

HIT-HGG-2007

- Kurzer Ergebnisbericht -

Für die HIT-HGG-Studiengruppe: Christof Kramm
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Göttingen



Universitätsklinikum
Halle (Saale)



HIT-HGG-2007 - HIT-HGG-Tagung 2022 -

- First-patient-in: 06/2009
- Last-patient-in: 12/2016
- Last-patient-out: 06/2019

- Studienpatienten: n=456
- Drop-outs: n=18 (4.2%)
- Auswertungskohorte: n=438

- Historische Kontrolle: n=438
(HIT-GBM-C/-D)

- Gesamtstudienkohorte: n=876

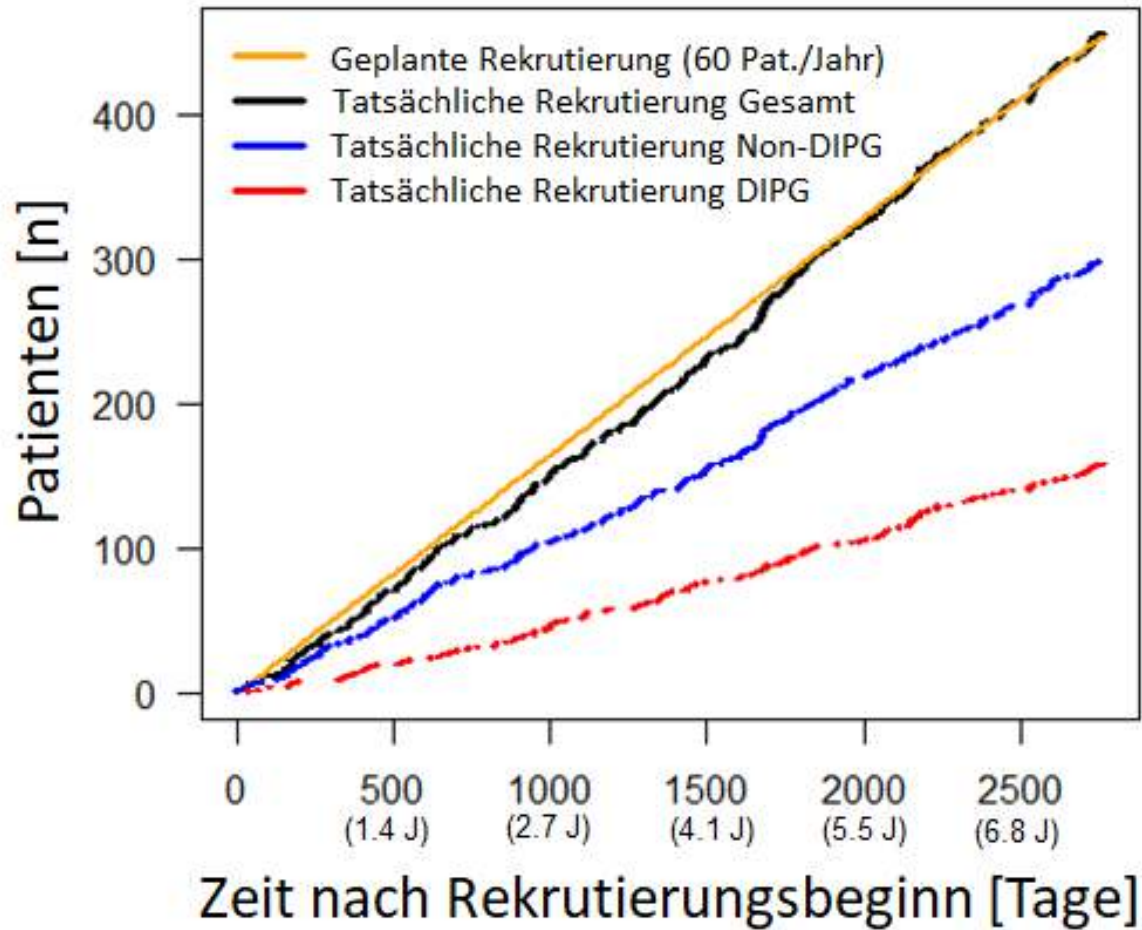


HIT-HGG-2007 – Vergleich TMZ-Studien-

Studie	Beteiligte Länder	n Gesamt	n DIPG	n Non-DIPG	Referenz
HIT-HGG-2007 HIT-GBM-C/-D Gesamt	D/A/CH*	438* 438 876	155* 171 324	283* 267 552	
ACNS0126 CCG-945 CCG-9941 Gesamt	US/CA	33% 148 Beide Kontrollen: 185 38% 333	58 63 121	90 122* 212	Cohen 2011a,b Pollack 2003 Jennings 2002
TEMIRI	F/UK/E/I/DK/ AUS	17 (TMZ+Irino)		17	Hargrave 2013
