

Follow-up



Julia Rey, Natalie Filmann

24.09.2024



- Überleben als Studienziel: Kaplan-Meier Kurve
- Beispiele zum Follow-up in aktuellen Studien
- Warum ist Follow-up so wichtig und wann ist eine Patientin eigentlich raus aus der Studie?
- Patientenselbstauskunft (PSA)
- Verbesserungsvorschläge/Diskussion



Überleben als Studienziel: Kaplan-Meier Kurve



Studienziel: Überleben

■ (invasive) Disease/Event free survival

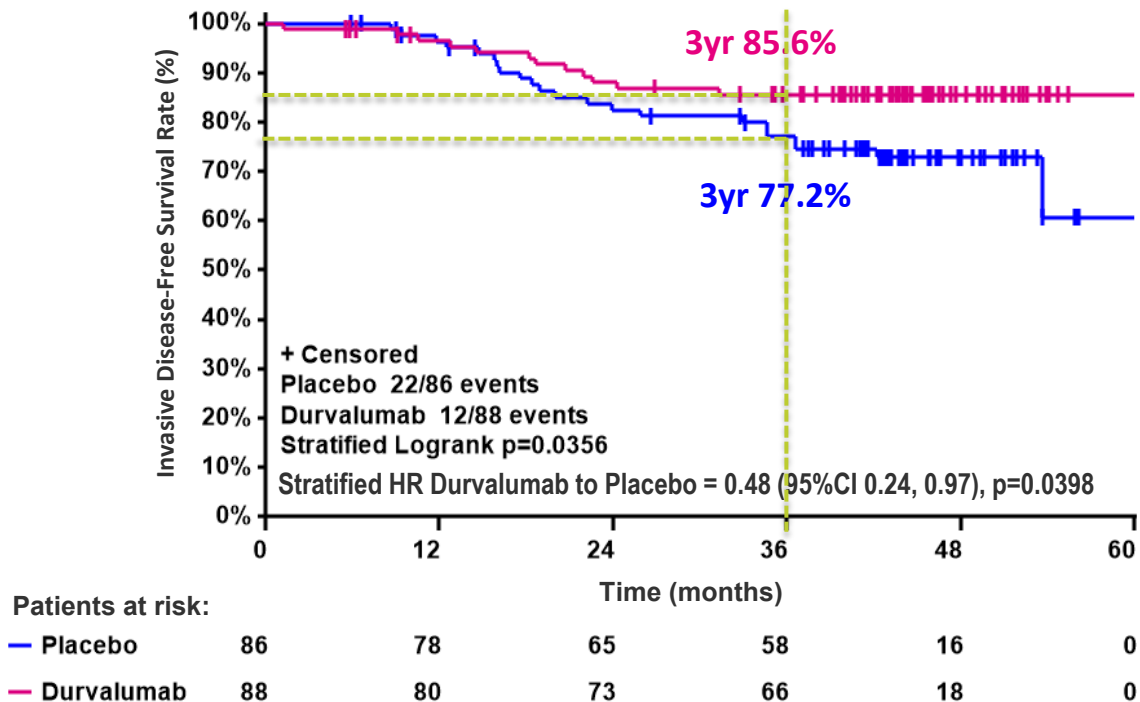
- primäres Studienziel in adjuvanten Studien
- sekundäres Studienziel in neoadjuvanten Studien

■ Overall survival

- sekundäres Studienziel in (neo-)adjuvanten Studien

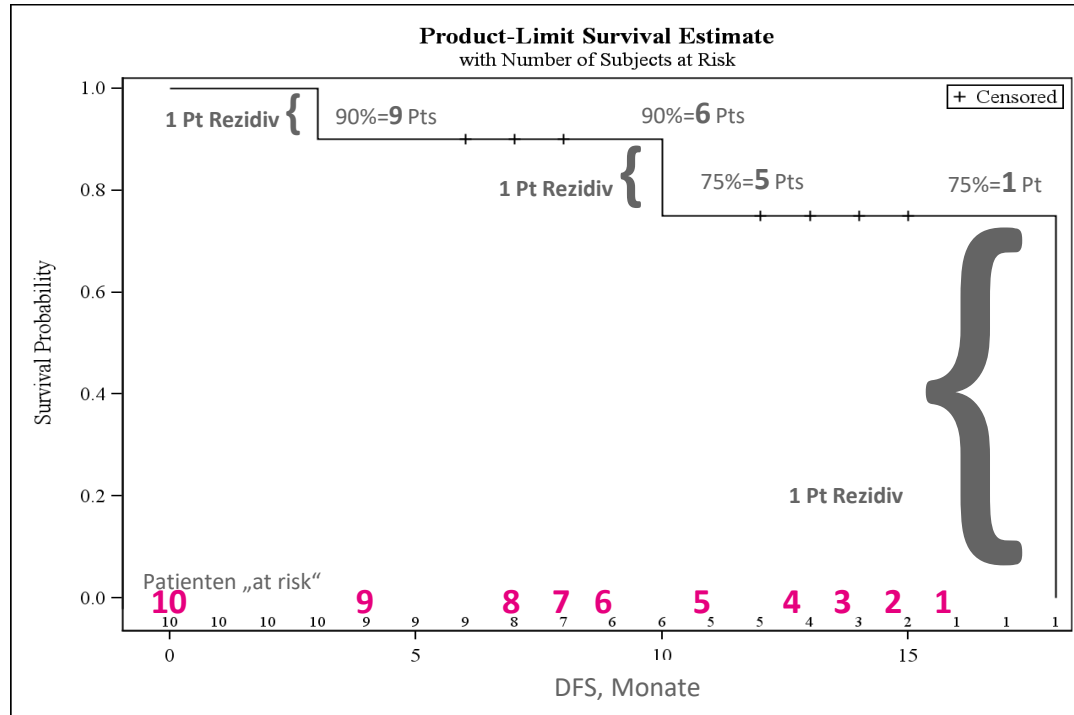
Zeitpunkt für die Auswertung – Teil der Fallzahlberechnung
auch Eventraten z.B. nach 5 Jahren sind Teil der Fallzahlberechnung
trotzdem zeitlich unbegrenzt!

