

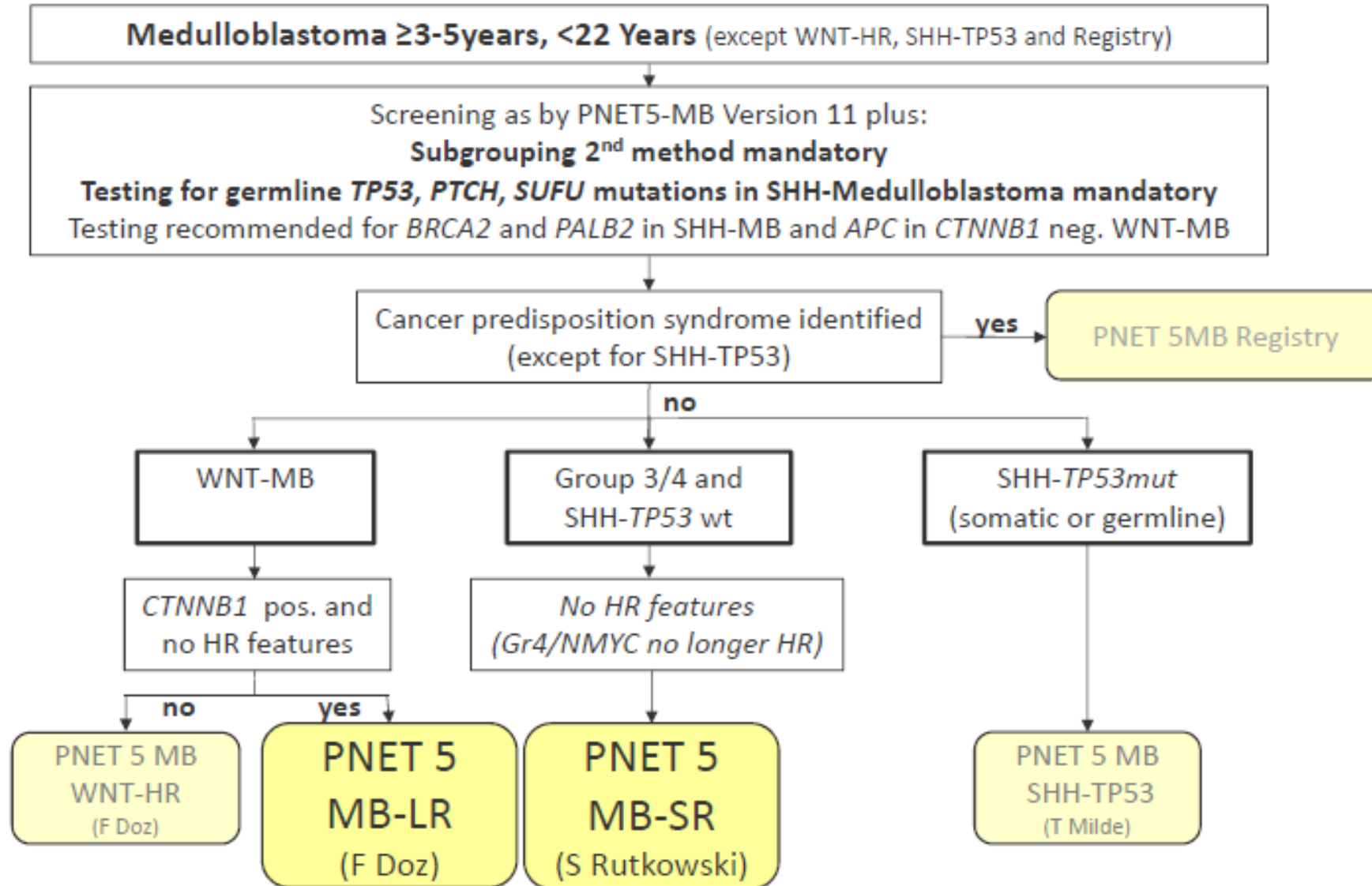
HIT-Netzwerktreffen 2022

Updates der HIT-MED Studiengruppe

M. Mynarek und S. Rutkowski
Hamburg

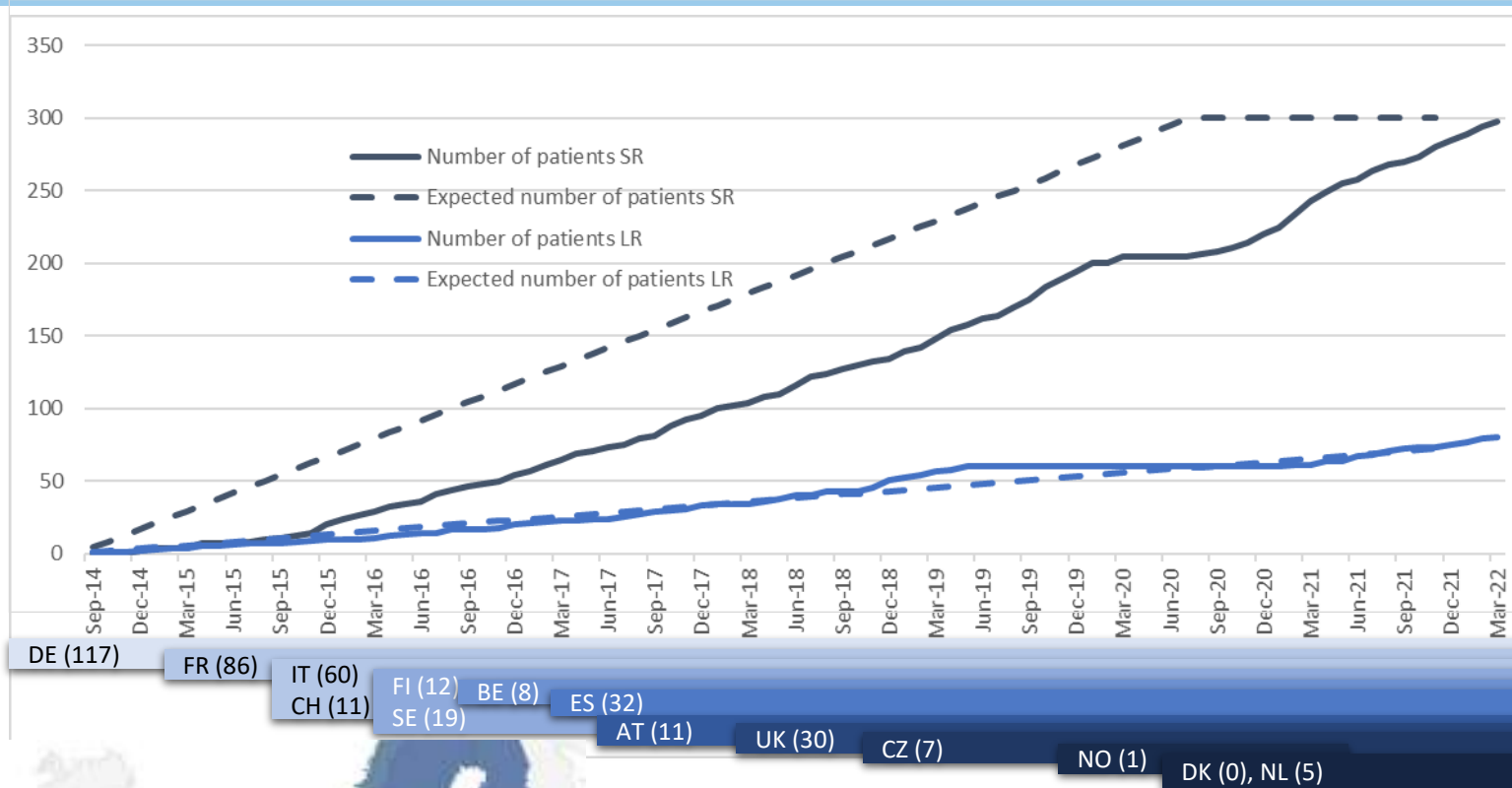


1. Status zu den laufenden und geplanten klinischen Studien
 - SIOP-PNET5-MB/MB06
 - SIOP-Ependymoma II
 - SIOP HR-MB
 - SIOP/CONNECT YC-MB LR
 - SIOP YC-MB HR
2. Aktuelles zum Register
3. Risikostratifizierung von MORO Medulloblastomen >3 Jahre
 - Aktuelle Daten WNT-MB
 - Aktuelle Stratifizierung non-WNT MB



