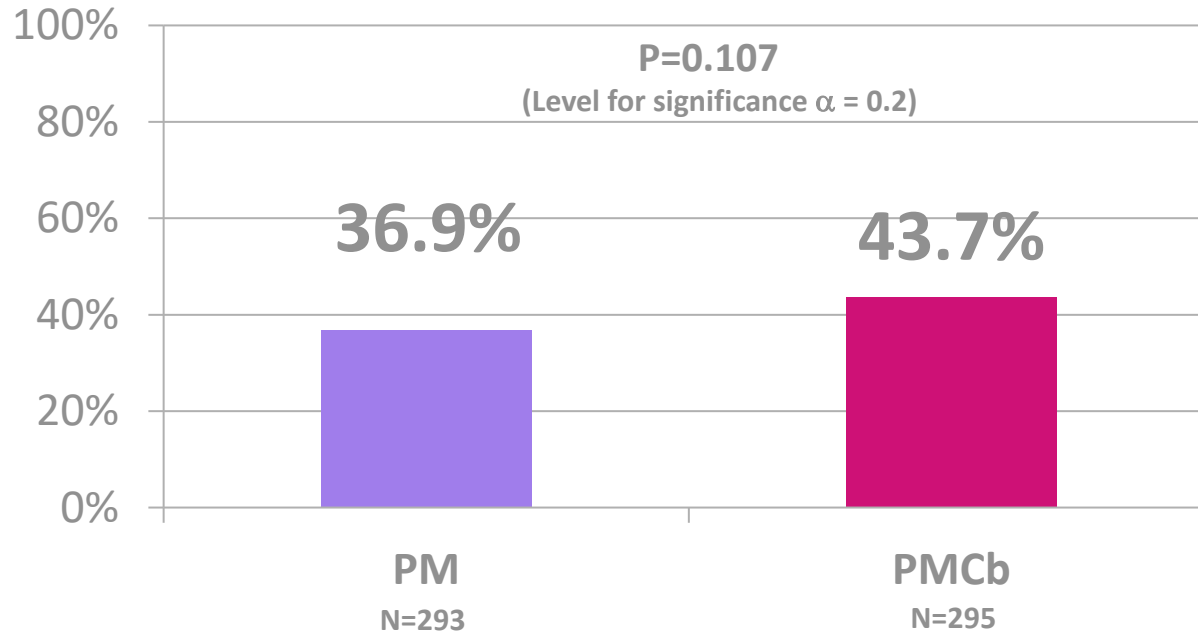
Adverse events N (%)	Durvalumab N = 92 <sup>c</sup>		Placebo N = 82		P-value any grade	P-value grade 3–4
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4		
Anaemia	87 (94.6)	2 (2.2)	79 (96.3)	2 (2.4)	0.724	1.000
Leukopenia	81 (88.0)	30 (32.6)	79 (96.3)	30 (36.6)	0.053	0.633
Neutropenia	71 (77.2)	34 (37.0)	67 (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

# 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



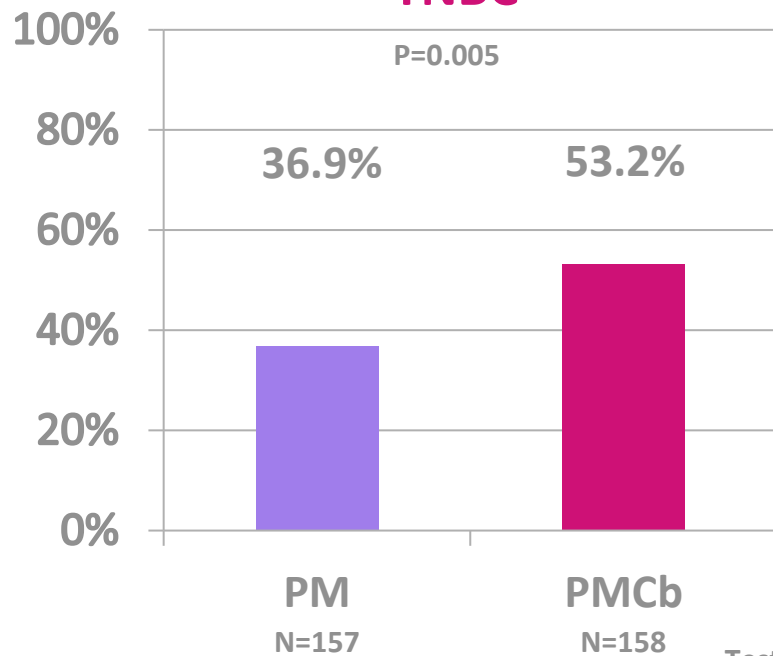
Primary Endpoint: pCR (ypT0 ypN0)



