

KURZPROTOKOLL **PUMA-NER-6201**

Öffentlicher Titel	Phase II Studie zu Neratinib und Loperamid bei Durchfall und HER2 positivem Brustkrebs
Wissenschaftl. Titel	An Open-Label Study to Characterize the Incidence and Severity of Diarrhea in Patients with Early-Stage HER2+ Breast Cancer Treated with Neratinib and Intensive Loperamide Prophylaxis
Kurztitel	PUMA-NER-6201
Studienart	multizentrisch, prospektiv, Therapiestudie, offen/unverblindet, einarmig, Pharma-Studie
Studienphase	Phase II
Erkrankung	Geschlechtsorgane: Brustkrebs: sonstige Studien für Brustkrebs
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">- Alter \geq 18 Jahre beim Unterzeichnen der Einwilligungserklärung.- Histologisch bestätigtes, primäres Adenokarzinom der Brust des Stadiums 1 bis einschließlich 3c (Edge and Compton, 2010).- Dokumentierte HER2-Überexpression oder genamplifizierter Tumor laut einem validierten, anerkannten Verfahren (Wolff et al, 2013).- Die Patienten müssen eine vorherige Behandlungseinheit mit adjuvantem Trastuzumab abgeschlossen haben, oder es müssen Nebenwirkungen aufgetreten sein, die zum vorzeitigen Absetzen von Trastuzumab führten und inzwischen abgeklungen sind.- Die letzte Trastuzumab-Dosis muss $>$ 2 Wochen und \leq 1 Jahr (365 Tage) vor der Aufnahme verabreicht worden sein.- Ärztliche Beurteilung mit Bestätigung eines negativen Ergebnisses des Patienten hinsichtlich lokalem oder regionalem Krankheitsrezidiv oder metastasierter Erkrankung bei Studieneintritt, einschließlich:<ul style="list-style-type: none">- \rightarrow Knochenscan oder Positronen-Emissionstomografie (PET) gemäß Versorgungsstandard; nur dann erforderlich, wenn der Wert für alkalische Phosphatase (ALP) bei \geq 2 x obere Normgrenze (ONG) liegt und/oder Symptome für eine metastasierte Knochenerkrankung vorliegen. Eine bestätigende bildgebende Untersuchung ist erforderlich, wenn die Ergebnisse des Knochenscans fragwürdig sind.- \rightarrow Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) oder Ultraschall von Abdomen und Brustraum; nur dann erforderlich, wenn die Werte für Aspartataminotransferase (AST)/Alaninaminotransferase (ALT) oder ALP bei \geq 2 x ONG liegen.- \rightarrow Weitere radiologische Beurteilungen können zum Ausschluss eines zugrunde liegenden Brustkrebsrezidivs durchgeführt werden, soweit indiziert und gemäß dem Versorgungsstandard (für beginnend mit Nachtrag 6.1 aufgenommene Patienten).- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) \geq 50 %, nachgewiesen durch Herzbinnenraum-Szintigrafie (MUGA) oder Echokardiogramm (ECHO).- Status laut Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 bis 1.- Negativer Schwangerschaftstest auf beta-humanes Choriongonadotropin (hCG) bei prämenopausalen gebärfähigen Frauen (d. h. die biologisch in der Lage sind, Kinder zu bekommen) und bei Frauen, deren Menopause weniger als 12 Monate zurückliegt. [Frauen gelten als postmenopausal, wenn sie seit \geq 12 Monaten keine Menstruation mehr hatten, in Abwesenheit von endokrinen oder anti-endokrinen Therapien.]