PNET 5 MB – Stand der Rekrutierung

overall recruitment



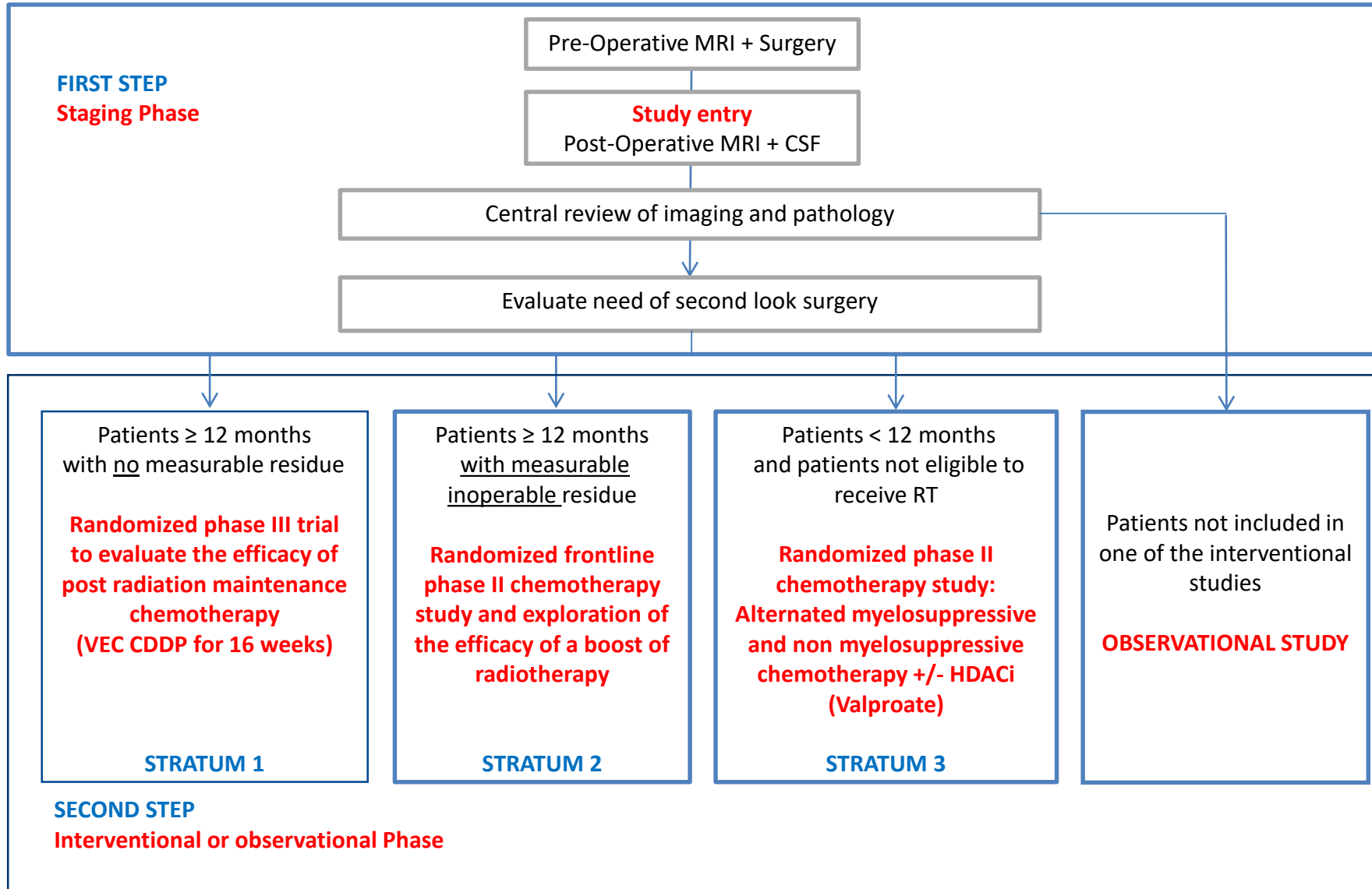
Stand 31.3.2022



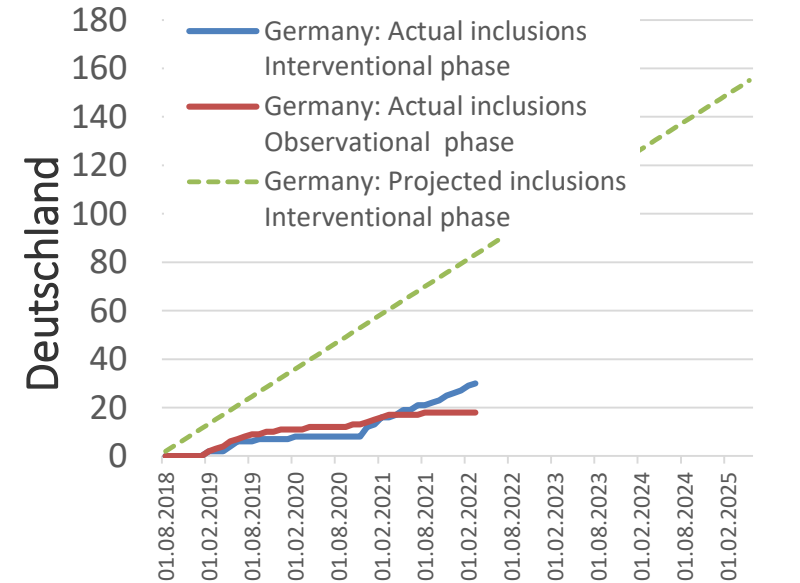
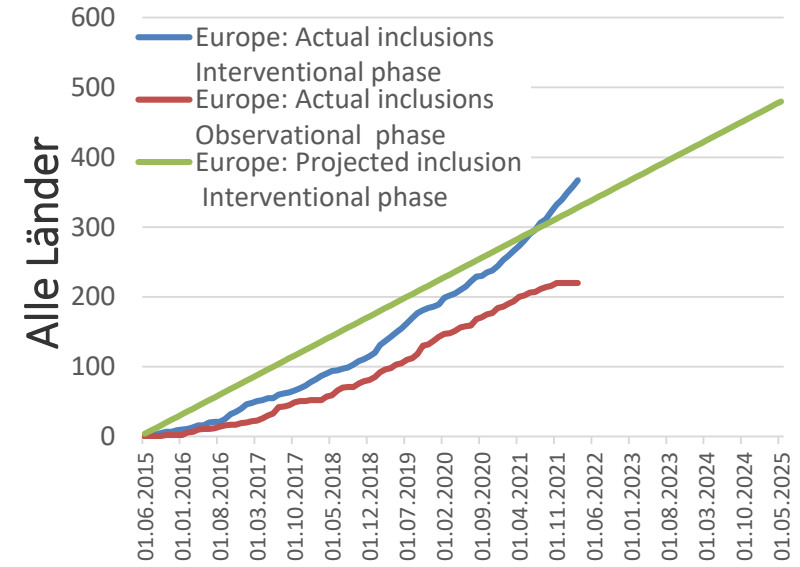
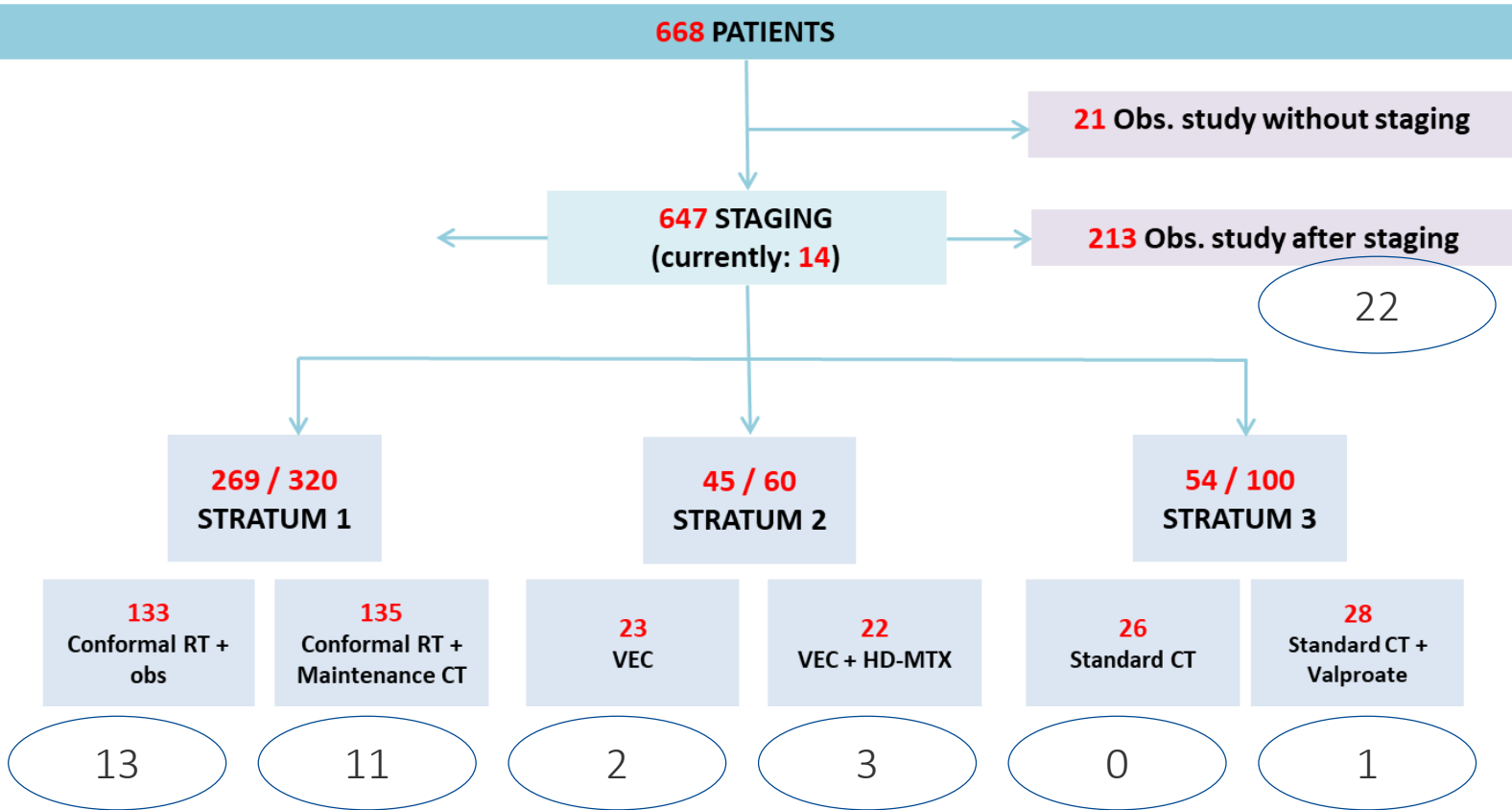
PNET 5 MB	last 12 months	target/ 12 months	status 03/2022	total target
LR	19	N/A	80	Min 71
SR	55	50	299	300
WNT-HR	9	2	11	10
SHH-TP53	3	4	6	20
Registry	3	N/A	3	N/A
all	89	56	399	401

1. Die Studie wird in Kürze die Rekrutierung beenden
2. Nach Studienende: Aktueller Therapiestandard ist in der HIT-MED Guidance formuliert:
 - MORO WNT-MB (LR): 23.4 Gy CSI (Sicherheit von 18Gy CSI noch nicht belegt)
ggf. nur 6 Zyklen Chemotherapie (individuell)
 - MORO non-WNT MB (SR): Kein Carboplatin zur RT (Wirksamkeit noch nicht belegt)
 - SHH-TP53mut MB: Individuelle Therapieentscheidung (kein Standard verfügbar)
 - M+/R+ WNT-MB: High-risk Therapie (Sicherheit der Dosisreduktion der CSI nicht ausreichend belegt)
 - Erhaltung: BABA als Alternative zu „8 x A-Erhaltung“
3. Wir bitten um Unterstützung bei der Evaluation von **Spätfolgen/QoS/Neurokognitive Testung!**
4. Eine Folgestudie ist in Planung (SIOP-MB6)

SIOP Ependymoma II



March, 28th 2022



Zahlen in Kreisen: Rekrutierung in Deutschland seit Jan 2019 [Stand 28.03.22]
 (Start Studienteilnahme Deutschland)