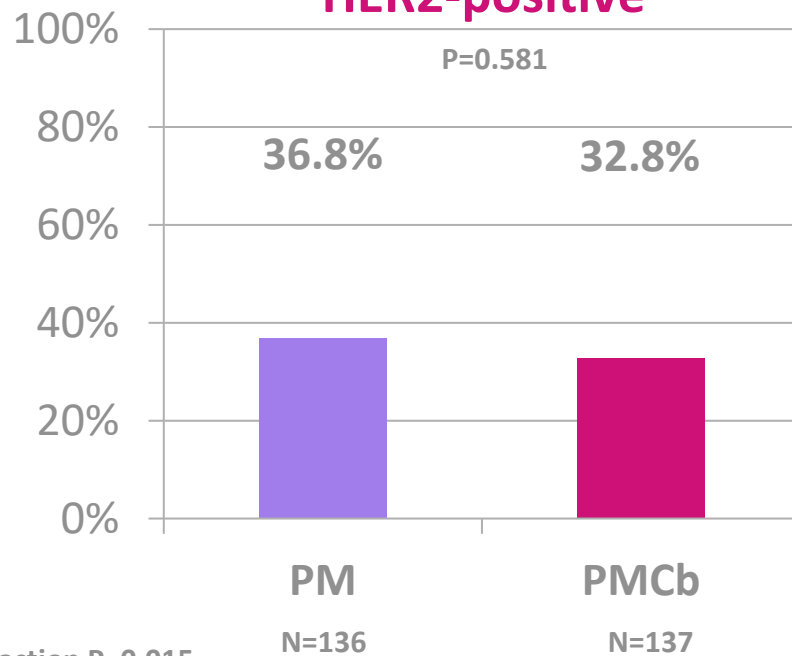
# Ergebnisse GeparSixto

pCR (ypT0 ypN0) Raten nach Subtyp

**TNBC**



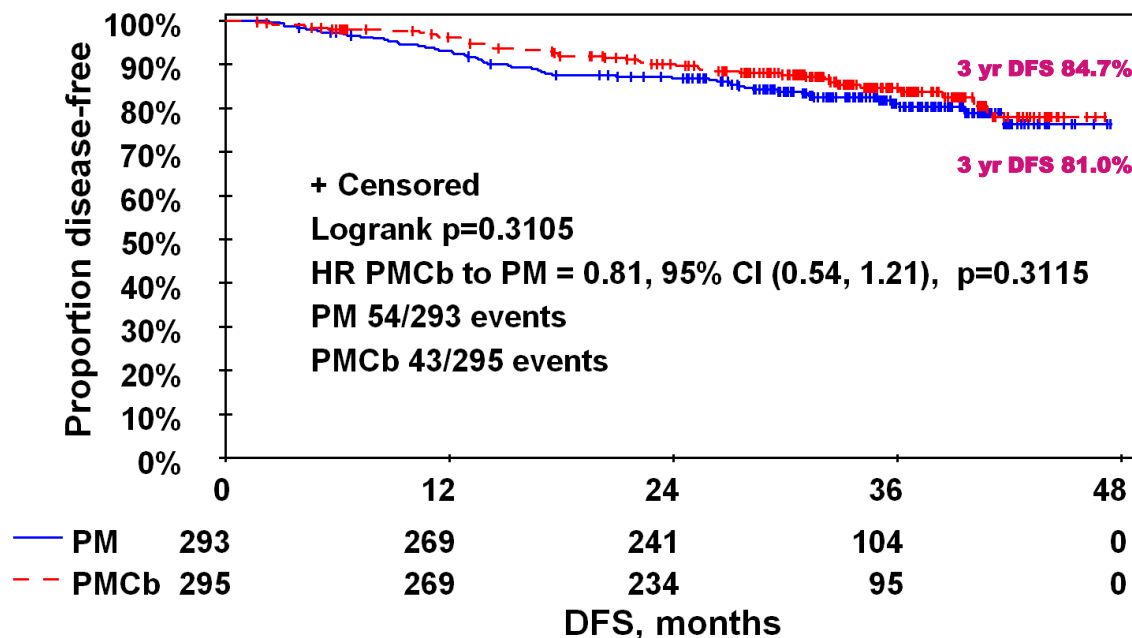
**HER2-positive**



Test for interaction P=0.015

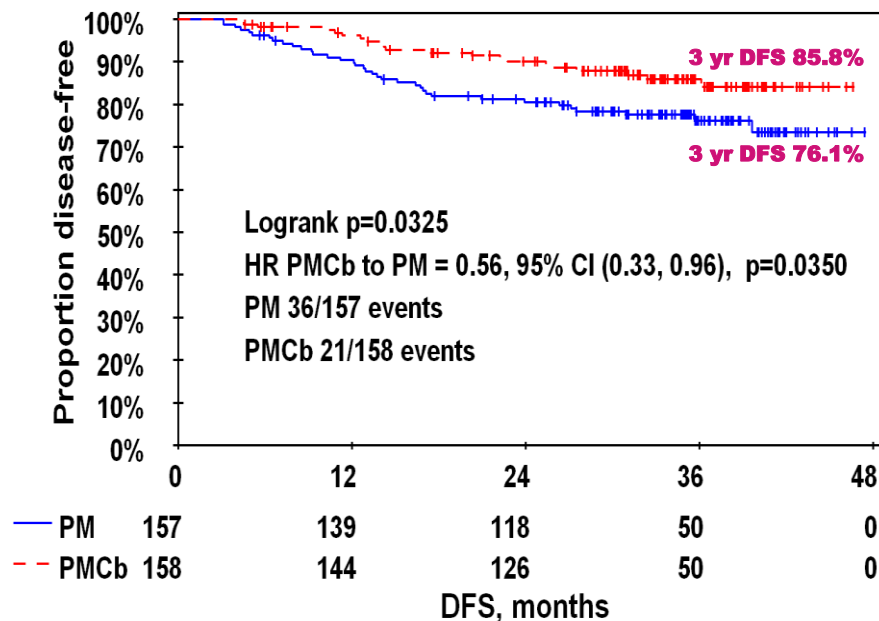


## Wirkung von Carboplatin auf die DFS bei allen Patienten

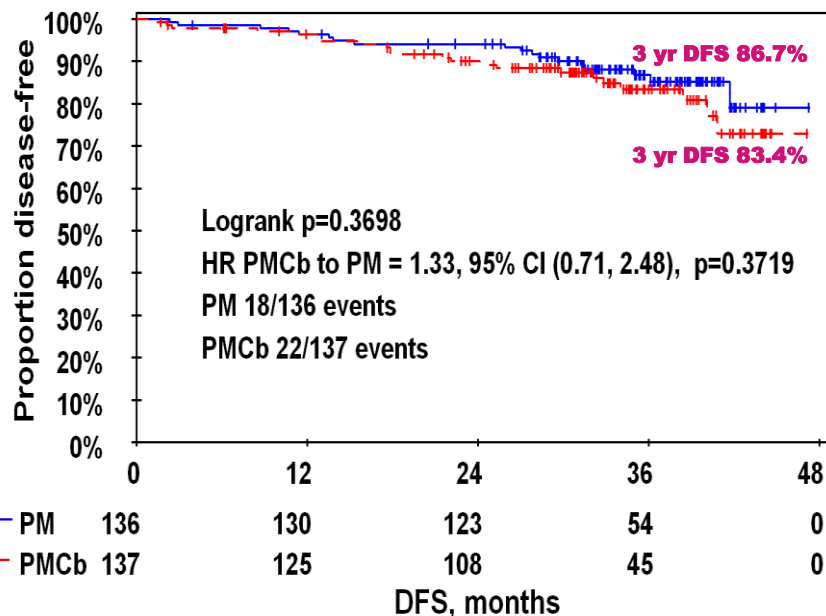


## Wirkung von Carboplatin auf die DFS nach Subtyp

### TNBC



### HER2-positive



- 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.

## Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Recommended Regimens and Schedules

© AGO e. V.  
in der DGOG e. V.  
sowie  
in der DKG e. V.  
Guidelines Breast  
Version 2015.1

www.ago-online.de

Further Information

References

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

## Superior Carboplatin Containing Regimens in the Neoadjuvant Setting

© AGO e. V.  
in der DGOG e. V.  
sowie  
in der DKG e. V.  
Guidelines Breast  
Version 2014.1

www.ago-online.de

Further Information

References

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

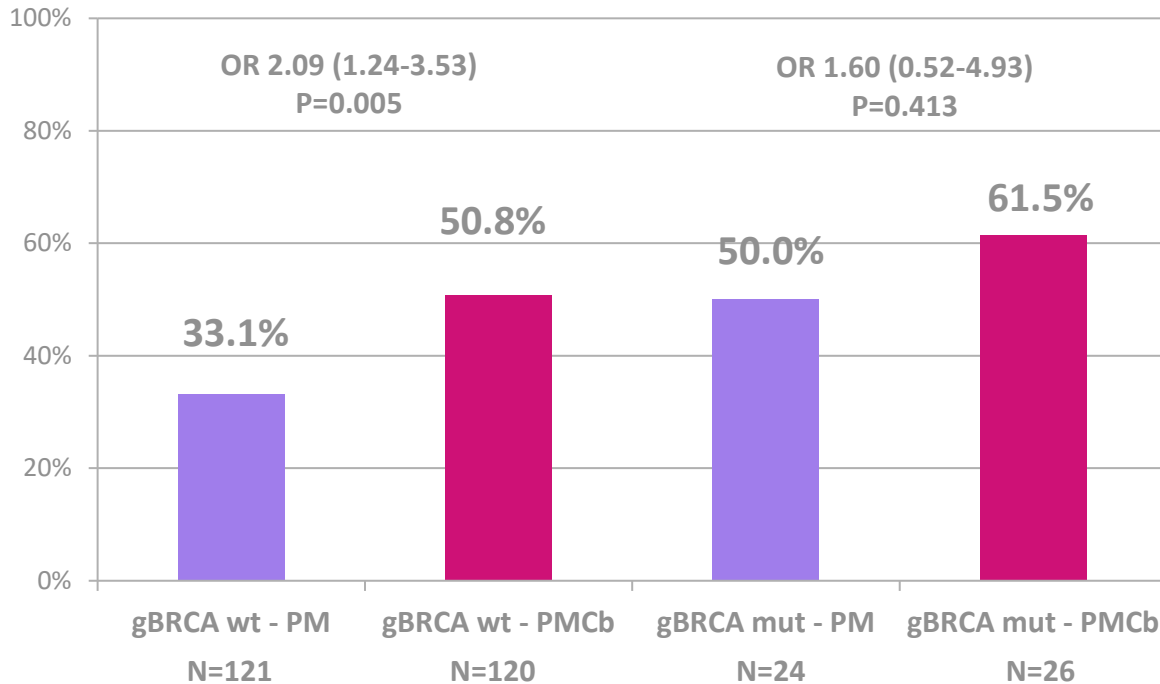
Regimen	Oxford / AGO LoE / GR
Standard regimens used in the adjuvant setting with a duration of at least 18 weeks	1a A ++
AC or EC → D q3w or P q1w	2b A ++
DAC	2b B ++
AP → CMF	1b A +
Taxane followed by anthracycline sequence	1a A +
Dose-dense regimen (e.g. E -P-CMF, E-P-C)	1b B +*
Platinum in TNBC	1a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