CNS 2007 04	UK	43	43		Bailey 2013
ACNS0423 ACNS0126 Gesamt	US/CA	25% 108 (TMZ+CCNU) 86 22% 194		108 86 194	Jakacki 2016 Cohen 2011a
HERBY (random.)	F/I/CA/A/AUS/ E/UK/n=14	116 13%	26%	116 (56 TMZ vs. 60 TMZ+BEV)	Grill 2018



HIT-HGG-2007 – Rekrutierung –





HIT-HGG-2007 – Hauptstudienfrage -

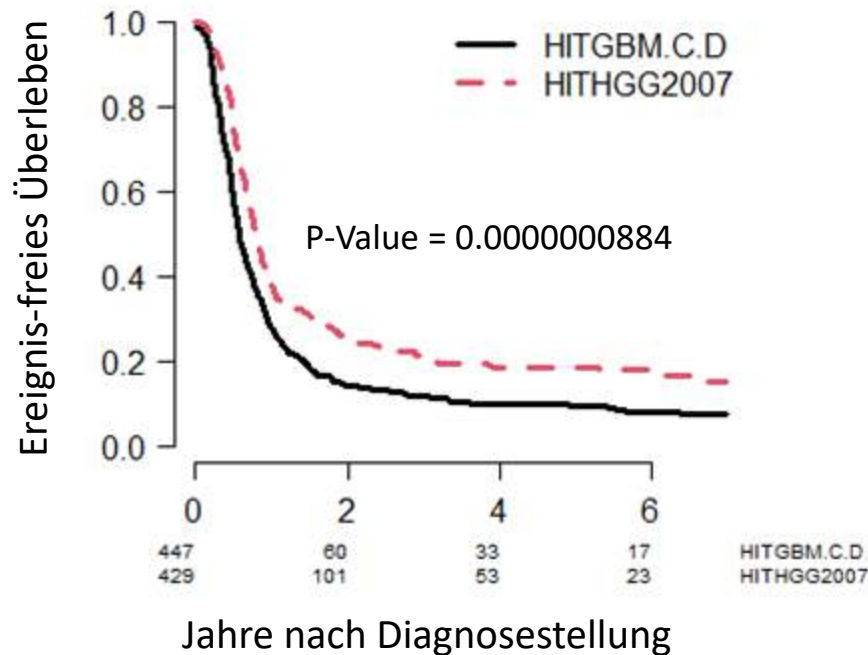
Re Hauptfragestellung („Nichtunterlegenheitsstudie)

- Die Therapieeffizienz (Surrogatparameter: 6Mo-EFS) von HIT-HGG-2007 darf nicht schlechter sein als bei HIT-GBM-C/-D:
 - 6Mo-EFS für DIPG muss $\geq 46\%$ sein
 - 6Mo-EFS für Non-DIPG muss $\geq 53\%$ sein
- Beide Bedingungen wurden erfüllt ($p < 0.0125$)
- **Hauptfragestellung also positiv beantwortet**



HIT-HGG-2007 – Sekundäre Studienfragen -

Ereignis-freies Überleben - Gesamtkohorten -



	N	Median	CI.lower	CI.upper	
HITGBM.C.D	447	0.5695	0.5339	0.6379	
HITHGG2007	429	0.7912	0.7392	0.8679	Median-EFS: + 2.7 Monate