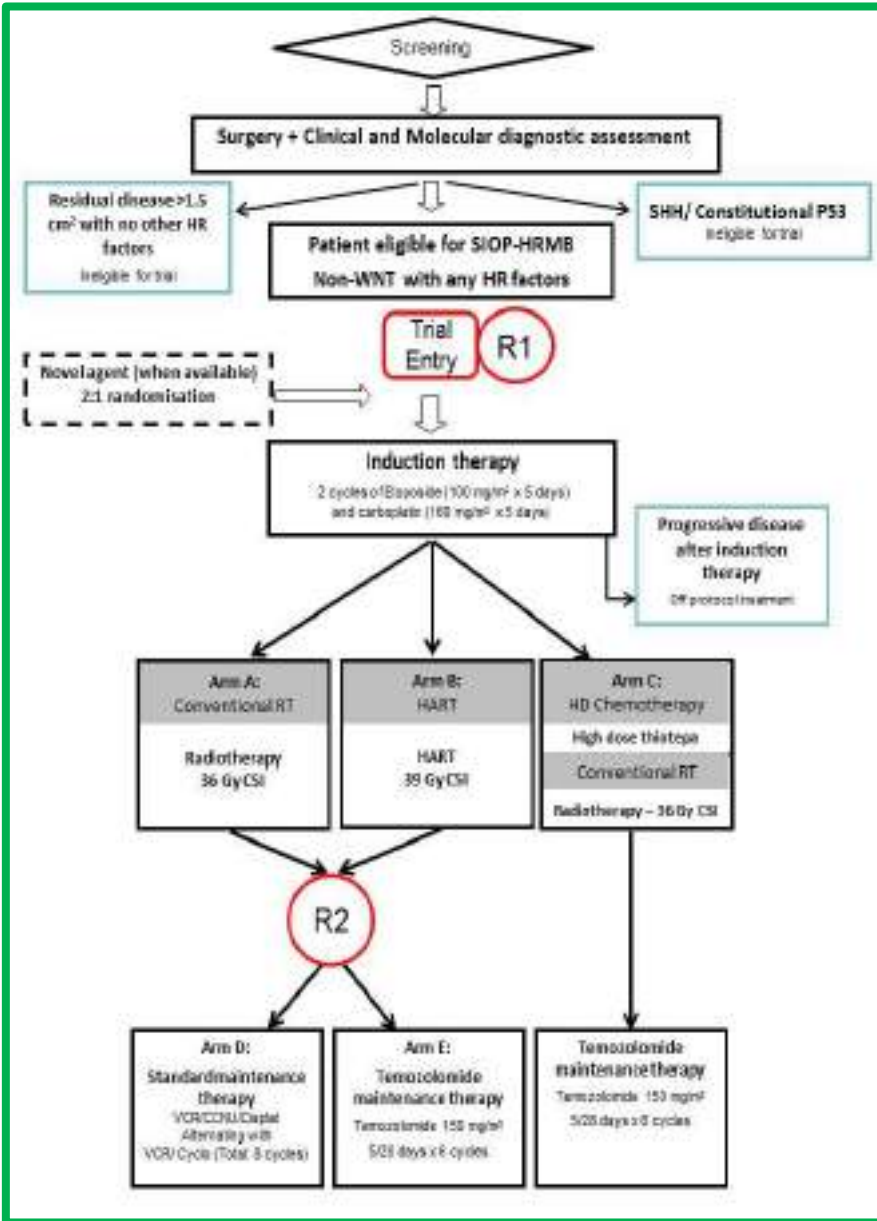
Anforderung des Sponsors: jedes SAE muss auf dem SAE-Form gemeldet werden

auch z.B. Hospitalisierung für unkompliziertes Fieber in der Neutropenie

Frist:

Kriterien	Frist
Ausnahmekriterien lt. Protokoll erfüllt (z.B. unkompliziertes Fieber in Neutropenie, Transfusionen...)	Kurzfristig (i.d.R. beim Ausfüllen des eCRF)
Ausnahmekriterien nicht erfüllt	Unverzüglich (i.d.R. binnen 24h)

- Bitte MRT-Zeitpunkte gemäß Studiendefinition einhalten, soweit klinisch vertretbar (also zum 2-years-post-treatment Zeitpunkt ein MRT berichten, das 2 Jahre nach Therapie durchgeführt wurde)
-> oft Verschiebungen in der Studiendokumentation
- Zeitnahe Dokumentation im CRF
- QoL/Neuropsychologische Testung 2 und 5 Jahre nach Diagnose:
 - Bitte denken Sie an die neuropsychologische Testung (-> Erinnerung durch unser Team)
 - Wenn Testung nicht möglich, ggf. telefonisches Interview mittels Vineland-Fragebogen (verfügbar jetzt auf Deutsch)



Phase III

Alter: >3 Jahre zum OP-Zeitpunkt
(kein oberes Limit)

Erstdiagnose eines “high risk”
Medulloblastoms

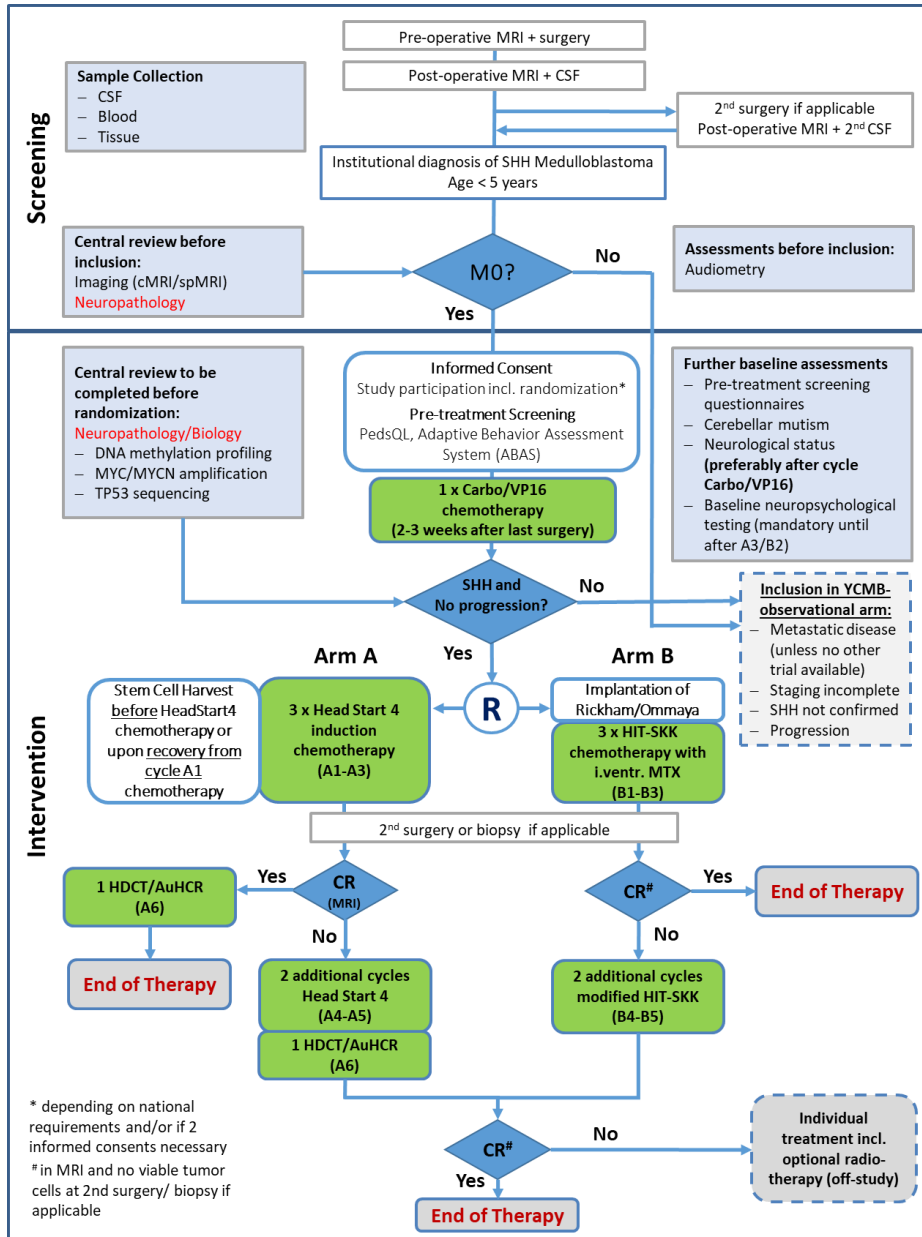
8 Jahre Recruitment um insgesamt
850 Pat. zu rekrutieren

