

Wichtige Einschlusskriterien

1. Diagnose eines fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-positivem Mammakarzinoms. Diagnose HER2-positiv ist definiert: HercepTest® IHC 3+ oder FISH positiv (entsprechend aktuell geltender AGO-Guidelines).
2. Vorliegen von FFPE-Gewebe aus Primärtumor und Metastase zur Diagnosebestätigung und für die translationale Forschung optional, jedoch von hoher Wichtigkeit
3. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Erkrankungsstadium bei der eine alleinige Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.
4. Dokumentiertes Rezidiv durch eine messbare oder nicht-messbare Läsion entsprechend der RECIST Kriterien.
5. Staging-Untersuchungen < 4 Wochen vor Randomisierung.
6. Vorangegangene als (neo)-adjuvante Behandlung mit Trastuzumab und / oder Trastuzumab-Behandlung in 1st und / oder 2nd-line
folgende Vorbehandlungen sind erlaubt:
- (neo)-adjuvante Chemotherapie und max. 2 CHT-Regime bei metastasierter Erkrankung - bei vorheriger anthrazyklin-haltiger CHT: maximale kumulative Dosis der Anthrazyklin-Therapie darf 360 mg / m² für Doxorubicin und 720 mg / m² für Epirubicin nicht überschreiten - adjuvante endokrine Therapie, - palliative endokrine Therapie, - Bisphosphonattherapie (adjuvant und / oder palliativ), - vorherige Strahlentherapie muss mind. 4 Wochen abgeschlossen sein, mit vollständiger Erholung der Patientin.
7. Alter ≥ 18 Jahre.
8. ECOG Performance Status 0-2.
9. Normale Herzfunktion (Bestätigung durch EKG, korrigiertes QT-Intervall [QTc] < 480 ms [nach Bazett's-Formel]).
10. Anwendung adäquater Verhütungsmethoden laut Prüf-

Wichtige Ausschlusskriterien

1. Bekannte oder Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktion auf die im Prüfplan verwendeten Wirkstoffe. (z. B. Halichondrin B und / oder ein chemisches Derivat von Halichondrin B).
2. Vorherige Behandlung mit Eribulin oder Lapatinib.
3. Gleichzeitige Immuntherapie oder Hormonbehandlung (anti-hormonelle Empfängnisverhütung und / oder Ersatz-Therapie). Bisphosphonate können fortgesetzt werden.
4. Lebenserwartung unter 3 Monate
5. Parenchymale Hirnmetastasen, es sei denn diese werden adäquat durch OP oder Radiotherapie kontrolliert
6. Anhaltende Toxizität > Grad 1 nach vorheriger Krebstherapie und oder fortschreitender Schweregrad, außer Alopezie.
7. Bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz (> NYHA I) und / oder koronarer Herzkrankheit, Angina pectoris mit antiangi-nösen Medikamenten, Anamnese von Herzinfarkt, Verdacht auf einen transmuralen Infarkt EKG, und / oder schlecht eingestellter arterieller Hypertonie.
8. Gegenwärtig aktive Infektion
9. Vorherige andere Malignome in den letzten 5 Jahren, bei denen die Diagnose, Beurteilung und Prognose den metastasierten Brustkrebs beeinflussen könnten.
10. Malabsorption-Syndrom oder unzureichende Magen-Darm-Funktion, bereits bestehende Diagnose der Colitis ulcerosa.
11. Die gleichzeitige Behandlung mit einem anderen experimentellen Medikament oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn.
12. Jede schwerwiegende und/oder instabile vorbestehende medizinische, psychiatrische oder andere Erkrankung, die die Erteilung der Einwilligungserklärung und/oder die Sicherheit der Studiendurchführung beeinträchtigen könnte.



Randomisierte Phase II Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwei verschiedener Eribulin-Dosierungen in Kombination mit Lapatinib bei HER2-positiven Patientinnen mit metastasiertem, Trastuzumab-vorbehandeltem Brustkrebs (EVITA)

GBG 64

EudraCT-Nr.: 2010-023237-37

Leiter der Klinischen Prüfung

Dr. Joachim Bischoff
Universitätsfrauenklinik Magdeburg
Gerhart-Hauptmann-Straße 35
39108 Magdeburg Germany
Tel.: (49) 0391/67-17310
Fax: (49) 0391/67-17311
E-Mail: joachim.bischoff@med.ovgu.de

Sponsor

GBG Forschungs GmbH
Martin-Behaim-Straße 12
63263 Neu-Isenburg
Tel.: 06102/7480-0, Fax: -440

Projektmanagement / Registrierung/ SAE-Meldungen

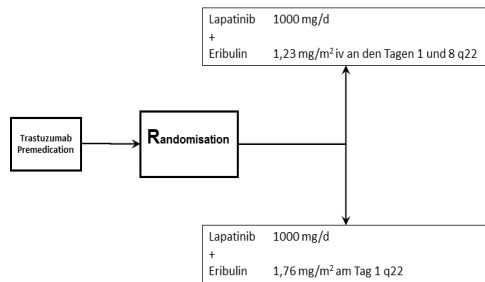
Dr. Heike Beckel
GBG Forschungs GmbH
Tel.: 06102/7480-204, Fax: -440
E-Mail: e-vita@germanbreastgroup.de