Beispiel Kaplan-Meier-Kurve: GeparNuevo



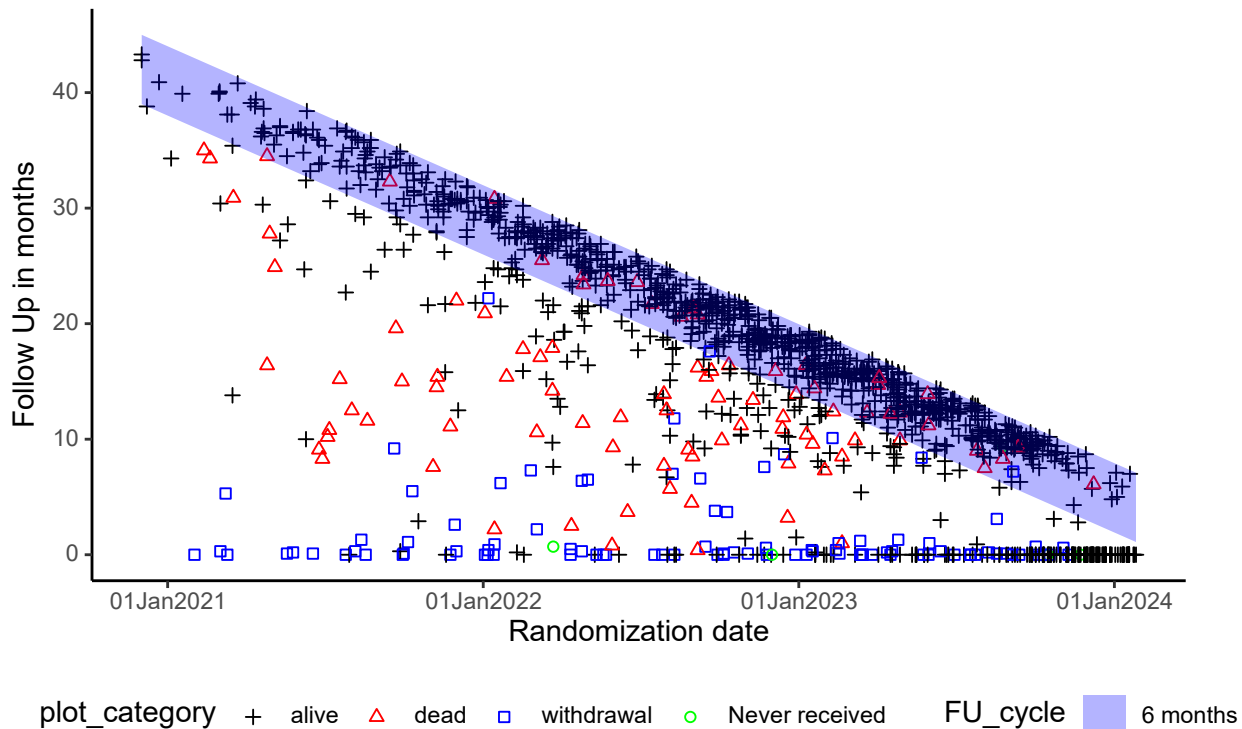


Kaplan-Meier-Kurve



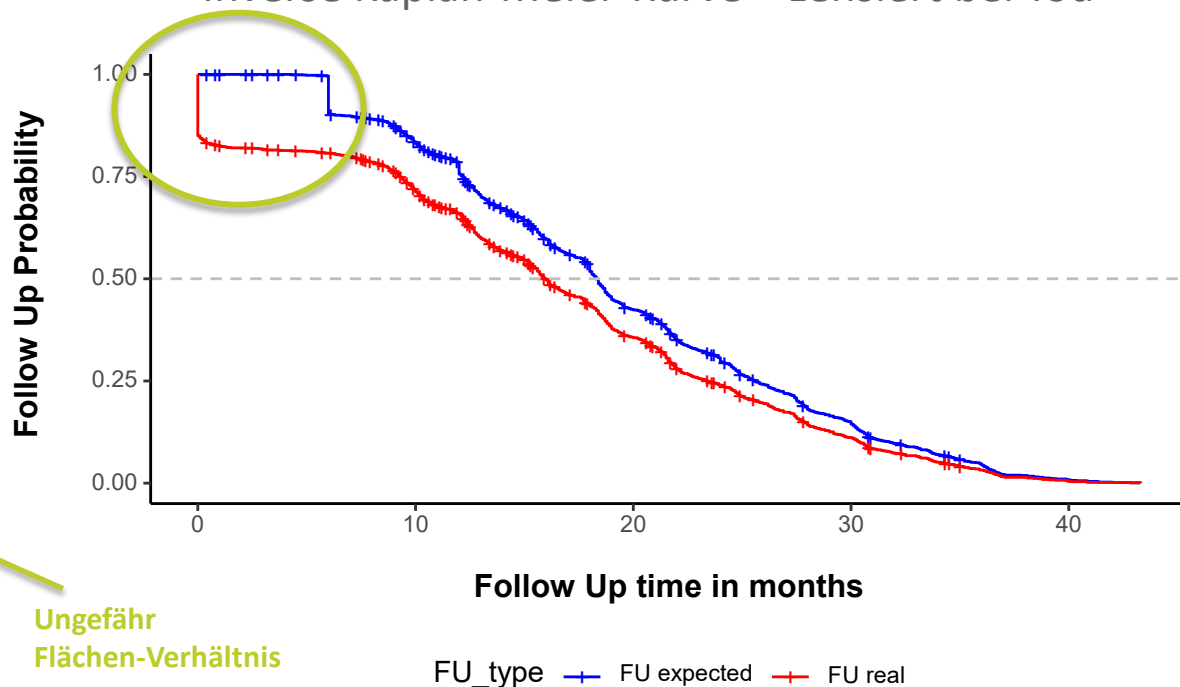
Beispiele zum Follow-up in aktuellen Studien