HIT-HGG-2007 – Vgl. Überleben mit Literatur-

Medianes Ereignis-freies Überleben

Kohorte	HIT-HGG-2007	HIT-GBM -C/-D	ACNS0126 Cohen	TEMIRI Hargrave	CNS 2007 04 Bailey	HERBY Grill	CCG-945 ACNS0423 CCG-9941
Non-DIPG	10.6 Mo*** (9.5-12.4 mo)	7.5 Mo***	Not reported	1.6 Mo		11.8 Mo (T) (7.9-16.4 mo) 8.2 Mo (T+B) (7.8-12.7 mo)	Not reported
DIPG	8.1 Mo*** (7.6-9.4 Mo)	6.2 Mo***	6.1 Mo		5.5 Mo		

*** Signifikant



HIT-HGG-2007 – Vgl. Überleben mit Literatur-

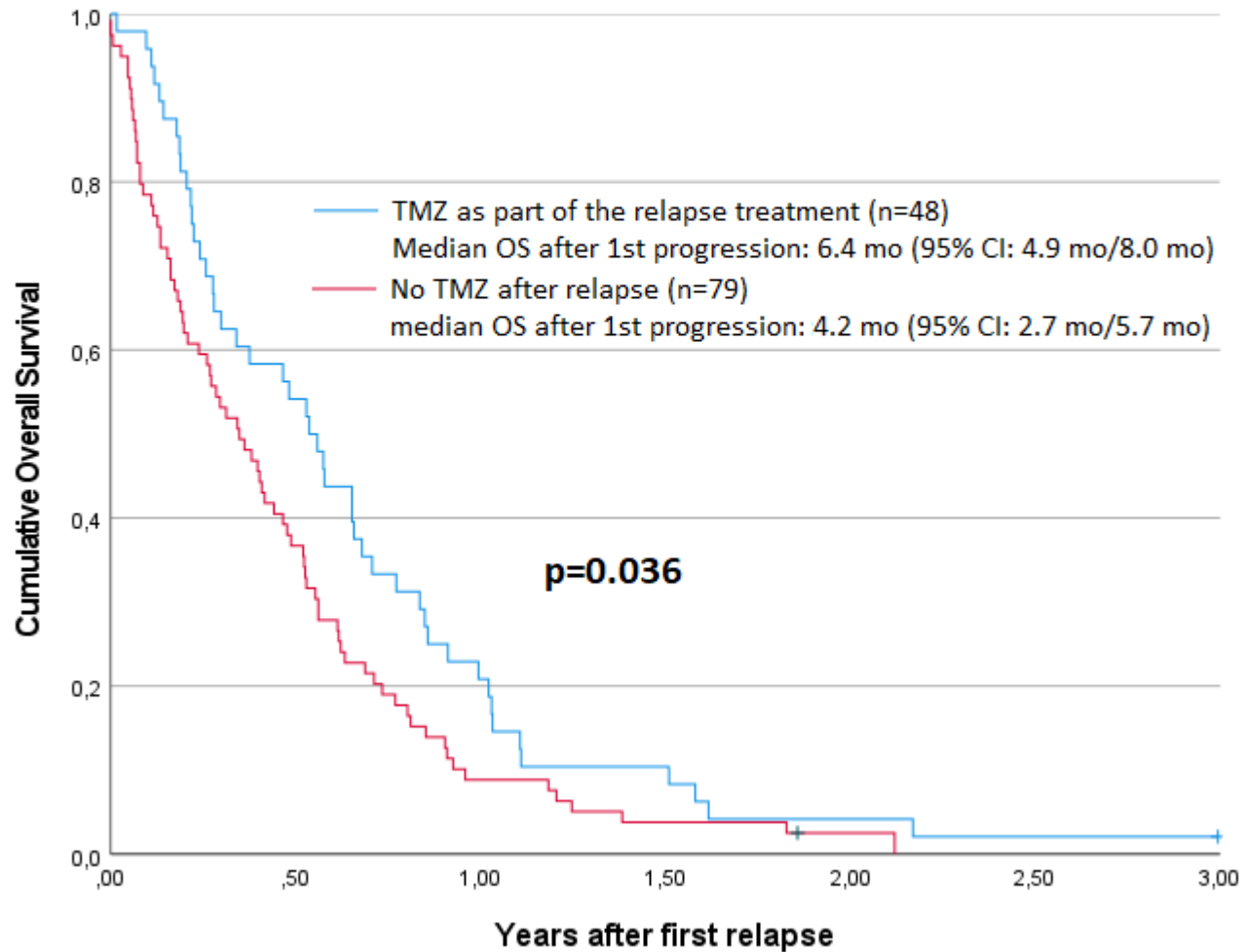
Medianes Gesamt-Überleben

Kohorte	HIT-HGG-2007	HIT-GBM -C/-D	ACNS0126 Cohen	TEMIRI Hargrave	CNS 2007 04 Bailey	HERBY Grill	CCG-945 ACNS0423 CCG-9941
Non-DIPG	19.2 Mo*** (16.8-23.1 mo)	16.2 Mo***	Not reported	9.4 Mo		Not reported	Not reported
DIPG	11.4 Mo (10.6-12.1 Mo)	11.3 Mo	9.6 Mo		9.5 Mo		

*** Signifikant



Relapse treatment of DIPG in HIT-GBM-C/-D TMZ vs. No TMZ



DANKE!

- Dr. M. Hoffmann, S. Kullmann, I. Kühnle, Göttingen
- Dr. M. Wiese, A. Herbst, K. Kubiak, Göttingen
- PD Dr. M. Karremann, Mannheim
- PD Dr. Dr. A. von Bueren, Genf
- Dr. D. Sturm, Heidelberg

- **Referenzeinrichtungen für HIT-HGG:**