KURZPROTOKOLL PUMA-NER-6201

Ausschlusskriterien

- Gebärfähige Frauen müssen sich dazu bereit erklären und verpflichten, eine hochwirksame nicht hormonelle Verhütungsmethode anzuwenden, d. h. Intrauterinpessar, bilaterale Tubenligatur, vaskektomierter Partner oder Abstinenz (nur wenn dies mit der Lebensweise der Patientin im Einklang steht), und zwar ab dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Prüfpräparate. Männer (männliche Patienten) mit gebärfähiger Partnerin müssen sich dazu bereit erklären und verpflichten, Kondome zu verwenden, und die weiblichen Partnerinnen müssen sich dazu bereit erklären und verpflichten, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (d. h. eine der oben genannten bzw. bei Frauen hormonelle Kontrazeption mit Ovulationshemmung), und zwar während der Behandlung und über 3 Monate nach der letzten Dosis der Prüfpräparate.
- Erholung (d. h. auf Grad 1 oder Zustand zur Baseline) von allen klinisch signifikanten UE im Zusammenhang mit vorherigen Therapien (mit Ausnahme von Alopezie, Neuropathie und Veränderungen der Nägel).
- Abgabe einer schriftlichen Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie und Befolgung der Studienverfahren.
- Klinischer oder radiologischer Nachweis eines lokalen oder regionalen Krankheitsrezidivs oder einer metastasierten Erkrankung vor oder bei Studieneintritt.
- Gegenwärtiger Erhalt einer Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder Biotherapie gegen Brustkrebs.
- Größere Operation innerhalb von < 30 Tagen vor Behandlungsbeginn oder Erhalt von Chemotherapie, Prüfpräparaten oder sonstiger Krebstherapie, außer Hormontherapie (z. B. Tamoxifen, Aromatase-Inhibitoren), innerhalb von < 14 Tagen vor Einleitung der Prüfpräparate.
- Aktive unkontrollierte kardiale Erkrankungen, einschließlich Kardiomyopathie, kongestive Herzinsuffizienz (Funktionsklasse laut New York Heart Association von >= 2; einschließlich Personen, die gegenwärtig Digitalis, Betablocker oder Kalziumkanalblocker spezifisch gegen kongestive Herzinsuffizienz anwenden), instabile Angina, Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor der Aufnahme oder ventrikuläre Arrhythmie.
- QTc-Intervall von > 0,450 Sekunden (Männer) oder > 0,470 (Frauen), oder bekannte QTc-Verlängerung oder Torsade de Pointes (TdP) in der Vorgeschichte.
- Laborwerte beim Screening, die außerhalb folgender Grenzwerte liegen:
 - > Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC) < 1.000/Mül (< 1,0 x 10⁹/l)
 - > Thrombozytenzahl < 100.000/Mül (< 100 x 10⁹/l)
 - > Hämoglobin < 9 g/dl
 - > Gesamtbilirubin > 1,5 x institutionelle obere Normgrenze (ONG) (bei bekanntem Gilbert-Syndrom ist ein Wert von < 2 x ONG erlaubt)
 - > Aspartataminotransferase (AST) und/oder Alaninaminotransferase (ALT) > 2,5 x institutionelle ONG
 - > Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min (berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formela oder Formel der Ernährungsänderung bei Nierenkrankheit [MDRD]b)
 - a. Cockcroft and Gault, 1976.
 - b. Levey et al, 1999.
- Aktive, fortbestehende Infektionen.
- Patienten mit einer zweiten Malignität, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Nicht-Melanom-Hautkrebs, Melanom in situ oder Zervikalkrebs in situ. Patienten mit anderen Nicht-Mamma-Malignitäten müssen seit mindestens 5 Jahren krankheitsfrei sein.
- Gegenwärtige Schwangerschaft oder Stillzeit.

KURZPROTOKOLL **PUMA-NER-6201**

- Signifikante chronische Erkrankung des Gastrointestinaltrakts mit Diarrhoe als Hauptsymptom (z. B. Morbus Crohn, Malabsorption oder Diarrhoe jeglicher Ätiologie zur Baseline, die einen Grad von ≥ 2 laut den allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse, Version 4.0 [CTCAE v.4.0], des National Cancer Institute [NCI] aufweist.
- Klinisch aktive Infektion mit dem Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus.
- Nachweisliche signifikante medizinische Erkrankung, auffällige Laborbefunde oder psychiatrische Erkrankung/soziale Situationen, aufgrund derer der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für diese Studie geeignet wäre.
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Prüfpräparats; bekannte Allergien gegen eines der Medikamente, die in der Studie verwendet werden bzw. gegen Bestandteile derselben.
- Unfähigkeit oder Nichtbereitschaft, Tabletten zu schlucken.

Alter	18 Jahre und älter
Molekularer Marker	HER2/neu pos.
Sponsor	Puma Biotechnology, Inc.
Registrierung in anderen Studienregistern	ClinicalTrials.gov NCT02400476 (primäres Register) EudraCT 2015-004374-15