Beispiel – laufende Studie: SASCIA I



Beispiel - laufende Studie: SASCIA II

Inverse Kaplan-Meier-Kurve – zensiert bei Tod

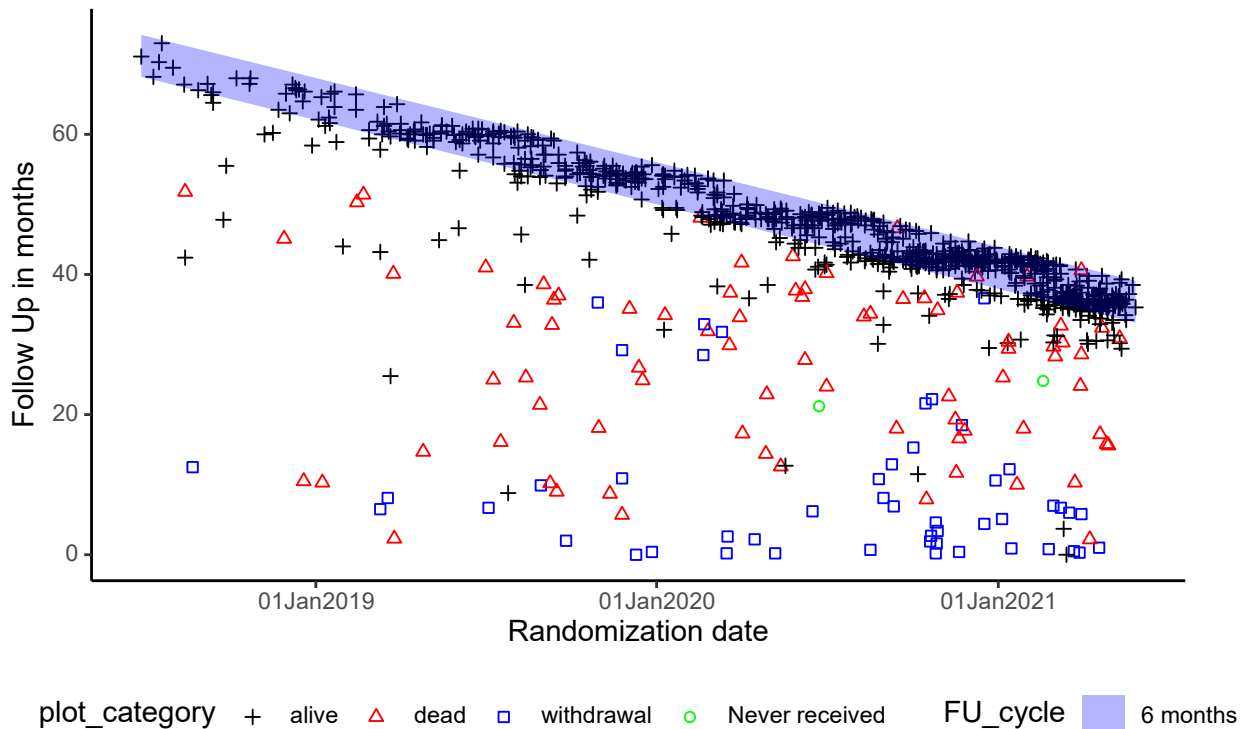


FU completeness 82.9%

Number of patients dead 90 (6.5%)

Number of patients alive 1301 (93.5%)

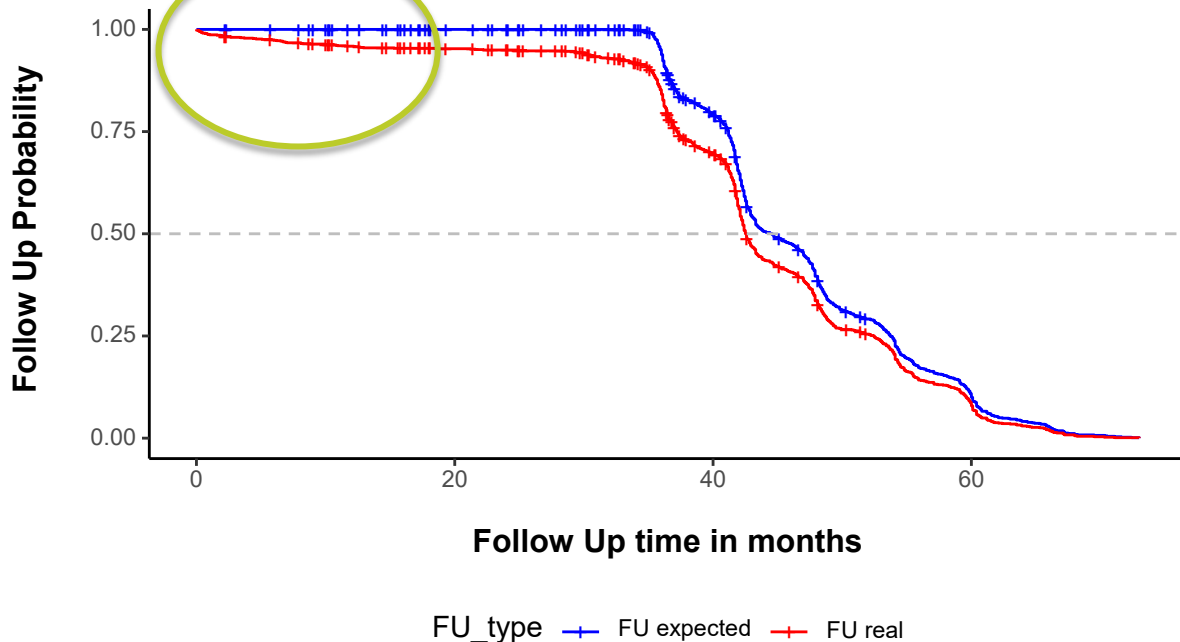
Beispiel: GeparDouze I





Beispiel: Gepardouze II

Inverse Kaplan-Meier-Kurve – zensiert bei Tod



FU completeness

93.2%

Number of patients dead

81 (8.3%)

Number of patients alive

897 (91.7%)

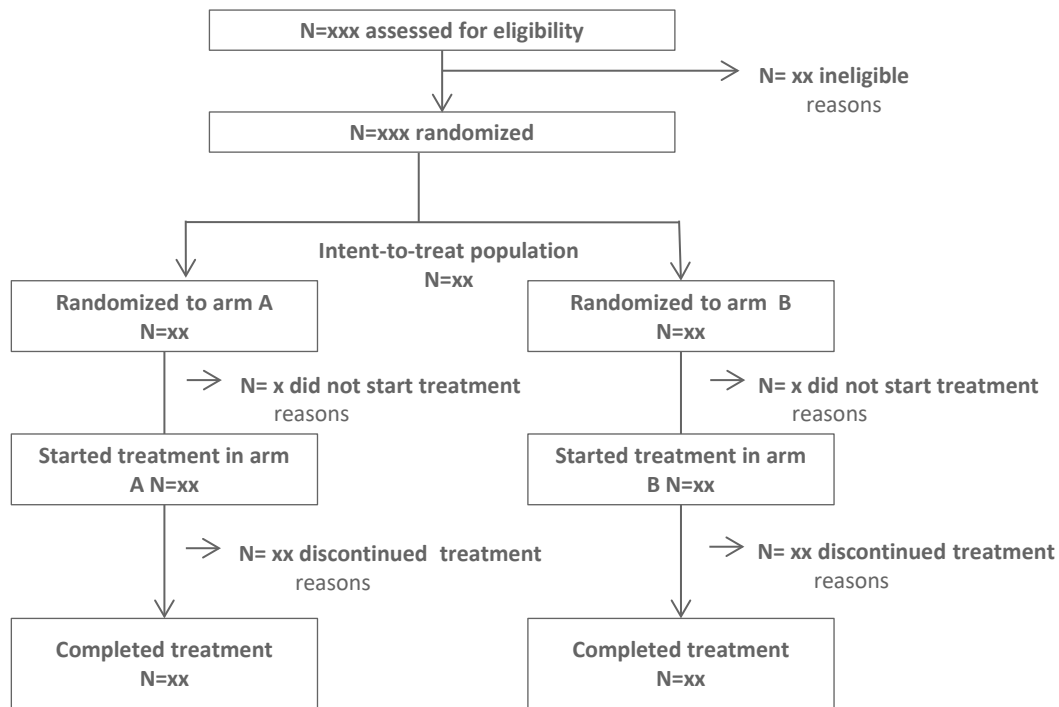


Warum ist Follow-up so wichtig?

... Und wann ist eine Patientin eigentlich für die Analyse „raus“ aus der Studie?

