



**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  
(E-VITA)**

**GBG 64**

**EudraCT Nr.: 2010-023237-37**

**Prüfplan (Version 3, 09.09.2010)**

**- Zusammenfassung -**

**Protocol Board**

Dr. D. Bauerschlag, Aachen

Dr. J. Barinoff, Essen

Dr. J. Bischoff, Magdeburg (Co-ordinating Investigator AMG)

Prof. Dr. C. Denkert, Berlin (Pathology)

PD Dr. S. Kümmel, Essen

PD Dr. S. Loibl, Neu-Isenburg

Dr. K. Lübke, Hannover

Prof. Dr. H.-J. Lück, Hannover

Prof. Dr. N. Maass, Aachen

Dr. K. Schwedler, Frankfurt/Main

Prof. Dr. Christoph Mundhenke, Kiel

Prof. Dr. G. von Minckwitz, Neu-Isenburg

## ZUSAMMENFASSUNG

<b>Titel der Studie</b>	Randomisierte Phase II Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwei verschiedener Eribulin-Dosierungen in Kombination mit Lapatinib bei HER2-positiven Patientinnen mit metastasiertem, Trastuzumabvorbehandeltem Brustkrebs (E-VITA)
<b>Studiencode</b>	GBG 64
<b>EudraCT-Nummer</b>	2010-023237-37
<b>Sponsor</b>	GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
<b>Studienphase</b>	Phase II
<b>Rationale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kombination Lapatinib mit Capecitabin ist zugelassen für die Behandlung von Frauen mit HER-2-positivem fortgeschrittenem, nach Anthrazyklin-, Taxan- und Trastuzumab-haltiger Therapie. Die Verwendung dieser Kombination wird durch überlappende Toxizität wie Durchfall und kutane Nebenwirkungen eingeschränkt.</li> <li>• Eine bedeutende Anzahl von Patienten erhalten heute Capecitabin mit Trastuzumab als First- oder Second-Line-Behandlung. Daher sind auch andere Kombinationen von Lapatinib mit weniger toxischen Zytostatika erforderlich.</li> <li>• Eribulin mesylate (E7389) ist ein synthetisches Analogon von Halichondrin B (HALB), ein großes Polyether Makrolid aus einem marinen Schwamm isoliert. Eribulin ist ein mechanistisch einzigartigen Antagonist des Mikrotubuli-Dynamik unter Tubulin-gezielten Wirkstoffen, was zu einer Hemmung des Mikrotubuli-Wachstums in Abwesenheit von Auswirkungen auf die Mikrotubuli-Verkürzung, und die Bildung von nicht-produktiven Tubulin-Aggregate hat.</li> <li>• Eribulin mesylate bei einer Dosis von 1,4 mg / m<sup>2</sup>, gegeben an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen hat ein besseres Gesamtüberleben von 2,5 Monaten im Vergleich zu einer Behandlung, frei von Ärzten wählbar bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor für 2-5 Gaben mit Anthrazyklinen, Taxanen und Capecitabine behandelt wurden (EMBRACE-Studie) gezeigt.</li> <li>• Die am häufigsten berichteten Eribulin-bezogene Nebenwirkungen waren Asthenie / Müdigkeit (65%), Alopezie</li> </ul>