- Radiotherapie: Prof. Dr. M. Krause, Dr. K. Gurtner, Dresden; Prof. Dr. R. Kortmann, Dr. C. Seidel, Dr. S. Dietzsch, Leipzig
- Neuropathologie: Prof. Dr. T. Pietsch, Dr. G. Gielen, Bonn
- Neuroradiologie: Dr. B. Bison, Augsburg; Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Würzburg
- Biometrie: Prof. Dr. A. Faldum, Dr. R. Kwiecien, Münster
- Lebensqualität, Neuropsychologie: Dr. G. Calaminus, Bonn

- Dr. Dr. D. van Vuurden, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, Niederlande
- Prof. Dr. M. Eyrich, Kinderonkologie, Universität Würzburg
- Prof. Dr. M. Benesch, Dr. T. Perwein, G. Nussbaumer, Kinderonkologie, Graz, Österreich
- Prof. Dr. S. Pfister, Dr. D. Jones, Prof. Dr. O. Witt, DKFZ, Heidelberg

- **Allen Kollegen in der HIT-HGG-Studie, der European HGG Working Group des SIOP Brain Tumour Subcommittee und ALLEN KOLLEGEN, DIE PATIENTEN IN UNSERE STUDIEN MELDEN**

DANKE!



C. Seidel, Dr. S. Dietzsch, Leipzig

erlande

ch

Allen Kollegen in der HIT-HGG-Studie, der European HGG Working Group des SIOP Brain Tumour Subcommittee und **ALLEN KOLLEGEN, DIE PATIENTEN IN UNSERE STUDIEN MELDEN**