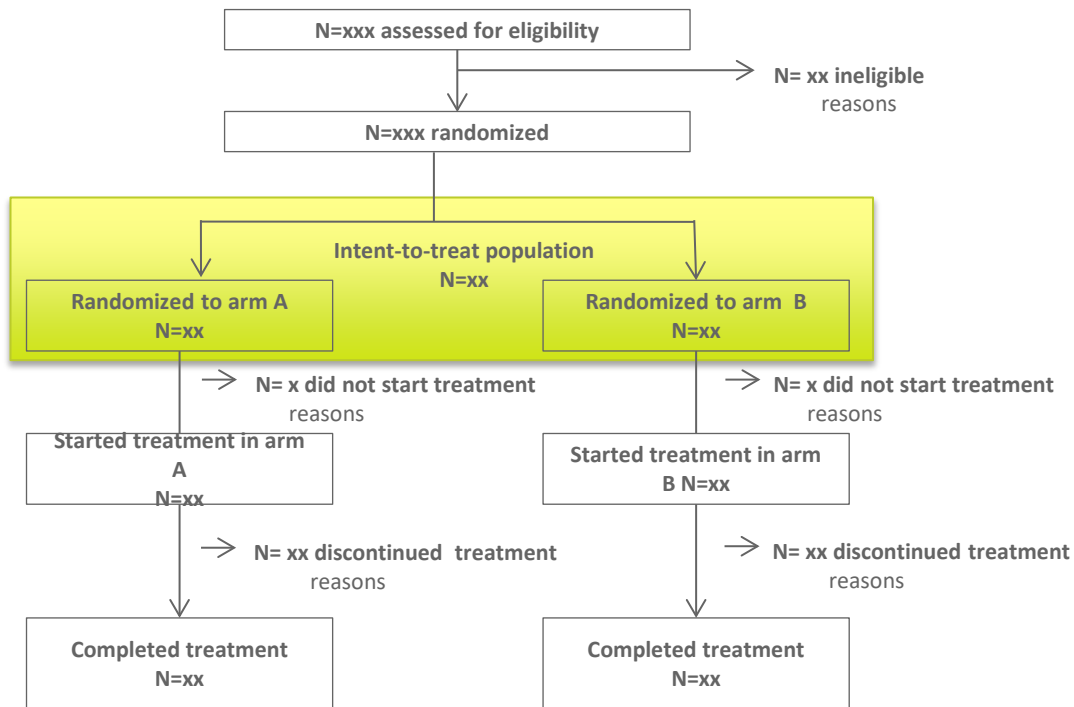


Weg einer Patientin durch die Studie





Randomisierung

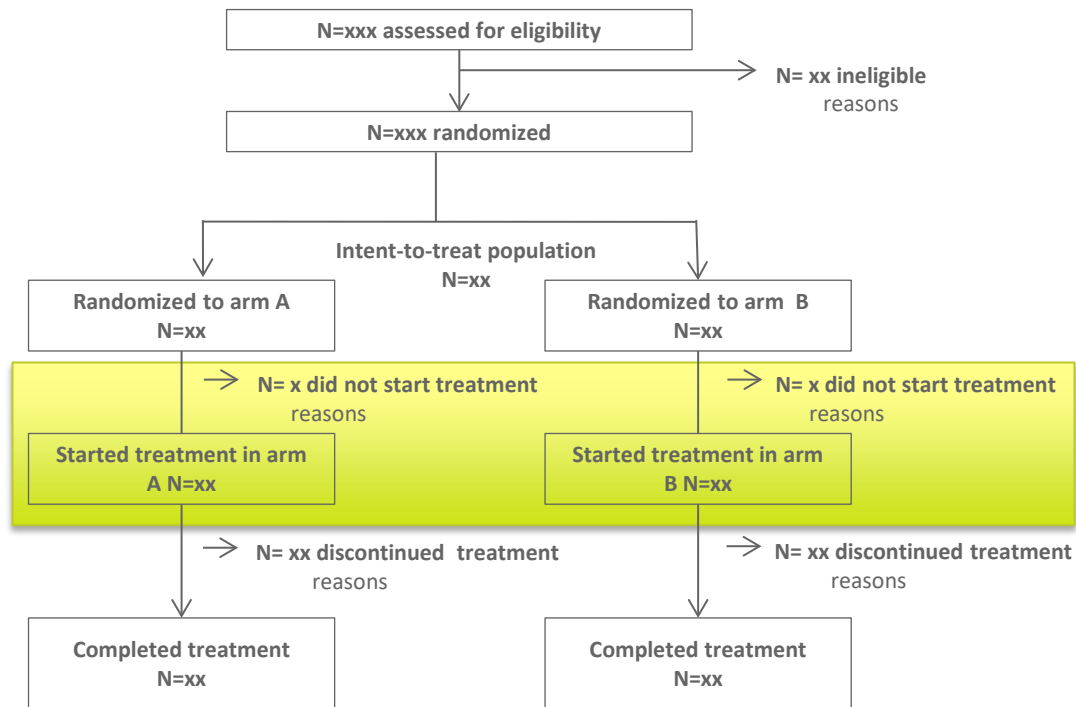




Hauptauswertung (primary analysis)

- **ITT („intent to treat“):** Alle randomisierten Patientinnen werden ausgewertet, sind also in der Auswertung „drin“
 - „once randomized, always analyzed“
- **Unabhängig davon, ob die Studienbehandlung gestartet wurde**
- **Falls der primäre Endpunkt bei der Patientin nicht erhoben werden konnte, werden im Prüfplan / statistical analysis plan (SAP) Ersetzungsstrategien definiert**
 - Pathologic complete response (pCR) → no pCR
 - Invasive disease-free survival (iDFS) → zensiert am ersten Tag nach der Randomisierung
 - etc

Start Studienmedikation





Auswertungspopulationen (II)

Hauptauswertung

- **mITT („modified ITT“):** Alle randomisierten Patientinnen, die mit der Therapie angefangen haben, werden ausgewertet, d.h. hier kann eine Patientin aus der Auswertung „raus“ sein
- Fehler in der Medikation werden in (m)ITT Analyse nicht berücksichtigt, Auswertung „as randomized“

Safety Auswertungspopulation

- Basiert auf mITT Analysepopulation
- Fehler in der Medikation werden berücksichtigt, Auswertung „as treated“: Patientin kann ggf. im anderen Behandlungsarm ausgewertet werden