16 Länder

PI: Simon Bailey, UK

Status:

- Studie offen in England und Österreich
- Vertragsverhandlungen laufen zwischen Deutschland und dem Sponsor
- Einreichung sobald Delegationsvertrag unterschrieben
- Geplanter Start 2022

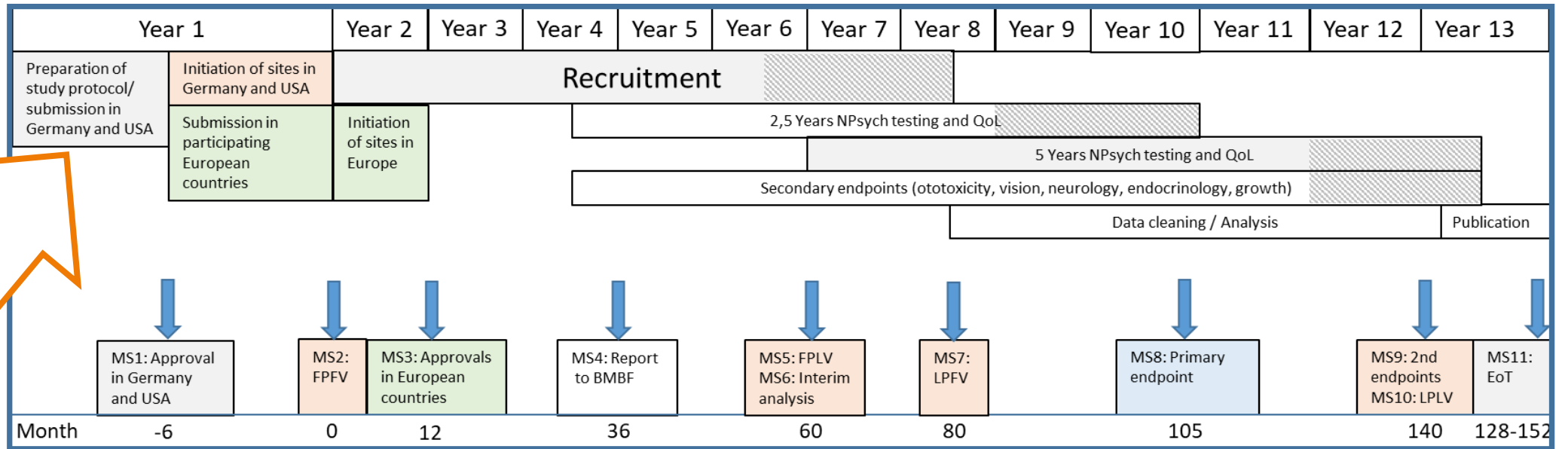


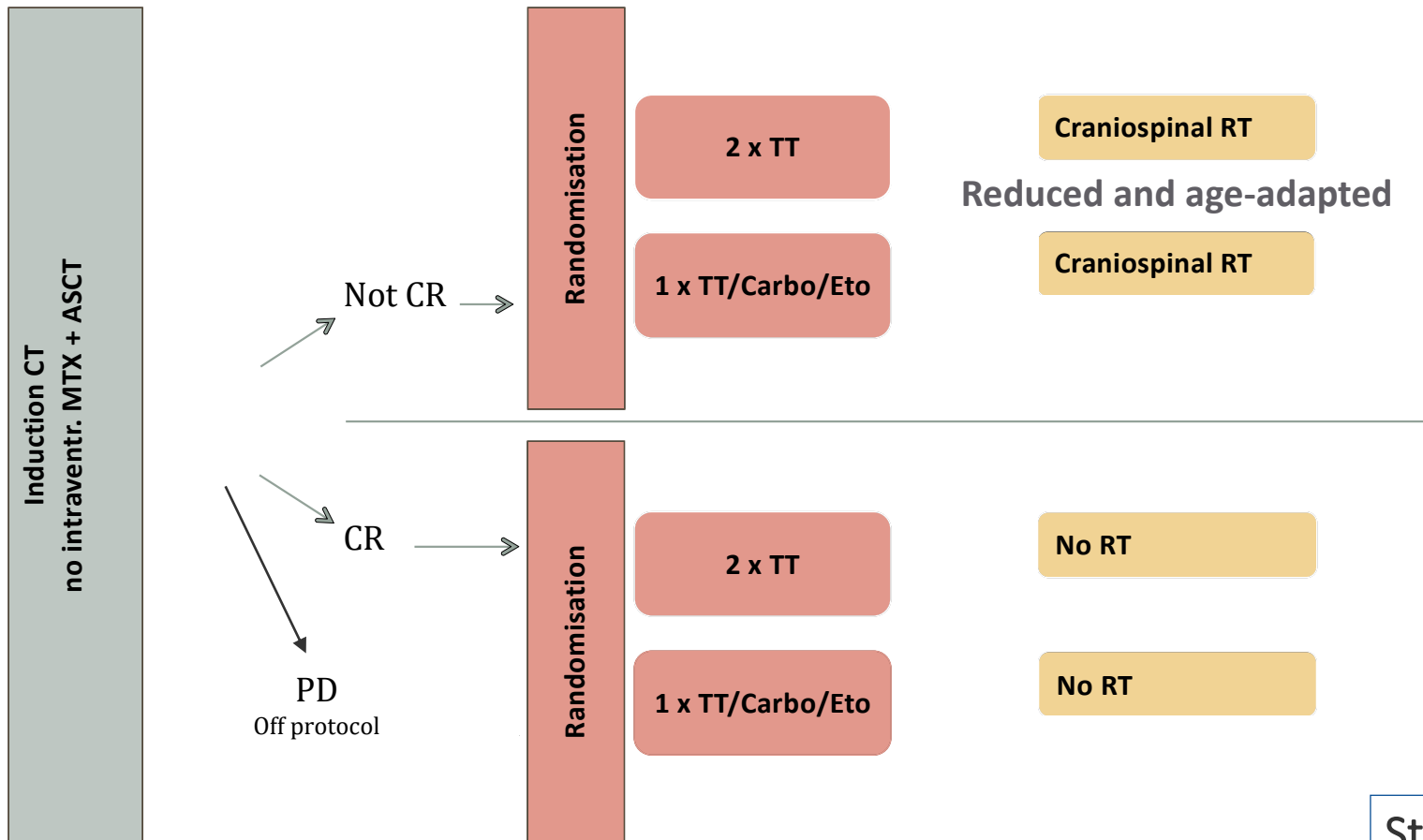
Primary endpoint:
 Comparison of neurocognitive outcome (FSIQ) 2.5 years after initial surgery

	Participating SIOPe-BTG + Head-Start
to be assessed for eligibility	150 patients
To be randomized	96 patients
to be analyzed for primary endpoint	76 patients
Duration of recruitment	56 months (min)
Estimated duration of trial (to sec. endpoint, including delays)	152 months

Funding: Empfohlen zur Förderung durch das BMBF

Plan: 2022 2023: Start Studie 2029: Recruitment vollständig





Status:

- Protokollentwicklung in Frankreich

- Status:** Registrierung ins I-HIT-MED Register ist unterbrochen
- Hintergrund:** Rückmeldung einer Ethikkommission zur Erfassung von Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten außerhalb der Zulassung
- Rücksprache mit BfArM zur Klärung/klareren Abgrenzung
- I-HIT-MED Register derzeit für Rekrutierung geschlossen
 - Entwicklung eines neuen Registerprotokolls in Arbeit



Hintergrund:

Mehrere aktuelle Publikationen zu großen klinischen Serien/Studien:

- ACNS0331 (*Michalksy et al. JCO 2021*):
MORO Medulloblastom bei Kindern >3 Jahren, postop RT + Erhaltung
Fragen: Dosis und Zielvolumen der Bestrahlung
- SJMB03 (*Gajjar et al. JCO 2021*):
Medulloblastome >3 Jahre, stratifizierte Behandlung
Frage: Effektivität des Gesamtkonzepts
- ACNS0332 (*Leary et al. JAMA Oncol. 2021*):
M+ Medulloblastom bei Kindern >3 Jahren: Postop RT +/- Carboplatin + Erhaltung
Frage: Effektivität von Carboplatin zur RT



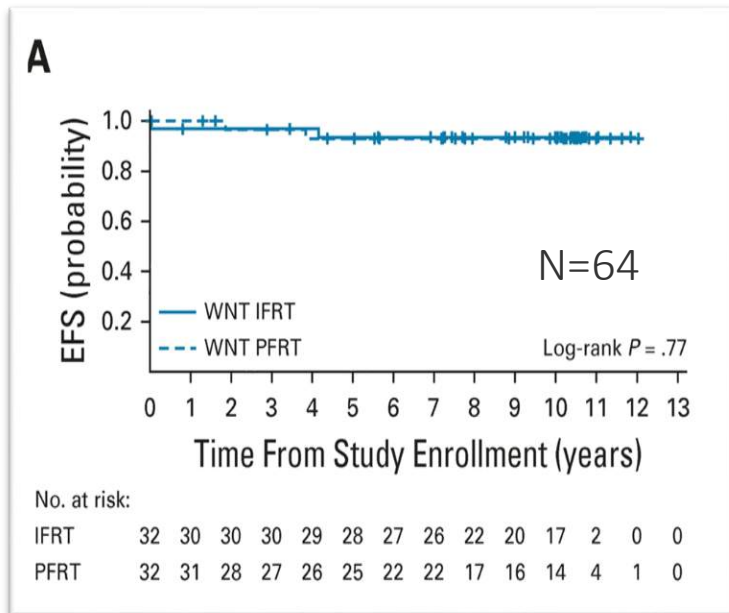
Bedeutung für eine mögliche Stratifizierung bei MORO-Medulloblastomen >3 Jahre?

WNT-Medulloblastome:

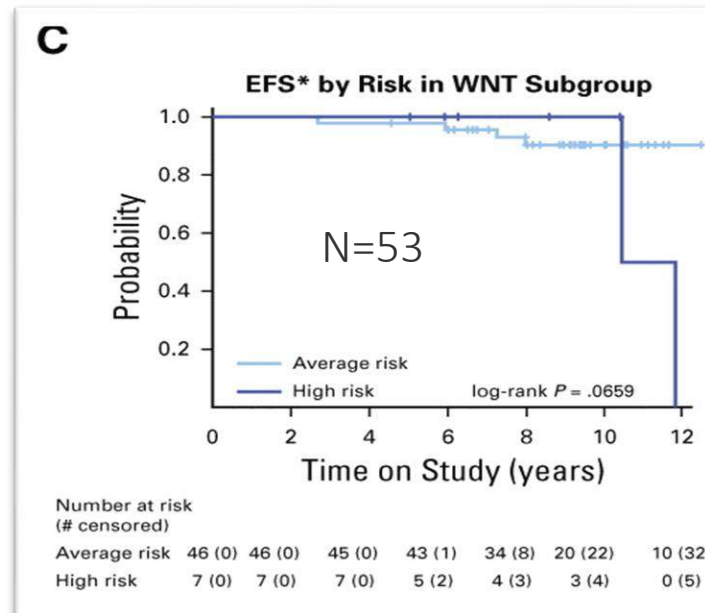
Sehr gutes Outcome mit Standardtherapie

Keine Daten zu reduzierter Therapie bisher verfügbar

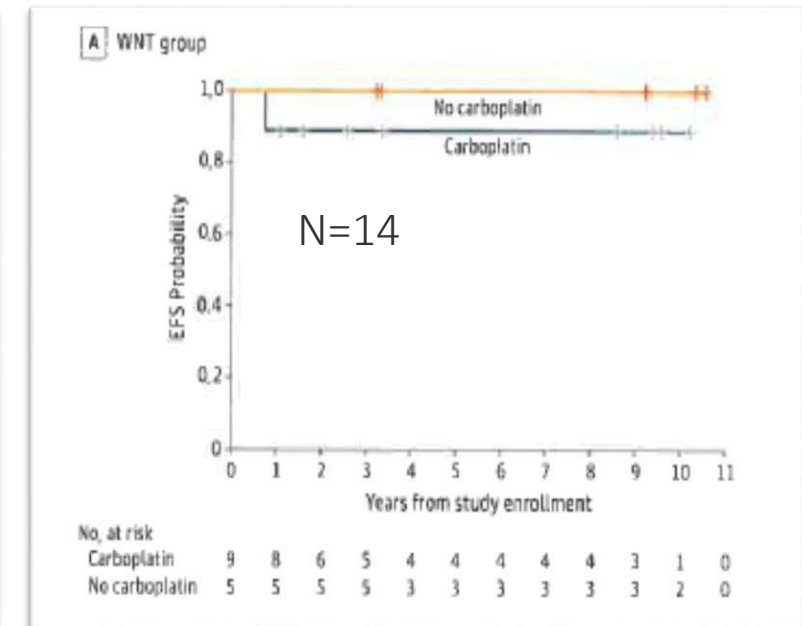
Chemotherapie allein ist nicht ausreichend wirksam (Studie abgebrochen)