HIT-Tagung
01.04.2022

Update HIT-HGG-2013

Marion Hoffmann

Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Göttingen



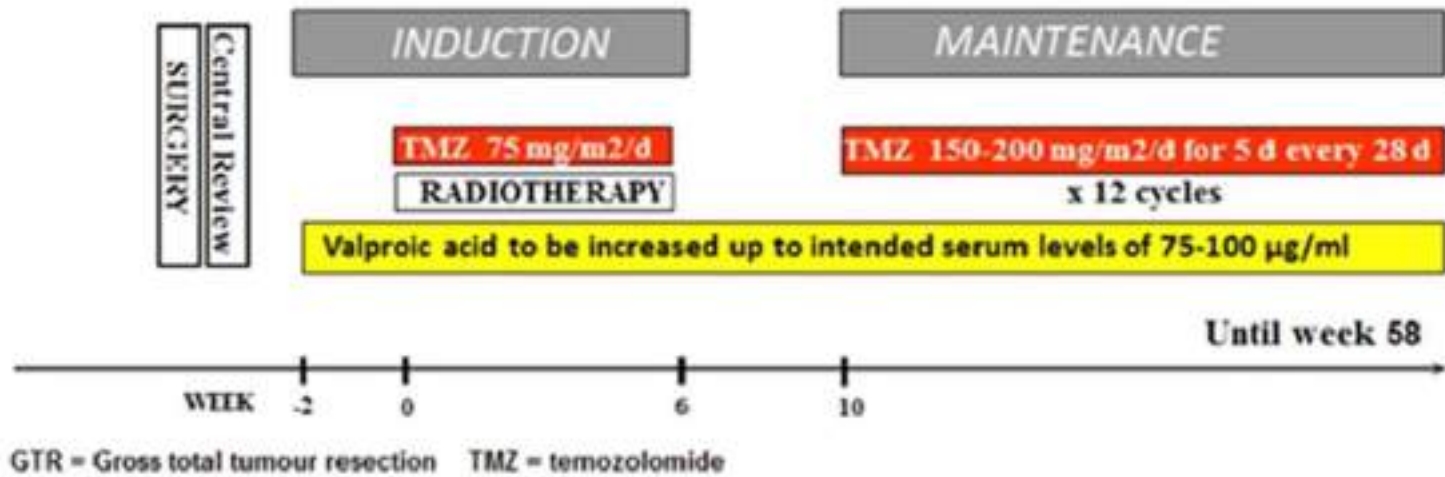
UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN  **UMG**