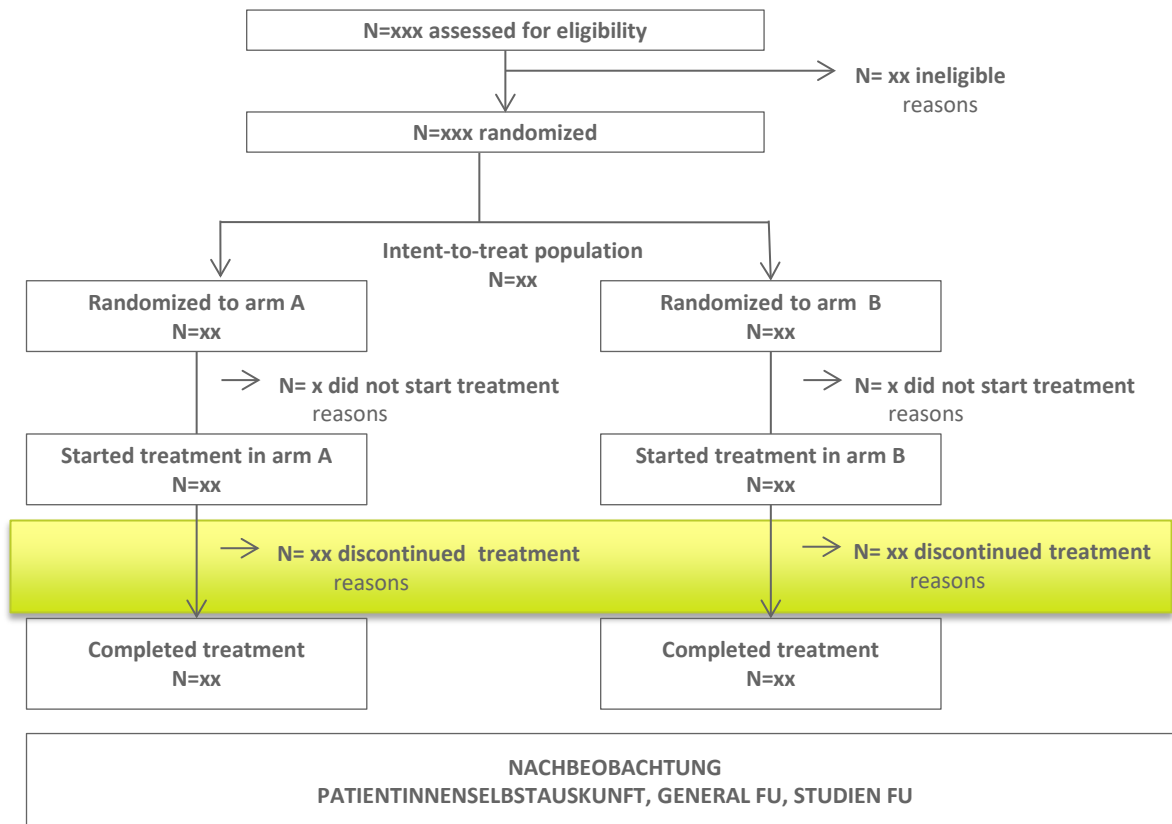


Sensitivitätsanalysen

Wie robust ist das Ergebnis der Hauptanalyse, wenn die Auswertungspopulation modifiziert wird?

- Patientinnen müssen bestimmte Kriterien erfüllen, um in die Analyse aufgenommen zu werden
 - Per Protocol Auswertungspopulation
 - Auswertungspopulation, die eine vordefinierte Menge an Medikation erhalten hat, z.B. 80% der geplanten Dosis
 - etc

Abbruch Studienmedikation





Abbruch der Studientherapie

- Abbruch der Studientherapie ist kein Studienabbruch!
- Patientin wird auf jeden Fall im ITT / mITT Set und Safety Set berücksichtigt
- Patientin ist im Safety-Set drin (auch wenn sie nur eine Tablette genommen hat)
- Patientin kann aus Per Protocol Set ausgeschlossen werden



Withdrawal of informed consent

■ Welche Einwilligung zieht die Patientin zurück?

- Weiterhin die Studienmedikation einzunehmen?
- Nachverfolgt zu werden, d.h. im StudienFU oder GFU zu sein?
- Beides?

➡ Formular „Rückzug der Einwilligungserklärung“!

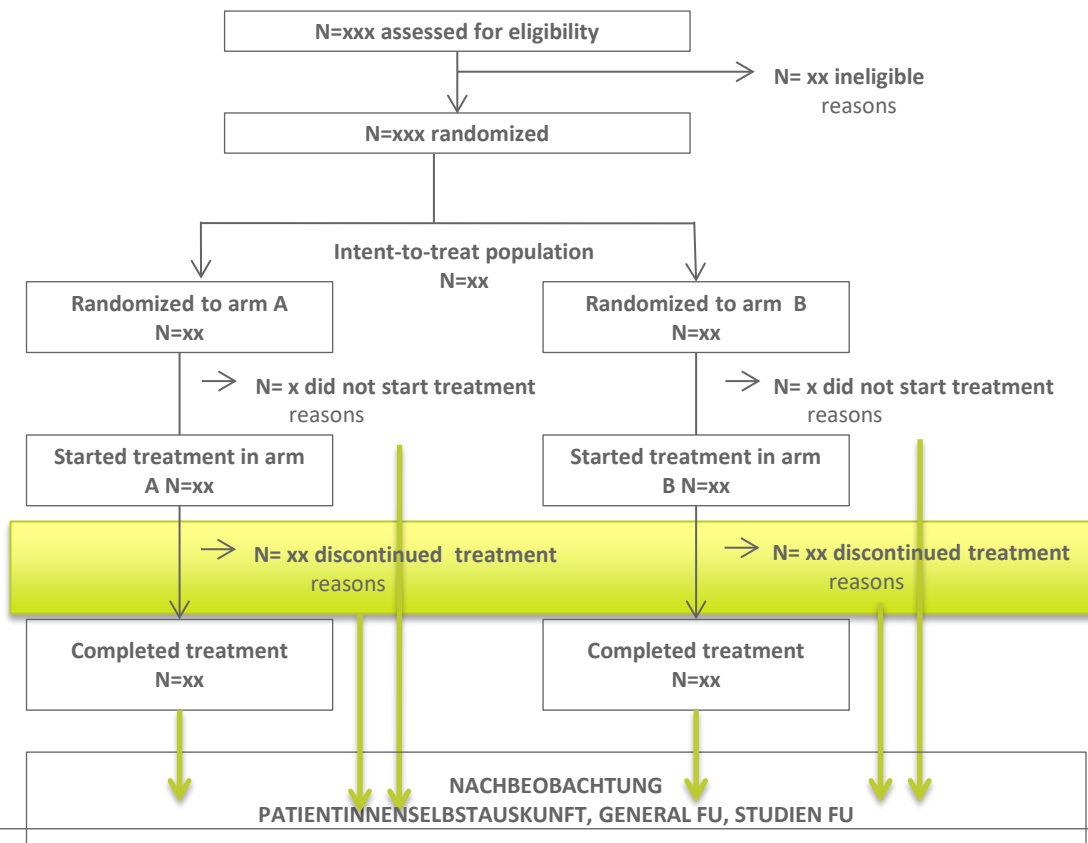
Erforderliche Dokumentation

• CRFs bis zum Zeitpunkt der Rücknahme der Einwilligung

- Neo-adjuvante Studie (wenn die Patientin operiert wurde)
→ Einholung OP und Histo-Berichte
- Generell: Einholung Follow-up Daten

• KEINE CRFs nach dem Zeitpunkt der Rücknahme der Einwilligung

Nachbeobachtung





Lost to follow-up

- Bei „lost to follow-up“ Patienten wird nachgehakt – das Zentrum soll versuchen, Kontakt aufzunehmen
- Status „lost to follow-up“ ist auf unseren CRFs als temporärer Status zu betrachten;
- Tatsächlich „lost to follow-up“ erst bei Ende des FU in einer Studie

Warum betreiben wir so viel Aufwand?