\*Study participation recommended

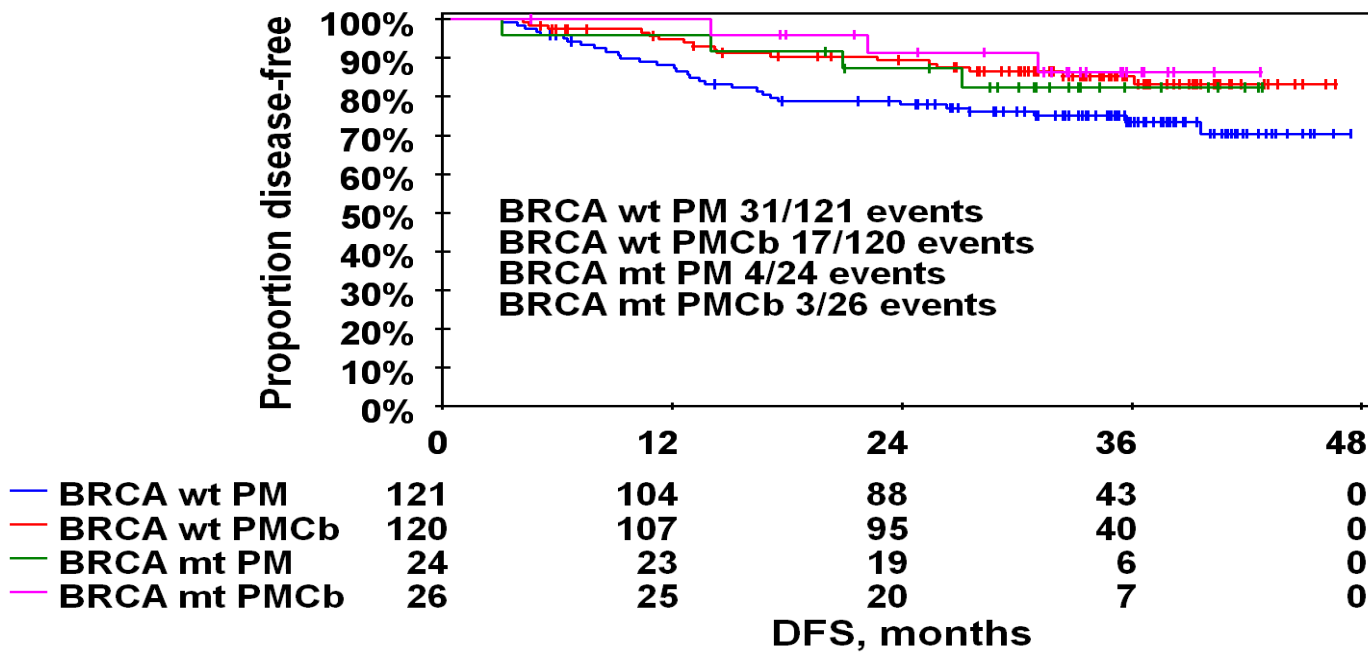
Author	Study	Regimen	pCR rate
Sikov WM, et al. (JCO 2015)	CALGB 40603 Phase II	Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> qw x12 + Carboplatin AUC 6 q3w x4 – dd AC q2w x4	TNBC ± Cb: 54% vs 41% (ypT0/is ypN0)
von Minckwitz G, et al. (Lancet Oncol 2014)	Gepar Sixto Phase II	NPLD 20mg/m <sup>2</sup> qw x18 + Paclitaxel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

Stand 2015



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



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




- 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-pegyliertem 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.