	<p>(60%), Neutropenie (60%), Übelkeit (44%), Anämie (28%), Fieber (23%), Leukopenie (22%), Anorexie (21%), Verstopfung (19%), Erbrechen (18%) und periphere Neuropathie (5,5%; nur grade 3). Neutropenie Grad 4 ist bei 32% der Patienten aufgetreten, und febrile Neutropenie trat bei 5,5% der Patienten auf. Die Häufigkeit aller anderen Grad 3 / 4 Nebenwirkungen lag unter 3%. Dieses Toxizitätsprofil überlappt nicht mit dem von Lapatinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es besteht Unsicherheit in wie weit eine dreiwöchige Gabe mit Eribulin mesylate bei einer Dosis von 2,0 mg / m<sup>2</sup> wäre besser toleriert wird.</li> </ul> <p>Mehrere Phase-II-Studien werden derzeit in verschiedenen Nicht-Brustkrebs-Indikationen durchgeführt, um die d1 8 q d21 mit einem d1 q d21 Zeitplan zu vergleichen.</p> <p>Das Ziel dieser randomisierten Phase-II-Studie ist es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von zwei Dosen Eribulin und Lapatinib bei HER2-positivem Brustkrebs, mit Trastuzumab in der adjuvanten und / oder metastasierten Situation vorbehandelten Patientinnen zu vergleichen.</p>
<b>Primäres Ziel</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bestimmung der Zeit bis zur Progression (TTP) von Eribulin bei einer Dosis von 1,23 mg/m<sup>2</sup> iv Tag 1+8, q21 und Eribulin bei einer Dosis von 1,76/m<sup>2</sup> iv Tag 1, q21 (Jeweils in Kombination mit Lapatinib).</li> <li>2. Bestimmung der Verträglichkeit und Toxizität von beiden Behandlungsgruppen</li> </ol>
<b>Sekundäre Ziele</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bestimmung der Ansprechrate von beiden Behandlungs-gruppen</li> <li>2. Bestimmung des klinischen Vorteils (CR + PR + SD&gt; 24 Wochen) in beiden Behandlungsgruppen.</li> <li>3. Bestimmung des Gesamtüberlebensrate (OS Rate) in beiden Behandlungsgruppen, 3 Jahre nach dem die 1. Patienten randomisiert wurde.</li> <li>4. Bestimmung der Biomarker PI3K Mutation; PTEN-Expression; c-myc auf den Primärtumor und Korrelation mit der TTP in beiden Behandlungsgruppen</li> </ol>
<b>Studiendesign und Behandlung</b>	<p>Randomisierte Phase II Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwei verschiedener Eribulin-Dosierungen in Kombination mit Lapatinib bei HER2-positiven Patientinnen mit metastasierter, Trastuzumabvorbehandelter Brustkrebserkrankung</p> <p>Alle Patienten werden mit Lapatinib 1000 mg / d als Standard-Therapie-Option für HER2-positiven metastasierenden mit</p>

	<p>Trastuzumab vorbehandelten Brustkrebs behandelt. Die Patienten werden zusätzlich zu Lapatinib in einen der folgenden Arme randomisiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eribulin 1.23 mg/m<sup>2</sup> IV days 1+8, q d21 oder</li> <li>• Eribulin 1.76 mg/m<sup>2</sup> IV day 1 q d21</li> </ul> <p>Stratifikationsfaktoren für die Randomization sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linie der Chemotherapie für ihre metastasierte Erkrankung (0-1 vs 2)</li> <li>• Schätzung der Tumorlast durch LDH-Ebene (≤ 1,5 x ULN vs &gt; 1,5 ULN)</li> </ul> <p>Die Behandlung wird bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität der Studienmedikation oder Widerruf der Einwilligung des Patienten gegeben werden.</p>
<p><b>Einschlusskriterien</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn für alle im Prüfplan beschriebenen Studienprozesse und Untersuchungen.</li> <li>2. Baseline-Dokumentation wurde mithilfe der Web-basierten Datenerfassung MedCODES an die GBG Forschungs GmbH gesendet und liegt vollständig vor.</li> <li>3. Diagnose eines fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-positivem Mammakarzinoms. Diagnose HER2-positiv ist wie folgt definiert: HercepTest® IHC 3+ oder FISH positiv (bezugnehmend auf die aktuell geltenden AGO Guidelines). Es sollten alle Anstrengungen getätigt werden, um in FFPE Gewebe oder Slides aus dem ursprünglichen Tumor und / oder metastasierten Gewebe für die Bestätigung der Diagnose und zusätzliche translationale Forschung zu machen.</li> <li>4. Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium der Erkrankung die nicht geeignet ist für eine alleinige Operation oder Strahlentherapie.</li> <li>5. Dokumentiertes Rezidiv durch eine messbare oder nicht-messbare Läsion entsprechend der RECIST Kriterien. Komplette Staging-Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung. Alle Patienten müssen Röntgen-Thorax (PA und lateral), Bauch-Ultraschall oder CT oder MRT und Skelettszintigraphie gemacht haben. Im Falle einer positiven</li> </ol>