ACNS 0331 (SR MB):
Michalski J et al., JCO 2021

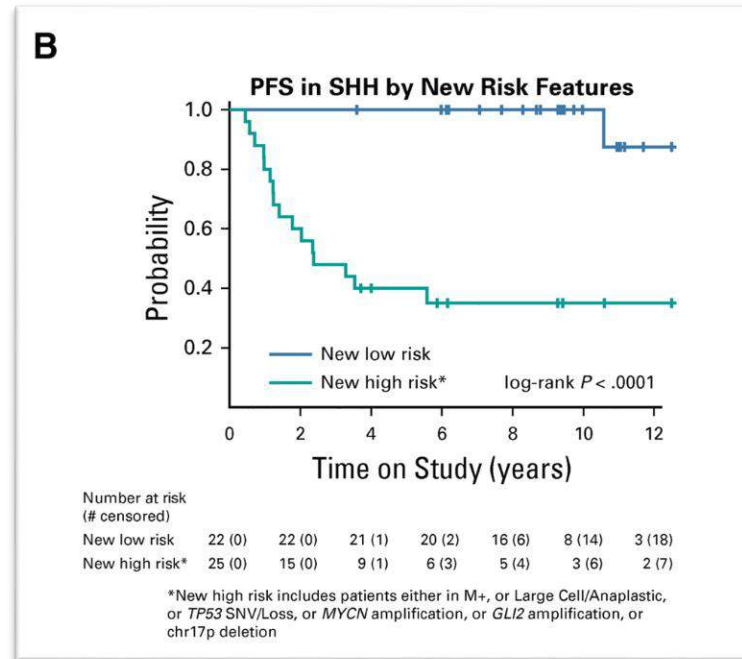
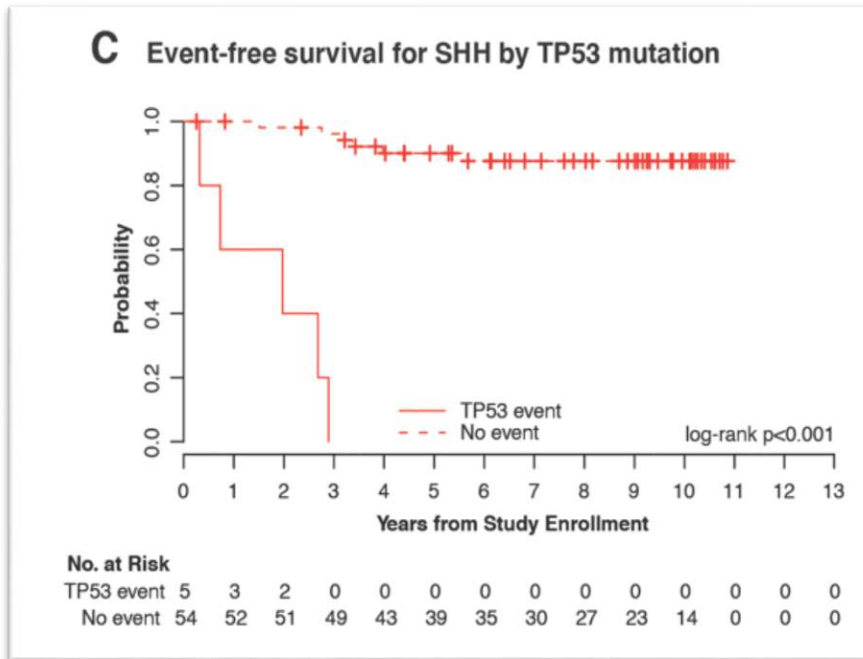


SJMB03 (SR and HR MB):
Gajjar et al. JCO 2021



ACNS 0332 (HR MB):
Leary S et al., JAMA Oncol 2021

SHH-Tp53wt-Medulloblastome: eher niedriges Rezidivrisiko, SHH-TP53mut hohes Rezidivrisiko



ACNS 0331: MORO MB

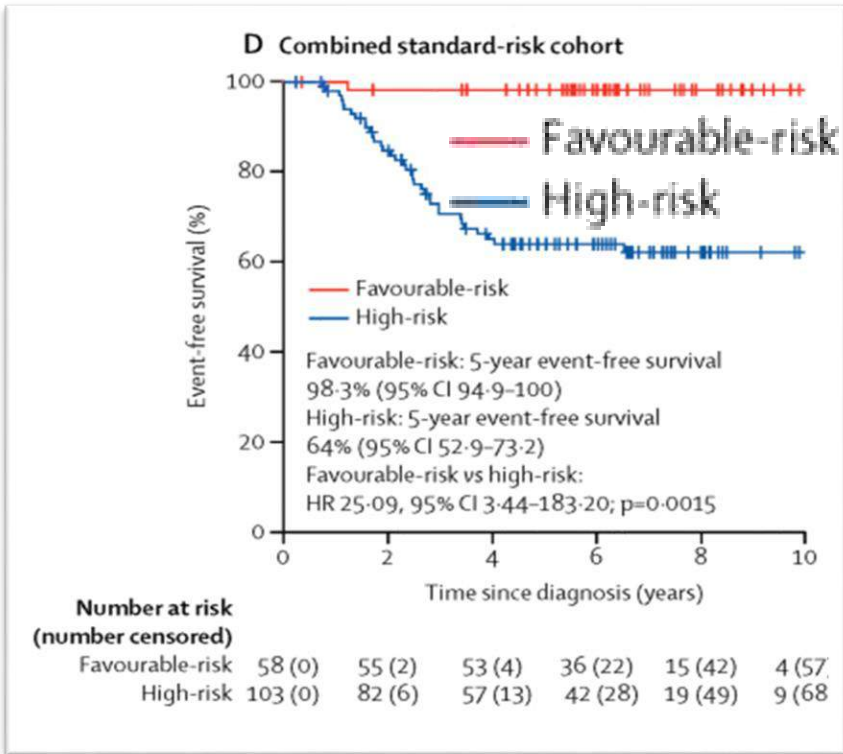
Michalski J et al. JCO 2021

SJMB03 (SR and HR MB):

SHH new LR= non of following: M+, LCA, TP53 SNV/Loss, MYCN amplification, GLI2 amplification, chr17p deletion

Gajjar et al. JCO 2021

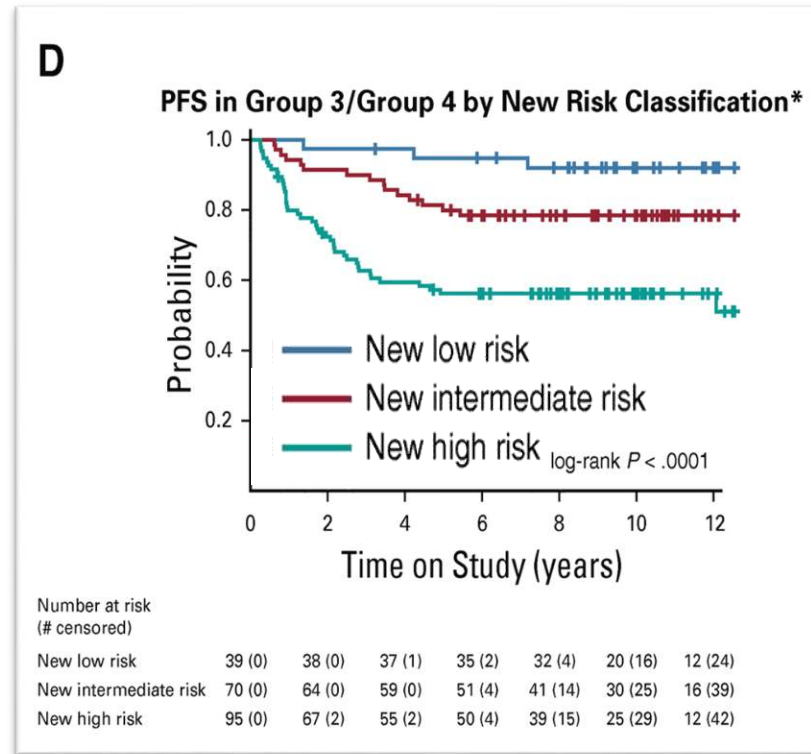
Non-WNT/non-SHH Medulloblastom: Subtypen und chromosomale Abberationen identifizieren LR-population