<div>  <p>AGO e. V. in der DGGG e. V. sowie in der DKG e. V. Guidelines Breast Version 2015.1</p> <p>www.ago-online.de</p> <p>Further Information</p> <p>References</p> <p>FORSCHEN LEHREN HEILEN</p> </div> <div> <h2>Neoadjuvant Recommended</h2> <ul style="list-style-type: none"> <li>Standard regimens used in clinical trials with a duration of at least 12 weeks</li> <li>AC or EC → D q3w or P q3w</li> <li>DAC</li> <li>AP → CMF</li> <li>Taxane followed by anthracycline</li> <li>Dose-dense regimen (e.g. CMF)</li> <li>Platinum in TNBC                             <ul style="list-style-type: none"> <li>In case of family history or BRCA alteration</li> </ul> </li> </ul> </div>	<div>  <p>AGO e. V. in der DGGG e. V. sowie in der DKG e. V. Guidelines Breast Version 2016.1</p> <p>www.ago-online.de</p> <p>Further Information</p> <p>References</p> <p>FORSCHEN LEHREN HEILEN</p> </div> <div> <h2>Subtype-specific General Systemic Strategies</h2> <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"> <li>Endocrine therapy without chemotherapy</li> </ul> <p>HR+/HER2- and "high risk"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventionally dosed AT-based chemotherapy</li> <li>Dose dense &amp; escalated in case of high tumor burden</li> <li>Followed by endocrine therapy</li> </ul> <p>HER2+</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab plus                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Sequential A/T-based regimen with concurrent T + H</li> <li>Anthracycline-free, carboplatinum-containing regimen</li> <li>Anthracycline-free, taxane regimen for low tumor burden</li> <li>Dose dense &amp; escalated in case of high tumor burden</li> </ul> </li> </ul> <p>TNBC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventionally dosed AT-based chemotherapy</li> <li>Dose dense &amp; escalated</li> <li>Neoadjuvant platinum containing chemotherapy</li> </ul> </div> <div> <p>AGO</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>+</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>++</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>++</p> <p>+</p> <p>+</p> </div>
--	---

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	+

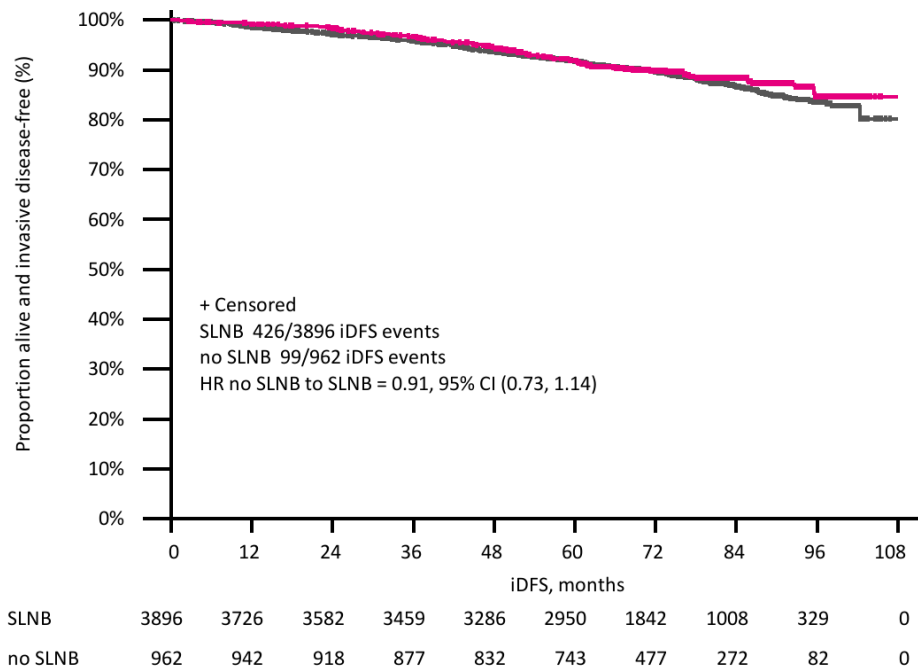
\* Siehe Kapitel adjuvante Chemotherapie