Studiendesign

HIT-HGG-2013





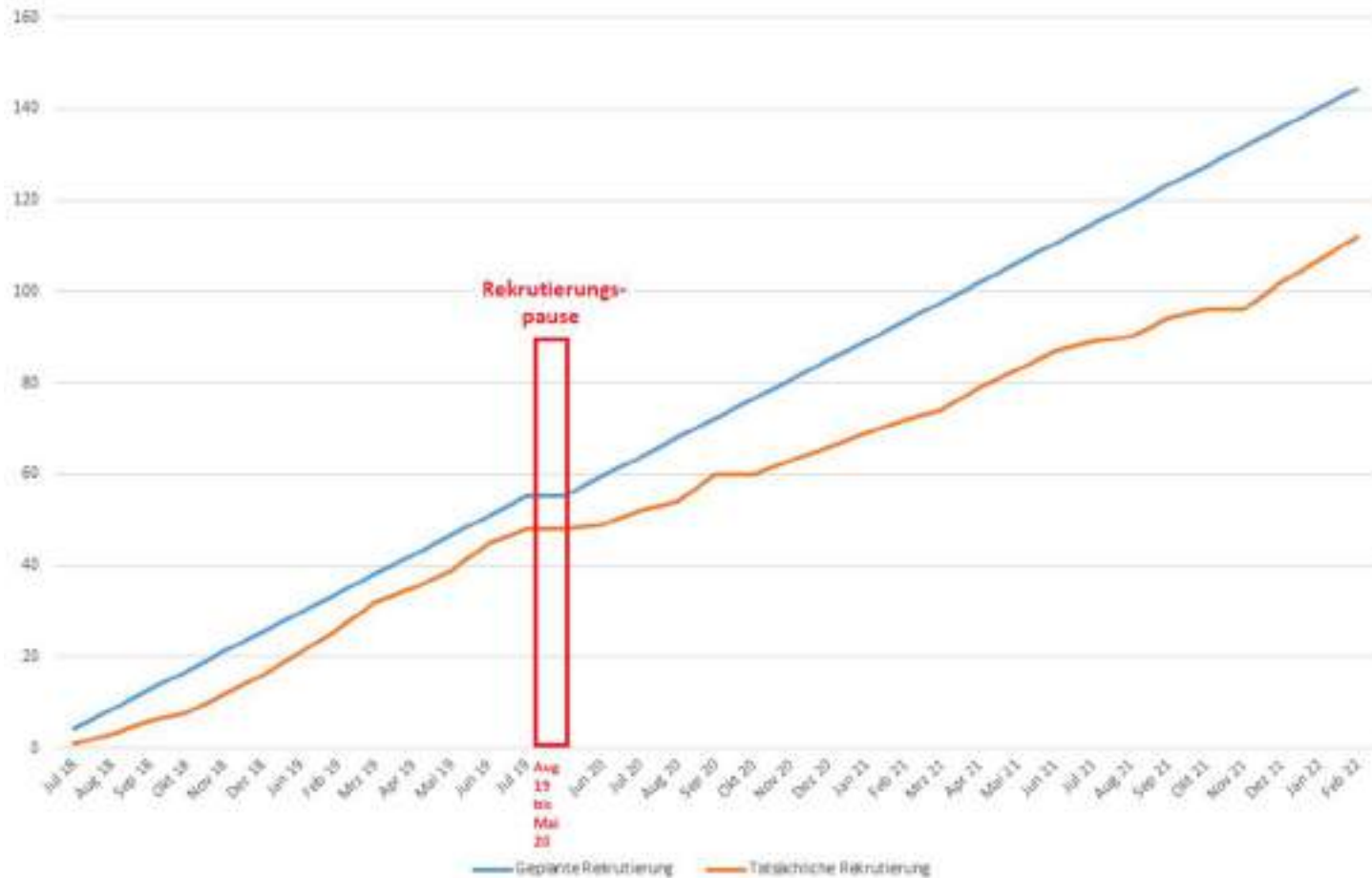
Verlauf seit Studienbeginn

Teilnehmende Zentren

- Deutschland
 - 52 initiierte Zentren
 - Initiierung von 3 Zentren ausstehend
- Österreich
 - 2 initiierte Zentren
 - Initiierung von 3 Zentren ausstehend
- Niederlande
 - Geplant: 1 Zentrum
 - Einreichung in Vorbereitung



Patientenrekrutierung von Juli 2018 bis Februar 2022





HIT-HGG-2013

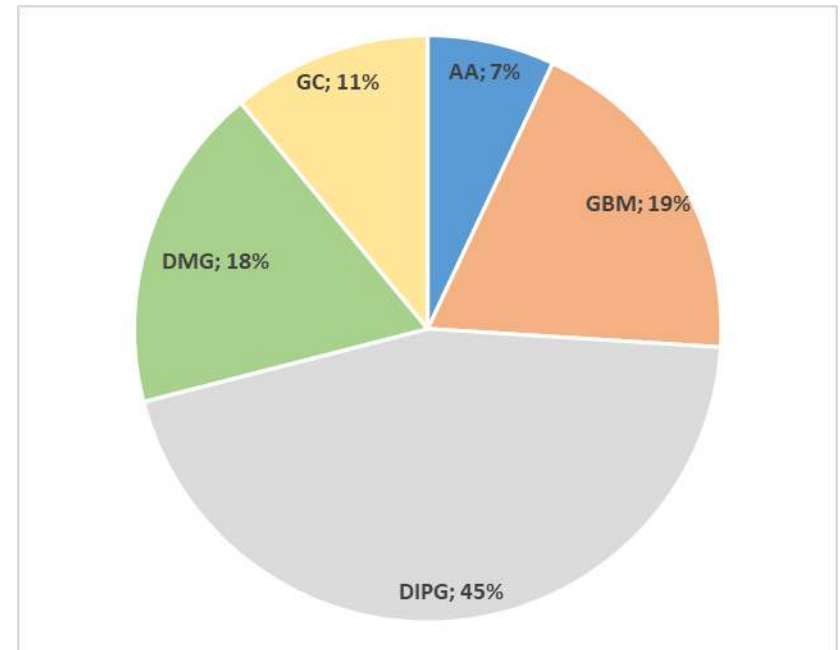
(Stand: 31.03.2022)