Biometrie / Data Management (MedCODES)

GBG Forschungs GmbH
E-Mail: e-vita@germanbreastgroup.de

★ Ärzte - Info
★ Stand: Protokoll Version 3

Behandlungsschema



Behandlung bis Progress, schwerwiegender unzumutbarer Toxizitäten, Patientenwunsch oder Zurückziehen der Einwilligungserklärung

Nebenwirkungsmanagement laut Prüfplan

Nebenwirkung	Prüfplan Seite
Blutbild-Veränderungen	48-52
Gastrointestinal	53-55
Leber und Nieren	56-61
Andere Toxizitäten	61

Dosisreduktionen laut Prüfplan

	Level -0	Level -1	Level -2	Level -3
Eribulin	1.23 mg/m ²	0.97 mg/m ²	0.62 mg/m ²	Stopp
Eribulin	1.76 mg/m ²	1.41 mg/m ²	1.06 mg/m ²	Stopp
Lapatinib	1000 mg/day	750 mg/day	Stopp	

Untersuchung vor Einschluss

	Untersuchung	Zeitpunkt
Einverständnis	Ausgabe des Patiententagebuchs	Vor Registrierung
Körperliche Untersuchung; Anamnese	--Krankengeschichte mit Brustkrebsdiagnose, Menopausenstatus, allg. Anamnese inkl. Herzerkrankungen & Allergien, gleichzeitig auftretende Erkrankungen --Begleitmedikation innerhalb des letzten Monats und Indikation hierfür --Körperliche Untersuchung, bestehende Beschwerden und Symptome --Histopathologischer Befund der OP	≤ 14 Tage
Hämätologie*	Hämoglobin, WBC, ANC, Thrombozyten	≤ 14 Tage
Biochemie*	--Leberfunktion: AP; ASAT (SGOT); ALAT (SGPT); Bilirubin; LDH --Nierenfunktion: Serum-Kreatinin, Kreatinin-Clearance (Cockcroft –Gault Formel)	≤ 4 Wochen (Leberwerte müssen bei abnormen Werten innerhalb von 3 Tagen wiederholt werden)
Bestätigung für negativen HER2- Status**	Ergebnisse des Lokallabors	Keine Frist
Schwangerschaftstest	Urin oder Serum	≤ 14 Tage
Bildgebung*** (obligat)	--Röntgen-Thorax (pa und lateral) oder CT-Thorax --abdominaler Ultraschall und/oder CT-Scan und /oder MRI --Knochenszintigramm und im Falle von Hotspots Röntgenuntersuchung -- Weitere Untersuchungen wie klinisch indiziert	4 Wochen (Knochenscan 8 Wochen)
Kontrolle der Herzfunktion	EKG , LVEF, Blutdruck	≤ 4 Wochen
Biomaterial	--10 ml Vollblut für Serum und Plasma (obligat) Wenn möglich: formalin-fixiertes paraffin-eingebettetes (FFPE) Gewebe des Tumors und/oder der Metastase	vor
Weitere Untersuchungen	Wie klinisch angezeigt	≤ 3 Monate

*Laboruntersuchung möglichst immer im gleichen Labor; ** Der HER2-Status wird lokal bestimmt.; *** Zwecks Vergleichbarkeit bitte immer gleiche Untersuchungsmethoden und gleiches Vorgehen sicherstellen. Bis zu 5 Zielläsionen aller involvierten Organe verfolgen.

Untersuchungen während der Therapie und zum Therapieende

	Untersuchung	Zeitpunkt
Körperliche Untersuchung	--Krankengeschichte, Beschwerden und Toxizitäten --Körperliche Untersuchung (inkl. Gewicht und ECOG) --Klinisches Tumorassessment -- Beschwerden und Toxizitäten	alle 3 Wochen und bei EOT SAEs müssen innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden
Hämätologie und Biochemie	--Hämoglobin, WBC, ANC, Thrombozyten --Leberfunktion: AP; ASAT (SGOT); ALAT (SGPT); Bilirubin; --Nierenfunktion: Serumkreatinin	alle 3 Wochen (Hämätologie wöchentlich) und EOT
Kardiale Überwachung (I)	Blutdruck	Nach der ersten und zweiten Woche (Tag 8 und 15) in den ersten beiden Zyklen, danach alle 3 Wochen bis EOT
Kardiale Überwachung (II)	EKG und/oder Echokardiographie	Wenn klinisch indiziert
Bildgebung	Evaluation der messbaren und nicht messbaren Zielläsionen nach RECIST-Kriterien	Nach zweiten und nach viertem Zyklus, danach alle 3 Zyklen und bei EOT
Biomaterial	10 ml Vollblut für Serum und Plasma und 10ml Urin (obligat)	Nach zweiten und nach viertem Zyklus, danach alle 3 Zyklen und bei EOT
Weitere Untersuchungen		Falls klinisch notwendig

Laboruntersuchung möglichst immer im gleichen Labor und gleiche Untersuchungsmethoden und gleiches Vorgehen hierbei sicherstellen