\*\* > 2 cm oder cN+, PD-L1 unabhängig

Aktuelle Leitlinie (Stand 05.04.2024)

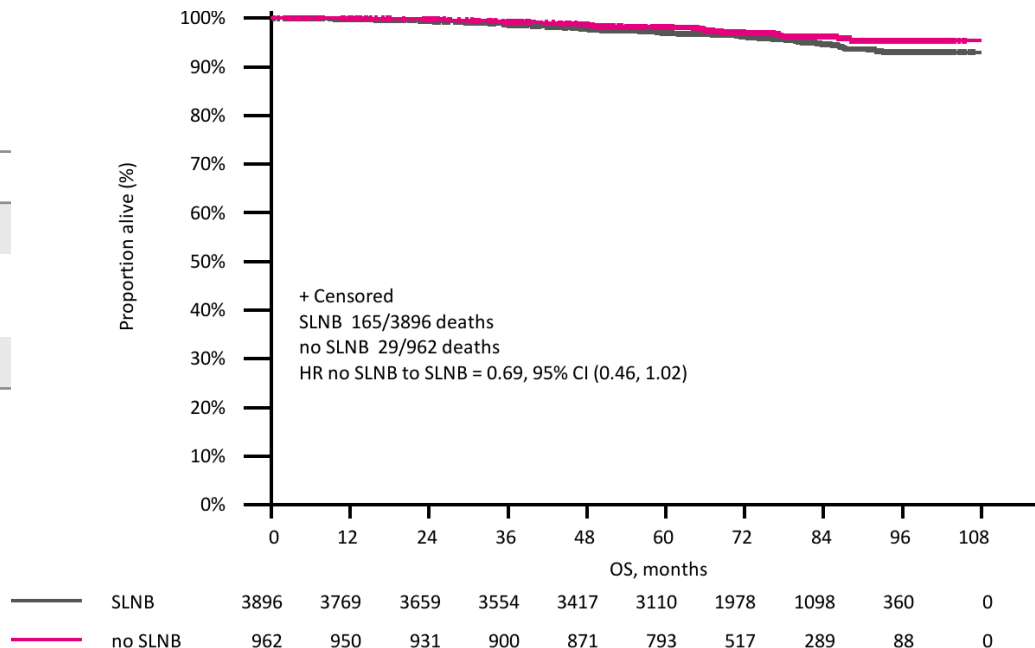
## Primary Endpoint: Per-Protocol Analysis

	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)		



- 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  $\geq 50$  Jahren mit
  - Grad G1-G2 und
  - HR+/HER2- Subtyp und
  - einer präoperativen Tumorgöße von bis zu 2 cm

Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE) Indikationen I			
	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Klinisch / sonographisch neg. Axilla (cN0)	1b	A	++
▪ cT 1–2	2b	A	++
Verzicht auf SLNE analog SOUND-Studie	1b	B	+
▪ cT 3–4c	3b	B	+
▪ Multifokales / multizentrisches Mammakarzinom	2b	B	+
▪ DCIS			
▪ Mastektomie	3b	B	+
▪ BET	3b	B	-
▪ DCIS beim Mann	5	D	+/-
▪ Mammakarzinom des Mannes	2b	B	+
▪ Verzicht auf axilläre Intervention bei der älteren Patientin (≥ 70 J., Co-Morbiditäten, pT1, HR+)	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