**n=115 Patienten
(92 VPA-behandelt)**

Männlich: 61%

Weiblich: 39%

- n=8 Anapl. Astro. (= **7%**)
- n=13 Gliomatosis cerebri (= **11%**)
- n=20 Diff. Mittelliniengliom Grad IV (= **18%**)
- n=22 GBM (= **19%**)
- n=52 DIPG (= **45%**)





Pharmakovigilanz

33 SAE-Meldungen

Seizure	9
Fever in cytopenia	6
Aspiration pneumonia	3
Vomiting	3
Infection	2
Hemorrhagia	2
Aspiration	1
Diabetes	1
Poor general condition	1
Cystic tumor enlargement	1
Somnolence	1
Hydrocephalus	2
Alkohol abuse	1
	33

2 SUSARs (CQ-Patienten)

- Aspiration pneumonia
- Vomiting and neuronal worsening (paresis, nystagmus)

Hinweise zur Studiendurchführung

- Verwendung der Worksheets zur Patientenaufklärung und Tox.-Dokumentation
- Neue Versionen von Pat.-Infos und Einwilligungserklärungen müssen auch Pat. im Follow-Up ausgehändigt werden
- SAE- und auch SAE-FU-Berichte müssen innerhalb von 24h gemeldet werden
- Quali-Unterlagen (CV, FD) möglichst vor Eintritt in die Prüfgruppe bereitstellen
- Neues Personal: Training-Log als Schulungsnachweis ablegen

Danksagung

Alle teilnehmenden Kliniken

National coordinators:

- Univ.-Prof. M. Benesch
- Dr. D. Van Vuurden



Central Review Centers HIT-HGG:

- Radiotherapy: Prof. Dr. Krause, Dr. Gurtner und Mitarbeiter, Dresden
- Neuropathology / CSF-diagnostics: Prof. Dr. T. Pietsch, Dr. G. Gielen, Bonn
- Neuroradiology: Dr. B. Bison und Mitarbeiter, Augsburg ; Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Würzburg

Statistics:

Prof. Dr. A. Faldum, Dr. R. Kwiecien, Münster

Quality of Life:

Dr. G. Calaminus, K. Baust



Prüfarzttreffen für HIT-HGG-2013

Teilnahmeliste per E-Mail an die Dokumentare

Bitte tragen Sie sich gut leserlich ein!

- Teilnahmebescheinigung und Link zur Dropbox folgt per E-Mail

Geplante Register iHIT-HGG Registry SIOPE infant HGG Registry

André von Bueren, M.D., Ph.D., PD

*Department of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Division of
Pediatric Hematology and Oncology, University Hospital of Geneva,
Geneva, Switzerland*





iHIT-HGG Registry.

- Three treatment groups are not eligible in HIT-HGG-2013
 1. Young children < 3 years with pedHGG: infant-HGG
 2. Rare grade III pedHGG with better prognosis: 3-18 year
 3. Young adults with HGG outside of clinical trials (>18 years ≤24 years; treated at pediatric oncology centers)

→ We aim to include all pedHGG patients in the HIT-HGG Registry;
long-term follow-up is warranted; prospective and retrospective
enrolment planned



SIOPE infant-HGG Registry



- Target population:

Children (< 3 years) with non-pontine high-grade glioma

- Participating centers:

SIOP-E (Société International d'Oncologie Pédiatrique)–Europe linked centers

- \longrightarrow We aim to include as many patients as possible (prospective and retrospective enrolment planned)



Relevance and Value of the Registries

Increase knowledge about: epidemiological, clinical, histological and molecular characteristics of HGG in patients

To facilitate the set-up of a standardized quality assurance program for diagnostic and therapeutic procedures for these patients before/after or outside clinical trials involving

Screening platform with high quality assurance
(in a continuous manner with long-term follow-up)

Registries will help to identify potential study patients (for current / future trials)