Warum Follow-up so wichtig ist

- **Verzögerte Dokumentation sorgt für verzögerte Auswertung**
 - Relevanz der Studienergebnisse kann sinken
- **Je weniger der geplanten Events dokumentiert werden, desto geringer ist die Power der Studie**
 - Kein signifikanter Effekt nachweisbar
- **Unzureichende Nachbeobachtung der Patientinnen erfordert Puffer in der Fallzahlplanung**
 - Studie wird teurer



Key message

- **Nur Patientinnen, die randomisiert wurden, aber die Therapie nicht begonnen haben, KÖNNEN für die Auswertung „raus“ aus der Studie sein**
- **Therapieabbruch ist nicht unbedingt ein Studienabbruch**
 - ➡ An Formular „Rückzug der Einwilligungserklärung“ denken
- **Follow-Up ist wichtig, um eine möglichst hohe Power zu erreichen**



Patientenselbstauskunft (PSA)

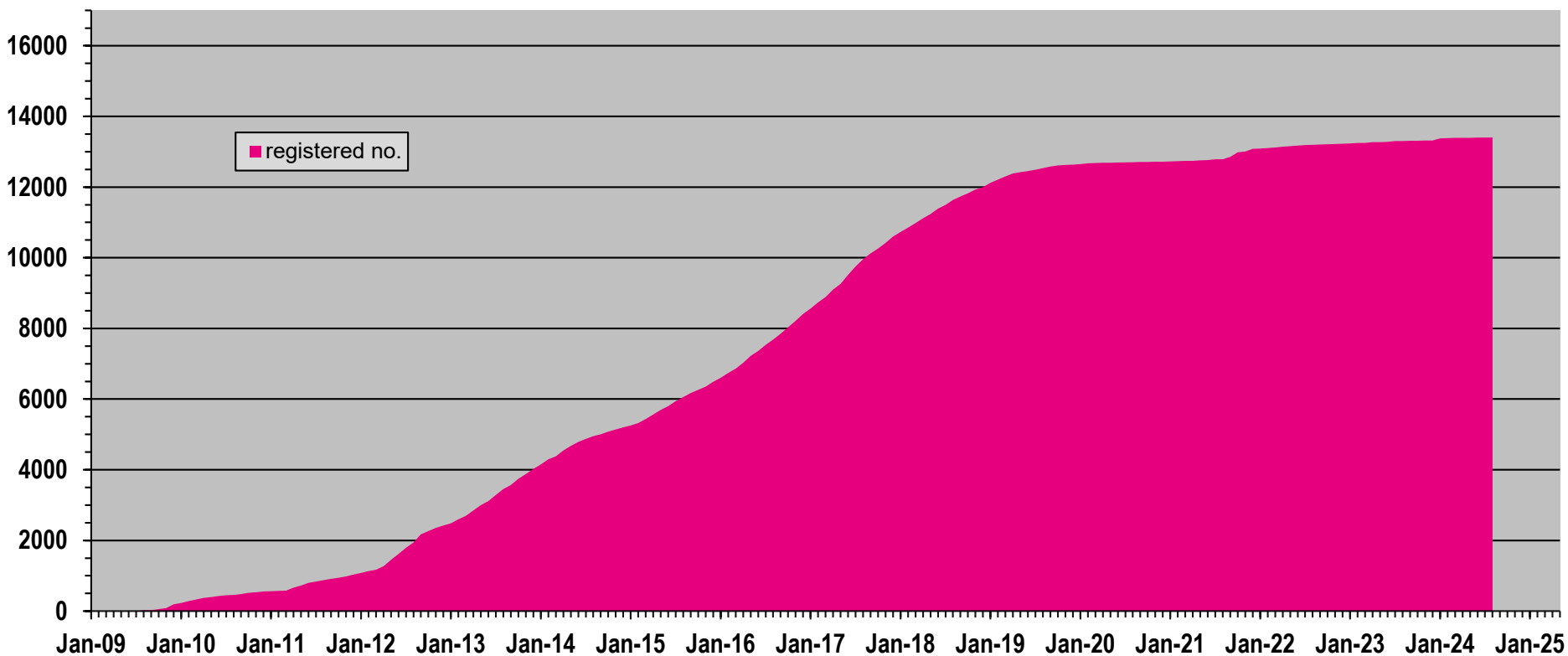




- **Über die PSA der GBG werden FU-Informationen direkt von den Patientinnen erhoben**
 - Patientendaten werden durch einen Datentreuhänder (=Zentrum für Klinische Studien Köln, ZKS) verwaltet
 - Entsprechende Einwilligungserklärungen (ICFs) werden von den Zentren zum ZKS weitergeleitet
 - Patientinnen, die ihre Einwilligung für das GBG Patientenregister geben, erhalten in regelmäßigen Abständen Fragebögen vom ZKS
 - Beantwortete pseudonymisierte Fragebögen werden der GBG weitergeleitet
 - **Die Zentren haben dadurch weniger Arbeit**



Rekrutierung PSA (August 2024) n = 13402





Patientenselbstauskunftsregister (PSA)

- **Über 13.000 Teilnehmerinnen total**
- **Aus 26 Studien**
- **Aus 277 Zentren**
- **Circa 7500 Patientinnen aktiv**