PNET4/UK cohort

Ganzchromosomale Aberrationen

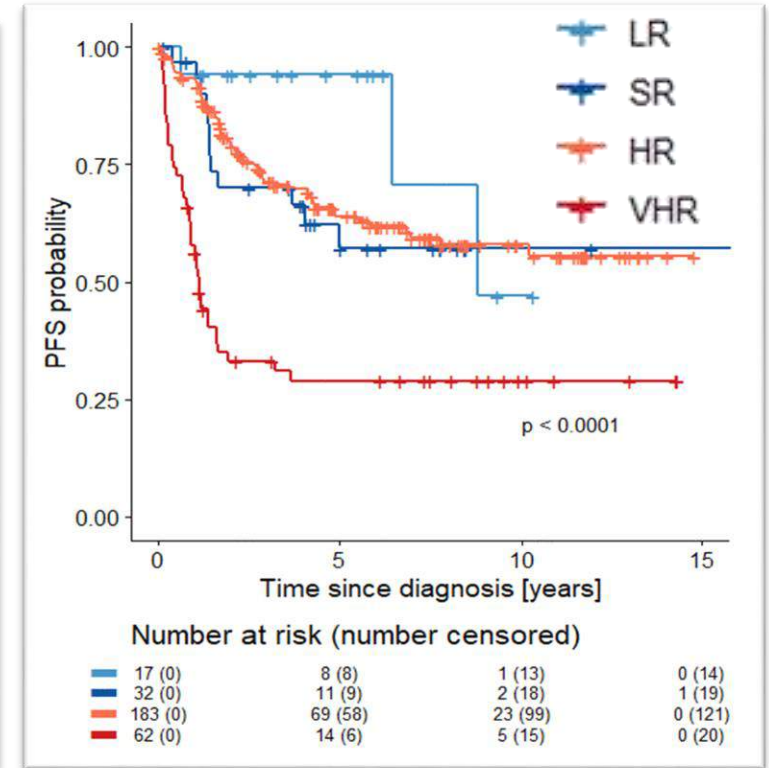
Goschzik T, et al., *Lancet Oncol.* 2018



SJMB03 (SR and HR MB):

NonWNT/nonSHH new LR= M0/Subtype VII

Gajjar et al. *JCO* 2021



HIT retrospektiv (SR and HR MB):

NonWNT/nonSHH LR = M0/Subtype VII
oder M0/WCA-FR

Mynarek et al. *In preparation*

Zusammenfassung

Molekulare Faktoren ermöglichen eine immer bessere Risikostratifizierung

MB mit klinischem Standardrisiko

WNT		Geringes Risiko (PFS ~90%)
SHH	TP53wt	Geringes Risiko (PFS ~90%)
	TP53mut	Hohes Risiko
Non-WNT/non-SHH	WCA FR oder Subtyp VII	Geringes Risiko (PFS ~90%)
	WCA SR und nicht Subtyp VII	Eher erhöhtes Risiko (PFS ~70%)

Faktoren konsistent zwischen den Studien

Validierung in prospektiven Studien notwendig

HIT-MED Trial Center Hamburg:

S. Rutkowski	M. Mynarek	D. Obrecht
R. Riechers	A. Stiegmann	S. Becker
B.-Ole Juhnke	M. Yuan	A. Neumann-Holbeck

HIT Trials and Studies Reference Centers and Collaborators:

Radiotherapy:	R. Kortmann, Leipzig, B. Timmermann, Essen R. Schwarz, Hamburg
Neuropathology:	T. Pietsch, Bonn, U. Schüller, Hamburg
CSF Cytology:	C. Hagel, Hamburg
Neuroradiology:	B. Bison, M. Warmuth-Metz, Würzburg
MNP 2.0 / MNP IntR:	S. Pfister, D. Sturm and F. Sahm, Heidelberg
Statistics:	A. Faldum, R. Kwiecien, Münster
Pharmokovigilance:	T. Butterfaß-Bahloul, Münster
Neuropsychology:	H. Ottensmeier, Würzburg

PNET5-MB trail:

F. Doz, Paris; T. Milde, Heidelberg

HR MB Trial:

S. Bailey, Newcastle

YC MB Trial:

C. Dufour, Paris

SIOP-EP II Trial:

P. Leblond, Lyon; M. Massimino, Milan; R. Grundy, Nottingham

DKFZ Heidelberg:

M. Kool	S. Pfister	A. von Deimling
A. Korshunov	T. Milde	M. Sill

Laboratory for radiation oncology/Department for radiation oncology, UKE

N. Struve B Riepen M. Kriegs A. Hardt J. Schmitz

PNET 5 National Coordinators:

M. Benesch, Graz	S. Jacobs, Leuven,	J. Sterba, Brno	V. Pentikäinen, Helsinki
F. Doz, Paris	M. Massimino, Milan	A. Vestli, Oslo	M. Garcia-Ariza, Bilbao
M. Sabel, Göteborg	N. Gerber, Zürich	A. Michalski, London	A. Sehested, Copenhagen

Participating parents, families and GPOH-sites

Angelika-Lautenschläger-Klinik, Heidelberg	Kinderklinik des Klinikum Wolfsburg	Städtisches Klinikum Braunschweig	Universitätsklinikum Jena
Asklepios Klinik Sankt Augustin	Kinderklinik München Schwabing	Städtisches Klinikum Karlsruhe	Universitätsklinikum Leipzig
Carl-Thiem-Klinikum Cottbus gGmbH	Kinderkrankenhaus Riehl, Köln	Uniklinik Köln	Universitätsklinikum Magdeburg
Charité - Universitätsmedizin Berlin	Klinikum Augsburg	Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf	Universitätsklinikum Mannheim
Cnopf'sche Kinderklinik, Nürnberg	Klinikum Bremen-Mitte	Universitätsklinik Greifswald	Universitätsklinikum Münster
Dr. von Haunersches Kinderspital,	Klinikum Chemnitz gGmbH	Universitätsklinik Tübingen	Universitätsklinikum Regensburg
Evangelisches Krankenhaus Bielefeld	Klinikum der Universität Frankfurt	Universitätsklinikum Bonn AÖR	Universitätsklinikum Rostock
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein	Klinikum Dortmund gGmbH	Universitätsklinikum Dresden	Universitätsklinikum RWTH Aachen
Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke	Klinikum Kassel	Universitätsklinikum des Saarlandes	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Georg-August-Universität Göttingen	Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen, Trier	Universitätsklinikum Erlangen	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck
HELIOS Kliniken Krefeld	Klinikum Oldenburg gGmbH	Universitätsklinikum Essen	Universitätsklinikum Ulm
HELIOS Kliniken Schwerin	Klinikum Stuttgart	Universitätsklinikum Freiburg	Universitätsklinikum Würzburg
HELIOS Klinikum Berlin-Buch	Medizinische Hochschule Hannover	Universitätsklinikum Gießen und Marburg	Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
HELIOS Klinikum Erfurt	Sana Kliniken Duisburg	Universitätsklinikum Halle (Saale)	Vestische Kinder- und Jugendklinik, Datteln
Johannes Wesling Klinikum Minden	SLK-Kliniken Heilbronn GmbH	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	



The 20th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology

13 – 15 June 2022

SIOPE Brain Tumor Group Meeting

11 – 12 June 2022

www.ispno2022.de

Chairs:

Stefan Rutkowski (Hamburg)

Stefan Pfister (Heidelberg)

Venue:

Congress Center Hamburg