	<p>Szintigraphie ist eine Röntgenuntersuchung der Knochen erforderlich.</p> <p>Weitere Versuche können wie klinisch indiziert durchgeführt werden;</p> <p>6. Folgende vorhergehende Therapien sind erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorangegangene Behandlung mit Trastuzumab entweder als (neo-) adjuvante Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium und / oder first und / oder second-Line Behandlung bei metastasierendem Brustkrebs,</li> <li>• Bis zu bis zu 2 adjuvante Chemotherapien bei metastasierendem Brustkrebs,</li> <li>• Wenn eine vorherige Chemotherapie Anthrazyklin basierte, darf die maximale kumulative Dosis der Anthrazyklin-Therapie nicht 360 mg / m<sup>2</sup> für Doxorubicin und 720 mg / m<sup>2</sup> für Epirubicin überschreiten,</li> <li>• Adjuvante endokrine Therapie</li> <li>• Palliative endokrine Therapie</li> <li>• Behandlung mit Bisphosphonaten (adjuvant und / oder palliativ)</li> <li>• Mindestens 4 Wochen seit der letzten Strahlentherapie, mit vollständiger Erholung. Die messbare Krankheit muss vollständig außerhalb des Strahlungsfeldes liegen oder es muss ein pathologischer Beweis für eine fortschreitende Erkrankung vorliegen.</li> </ul> <p>7. Alter ≥ 18 Jahre.</p> <p>8. ECOG Performance Status 0-2.</p> <p>9. Laboruntersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) ≥ 1500 Zellen/μl,.</li> <li>• Hämoglobin ≥ 10.0 g/dL (Hämoglobin &lt;10.0 g/dL ist akzeptabel, wenn sie von Wachstumsfaktoren oder Transfusion korrigiert wird)</li> <li>• Thrombozyten ≥ 100.000 Zellen/μl</li> <li>• Bilirubin ≤ 1,5 x der oberen Grenze des Normalwertes für die Institution (ULN);</li> <li>• Ermittlung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase &lt;2.5x ULN oder &lt;5x ULN bei Patienten mit Lebermetastasen.</li> <li>• Kreatinin ≤ 2,0 x ULN oder Kreatinin-Clearance &gt; 40 ml / min (nach Cockcroft Gault).</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung für alle Frauen im gebärfähigen Alter</li> </ul> <p>10. Normale Herzfunktion (Bestätigung durch EKG, korrigiertes QT-Intervall [QTc] &lt; 480 ms [nach Bazett's-Formel]).</p> <p>11. Weiblich und:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>ohne Schwangerschaftspotential</i> z.B. Zustand nach Hysterektomie, bilateraler Ovariectomie, Tubenligatur beidseits oder postmenopausaler Status.</li> <li>- <i>Gebärfähig</i> Negativer Schwangerschaftstest (Serum) maximal 2 Wochen vor Beginn der Registration. Anwendung adäquater Verhütungsmethoden:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrauterinpeppar (Spirale) mit Pearl-Index &gt; 1% pro Jahr.</li> <li>• Vasektomierter (sterilisierte) und einziger Sexualpartner der Patientin.</li> <li>• Komplette Geschlechtsverkehrabstänze ab 14 Tage vor Beginn der Therapie, während der Therapie und mindestens 21 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation.</li> <li>• Doppelte Barriere Methode (Kondom mit Spermizid-Gel, Film oder Schaumzäpfchen; Membran mit Spermizid oder Kondom und Diaphragma mit Spermizid).</li> </ul> <p>12. Kein Stillen während der Therapie und bis 14 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>13. Die Patienten müssen für die Therapie und Nachsorge verfügbar sein.</p>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bekannte oder Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktion auf die im Prüfplan verwendeten Wirkstoffe. (z. B. Halichondrin B und / oder ein chemisches Derivat von Halichondrin B).</li> <li>2. Vorherige Behandlung mit Eribulin oder Lapatinib.</li> <li>3. Gleichzeitige Immuntherapie oder Hormonbehandlung (anti-hormonelle Empfängnisverhütung und / oder Ersatz-Therapie). Bisphosphonate können fortgesetzt werden.</li> <li>4. Lebenserwartung &lt; 3 Monate.</li> <li>5. Parenchymale Gehirnmetastasen, wenn Sie nicht adäquate neurooperativ, radiotherapeutisch, radiooperativ oder mit einer Kombination dieser Methoden behandelt wurde.</li> <li>6. Anhaltende Toxizität &gt; Grad 1 nach vorheriger Krebstherapie und/oder fortschreitender Schweregrad, außer Alopezie.</li> </ol>