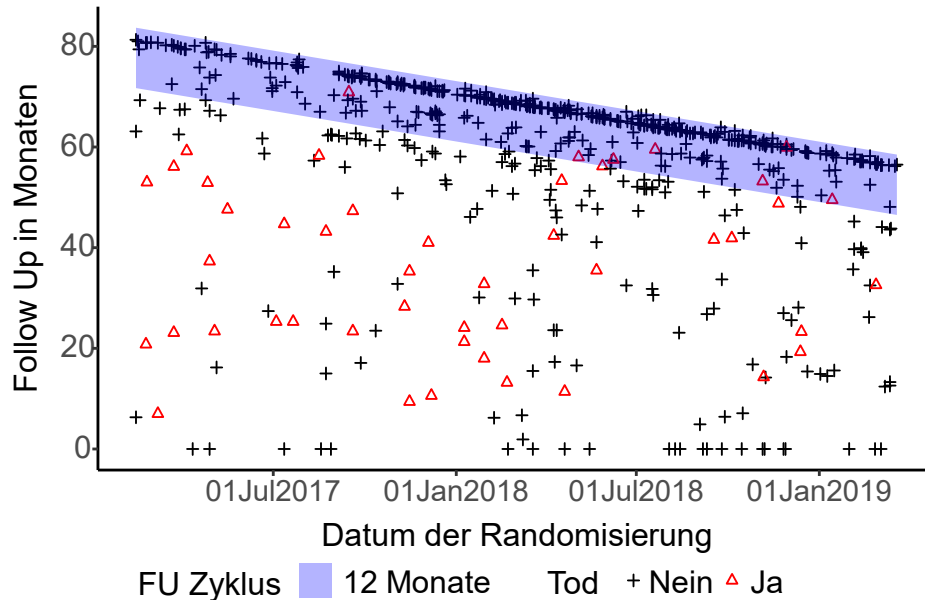


GFU Übersicht - Auszug

| StudyNo | PatientNo | Pat Status | Date Rando | Last FU Site | Last FU Event | Last FU PSR | Patient in PSR | In PSR Since | FU Current | Months Since Contact |
|---------|-----------|------------|------------|--------------|---------------|-------------|----------------|--------------|------------|----------------------|
| GBG-088 | | A | 20.6.2017 | 15.1.2021 | | 9.8.2022 | yes | 6.6.2017 | no | 25 |
| GBG-088 | | A | 11.9.2017 | | | 8.5.2024 | yes | 28.8.2017 | yes | 4 |
| GBG-088 | | A | 9.2.2018 | 9.1.2023 | | 8.5.2024 | yes | 1.2.2018 | yes | 4 |
| GBG-088 | | A | 22.2.2018 | 12.5.2023 | | | yes | 15.2.2018 | no | 16 |
| GBG-088 | | A | 4.4.2018 | 9.1.2023 | | | yes | 9.3.2018 | no | 20 |
| GBG-088 | | A | 4.4.2018 | | | 15.5.2024 | yes | 22.3.2018 | yes | 4 |
| GBG-088 | | A | 26.4.2018 | | | 11.6.2024 | yes | 19.4.2018 | yes | 3 |
| GBG-088 | | E | 13.2.2019 | | | 23.11.2023 | yes | 31.1.2019 | yes | 10 |
| GBG-088 | | A | 15.3.2017 | 29.1.2021 | | 27.5.2024 | yes | 13.3.2017 | yes | 4 |
| GBG-088 | | A | 21.3.2017 | 4.4.2023 | | 15.3.2021 | yes | 7.3.2017 | no | 17 |
| GBG-088 | | D | 30.3.2017 | 14.5.2018 | | | no | | N.A. | |
| GBG-088 | | A | 28.3.2017 | 29.1.2021 | | 7.6.2024 | yes | 20.11.2017 | yes | 3 |
| GBG-088 | | A | 5.2.2019 | | | 27.5.2022 | yes | 31.1.2019 | no | 28 |
| GBG-088 | | A | 12.2.2019 | 6.10.2022 | | | yes | 4.2.2019 | no | 23 |
| GBG-088 | | A | 30.3.2017 | 6.5.2020 | | 7.5.2024 | yes | 23.3.2017 | yes | 4 |

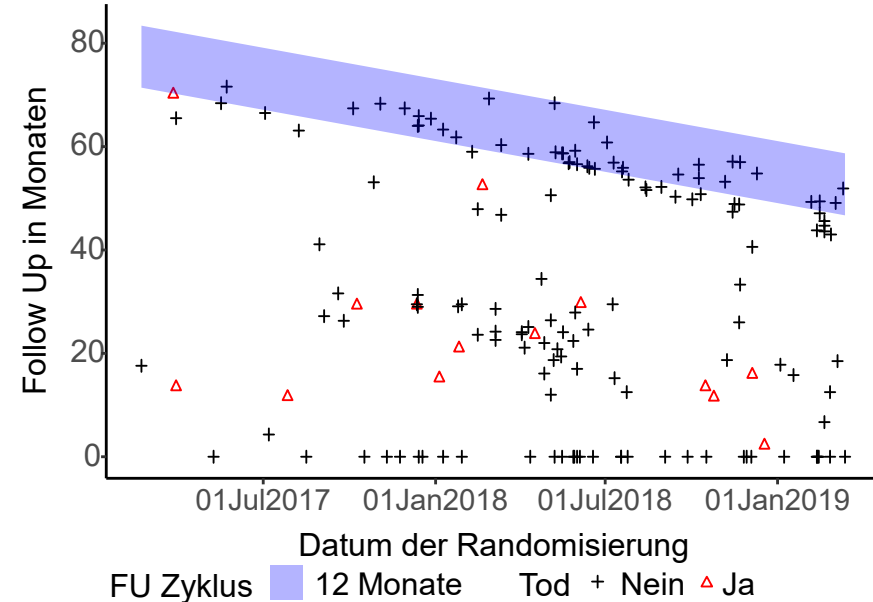
Beispiel GeparX Follow-Up: PSA versus Zentrum

PSA (612 Patientinnen)



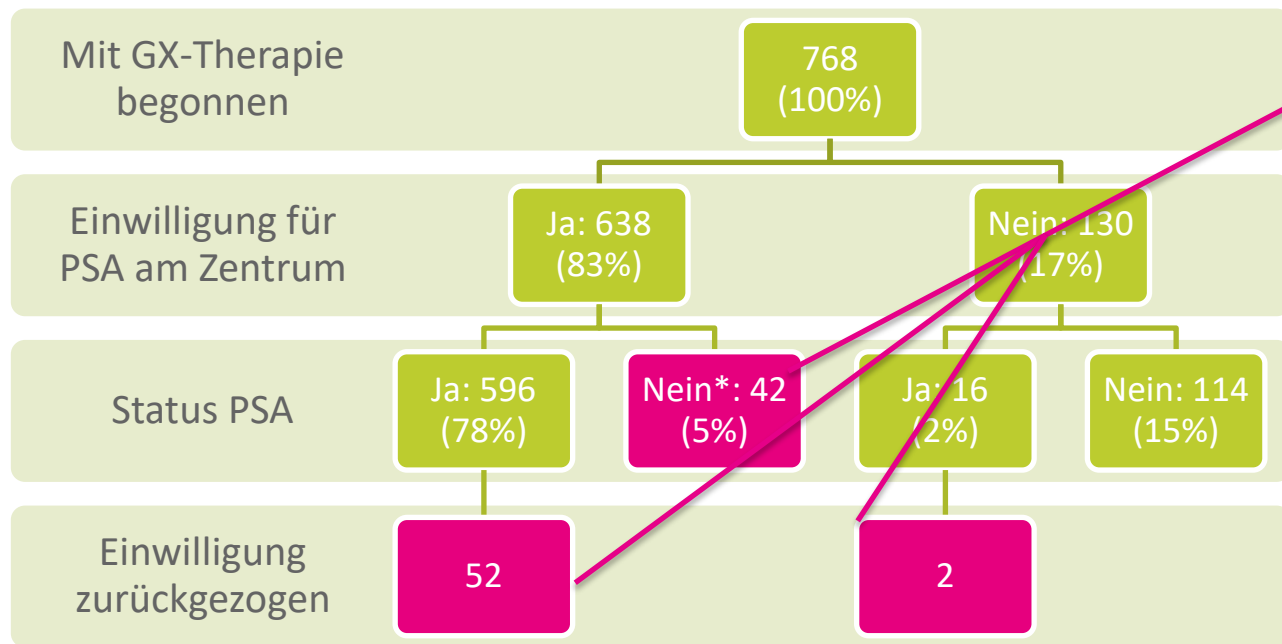
FU completeness 88.7%

FU am Zentrum (156 Patientinnen)