	<p>7. Bekannte oder vermutete Herzinsuffizienz (&gt; NYHA I) und / oder koronarer Herzkrankheit, Angina pectoris mit antianginösen Medikamenten, Anamnese von Herzinfarkt, Verdacht auf einen transmuralen Infarkt EKG, und / oder schlecht eingestellter arterieller Hypertonie (dh BP &gt; 150/100 mmHg unter der Behandlung mit mehr als zwei Antihypertensiva), Herzrhythmusstörungen mit permanenter medikamentöser Behandlung; klinisch signifikante Herzklappenfehler.</p> <p>8. Bestehende aktive Infektion.</p> <p>9. Vorherige andere Malignome in den letzten 5 Jahren, bei denen die Diagnose, Beurteilung und Prognose den metastasierten Brustkrebs beeinflussen könnten.</p> <p>10. Malabsorption-Syndrom oder unzureichende Magen-Darm-Funktion, bereits bestehende Diagnose der Colitis ulcerosa.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<b>Prüfpräparat</b>	<p>Eribulin</p> <p>Der Wirkstoff ist gemäß der Fachinformation und des Beipackzettels des Herstellers anzuwenden.</p>
<b>Weitere Studienmedikation</b>	<p>Lapatinib</p> <p>Der Wirkstoff ist gemäß der Fachinformation und des Beipackzettels des Herstellers anzuwenden.</p>
<b>Primärer Endpunkt</b>	<p>Zeit bis zur Progression (TTP) wird als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und eines dokumentierten Fortschreitens der Krankheit oder ein krankheitsbedingter Tod definiert.</p> <p>Die Compliance wird ermittelt nach Anzahl und Ursachen der Reduktion, zeitlichen Verzögerung oder vollständigen Absetzens von Eribulin und / oder Lapatinib. Die Toxizitätsgrade werden nach NCI-CTCAE Version 4.0 dokumentiert.</p>
<b>Sekundärer Endpunkt</b>	<p>Das Ansprechen (OR) wird gemäß den RECIST Kriterien auf der Grundlage der Angaben des Prüfers ermittelt. Fehlende Daten bei</p>

	<p>der Beurteilung des Ansprechens werden wie kein Ansprechen bewertet.</p> <p>CBR ist bei allen Patienten mit einer kompletten, Teil- und einer stabilen Erkrankung für mindestens 24 Wochen definiert.</p> <p>Die Gesamtüberlebensrate (OS) ist definiert als die Zeit zwischen Registrierung und dem dokumentierten Tod.</p>
<b>Statistische Erwägungen</b>	<p>Für die Intention-to-Treat (ITT) -Analyse der primären Endpunkte werden alle randomisierten Patienten eingeschlossen. Eine Zwischenanalyse zur Sicherheit wird durchgeführt, nachdem 20 Patienten für mindestens 2 Zyklen mit Eribulin und Lapatinib behandelt worden sind.</p> <p>Es ist geplant, 80 Patienten in dieser Studie zu rekrutieren. Da es sich um eine Machbarkeitsstudie handelt, wurden keine formalen Berechnungen der Stichprobengröße durchgeführt.</p>
<b>Zentrenzahl</b>	35 Zentren
<b>Patientenzahl</b>	80
<b>Rekrutierungszeitraum</b>	24 Monate (Q-III 2011 – Q-II 2013)
<b>Nachbeobachtung (Follow-up)</b>	Maximal 12 Monate nachdem die letzte Patientin in die Studie aufgenommen wurde.