FU completeness 55.3%

GeparX Patientenselbstauskunft (PSA)



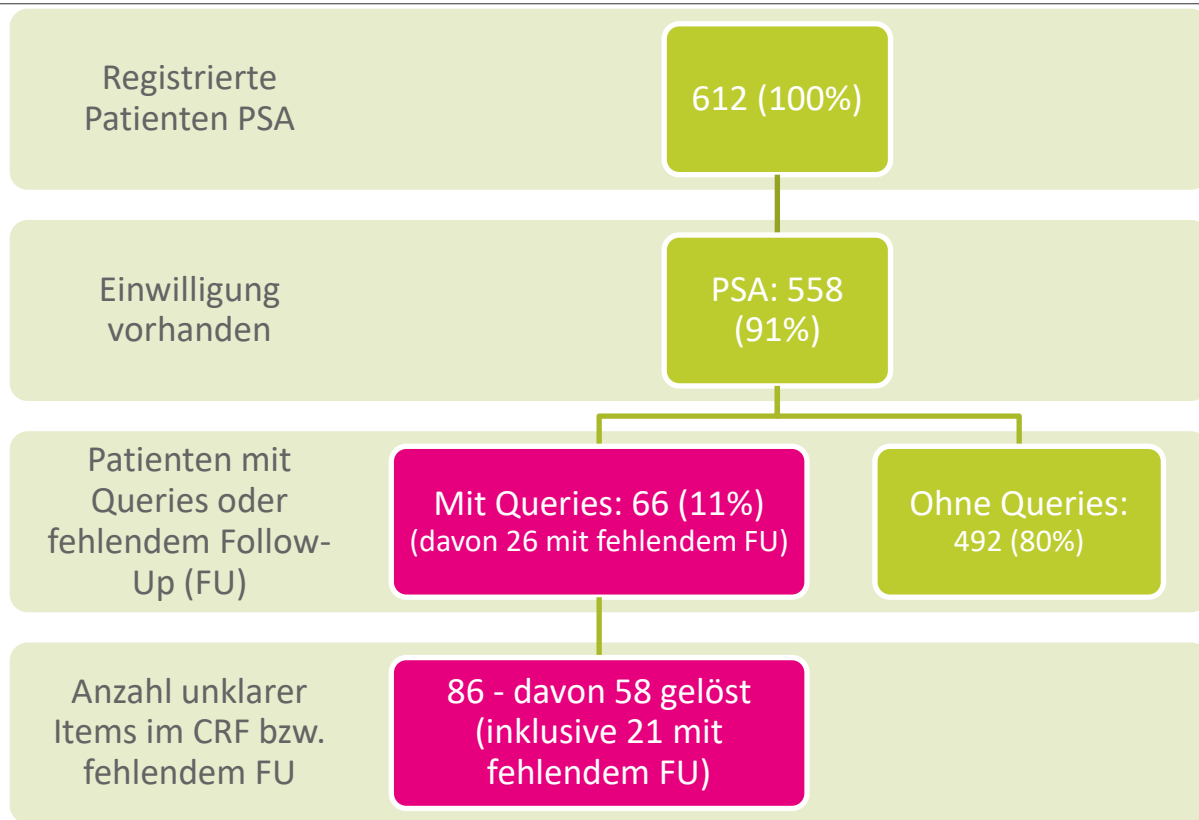
In diesen Fällen wird das Zentrum kontaktiert:

- Patient antwortet nicht
- Patient hat Einwilligung zurückgezogen
- GBG hat Rückfragen zur PSA Dokumentation

In manchen Fällen erhalten wir auch direkt Rückmeldung über den Datentreuhänder (etwa, wenn Angehörige über den Tod der Patientin informieren oder er Informationen vom Einwohnermeldeamt erhält)

*Einwilligungserklärung wurde nicht weitergeleitet

GeparX Patientenselbstauskunft (PSA)-Queries






GeparX: PSA Gründe Nichtteilnahme

■ Mehrheit der Patientinnen ist im Patientenregister

- Gründe derer die nicht teilnehmen?
 - Hauptgründe **nicht** über das Patientenregister zu informieren (n=64):
 - „FU wird am Zentrum erfolgen“,
 - „Wunsch der Patientin“
 - „Patient kommt regelmäßig zur Visite“
 - Hauptgründe, **keine** Einwilligung für das Patientenregister zu geben :
 - „Wunsch/Entscheidung der Patientin“
- **Weitere Gründe?**



PSA Abfrage zu EOT

| | | | | | |
|---|----------------------|--|--|---|---|
|  | Study Name | GBG-Study No. | Country | Center | Patient No. |
| | <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |

EOT PSRQ - GBG Patient Self Reporting Questionnaire

Information

Was the patient thoroughly informed about the GBG Patient Self Reporting for long-term Follow up? ☐ yes ☐ no

If 'no', please give the reason(s):

Consent

Did patient give written consent to participate in GBG Patient Self Reporting for long-term Follow Up? ☐ yes ☐ no

Date of informed consent . .

If 'no', please give the reason(s):



GeparX: PSA Compliance

- **9% haben Einverständnis zurückgezogen**
 - Aufklärung nicht ausreichend?
 - Abstand zwischen Aufklärung und 1. Anschreiben zu lang?
 - Am besten bei EOT zu PSA aufzuklären. Wenn früher, dann bei EOT erinnern.
 - 4% ohne Antwort/FU



PSA – Take Home Message

FU-Informationen der PSA werden direkt bei den Patientinnen erhoben



- **Wir wenden uns nur an Sie, wenn:**
 - Patientin hat Einwilligung zurückgezogen
 - Patientin antwortet nicht
 - GBG hat Rückfragen zur PSA Dokumentation



Zusammenfassung/Vorschläge/Diskussion

- Unvollständiges Follow-Up kann die Studie kaputtmachen
- Patientinnen, die „verloren“ gegangen sind, sind sehr schwer zurückzuholen; EOT – kritischer Zeitpunkt!
- Abfrage zu PSA bei EOT eingebaut für alle Studien. Ob diese in Köln angekommen ist, ist den GFU-Übersichten sichtbar
- **Wichtig: Patientendaten auf Einwilligung müssen lesbar sein**
- Aufklärung ist alles!
 - Patientin bei EOT an Patientenselbstauskunft erinnern
- Patientinnen, die aus der PSA ausgestiegen sind (Einverständnis zurückgezogen oder keine Antwort) sind in den GFU-Übersichten erkennbar

Was können wir besser machen?

HERZLICHEN
DANK!