Increase of multi-national collaboration



Acknowledgements

- Prof. C. Kramm, Dr. M. Hoffmann, Göttingen
- **Reference Centers HIT-HGG:**
- Radiotherapy: Prof. Dr M. Krause, Frau Dr. K. Gurtner, Dresden
- Radiotherapy: Prof. Dr. R. Kortmann, PD Dr Seidl, S. Klagges, Leipzig
- Neuropathology: Prof. Dr. T. Pietsch, Dr. G. Gielen, Bonn
- Neuroradiology: Prof. Dr. M. Warmuth-Metz, Würzburg, Dr. B. Bison, Augsburg
- CSF-diagnostics: Prof. Dr. T. Pietsch, Bonn
- Statistics: Prof. Dr. A. Faldum, Dr. R. Kwiecien, Münster
- Quality of Survival: Dr. G. Calaminus, Bonn



- Prof. M Benesch, Graz, Österreich
- Prof. Dr. D. Jones, Dr. D. Sturm, Prof. Dr. S. Pfister, Prof. Dr. O. Witt, Molekulargenetik kindlicher Hirntumoren, DKFZ, Heidelberg
- Prof. Dr. B. Erdlenbruch, Kinderklinik Minden
- Prof. Dr. M. Eyrich, Kinderonkologie, Universität Würzburg
- Prof. Dr. Johannes Wolff



- **Allen Kollegen in der HIT-HGG-Studie, der European HGG Working Group des SIOP Brain Tumour Subcommittee und ALLEN KOLLEGEN, DIE PATIENTEN IN UNSERE STUDIEN MELDEN / Teilnehmende Kliniken**

Update

HIT-HGG Rez Immunovac



Matthias Eyrich, Universitäts-Kinderklinik Würzburg

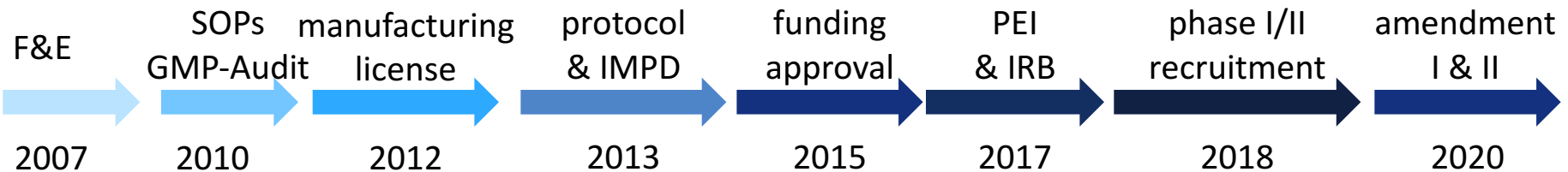
Studien-Highlights HGG-Studiengruppe HIT-HGG

virtuelle HIT-Netzwerktagung 1. April 2022



Immunovac: track record

HIT-HGG Rez Immunovac, EudraCT: 2013-000419-26



Therapeutic vaccine based on autologous, tumorlysate-loaded dendritic cells in combination with T_{reg} -depletion and double checkpoint-blockade, PI: Matthias Eyrich

Eyrich **Front Ped** 2013

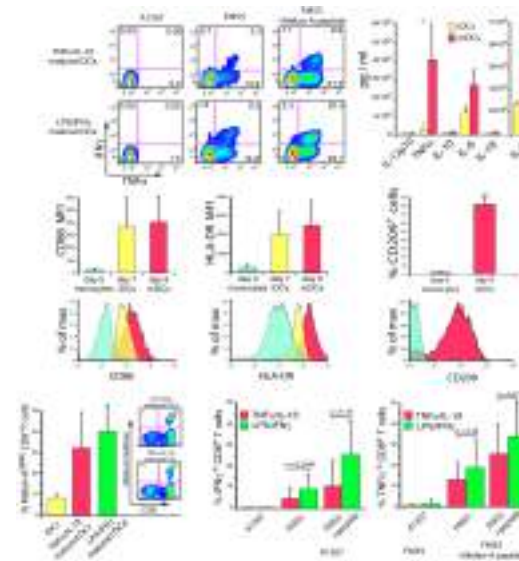
Eyrich **Cytotherapy** 2014

van Gool **Cytotherapy** 2016

Löhr **CancerImmunotherapy** 2018

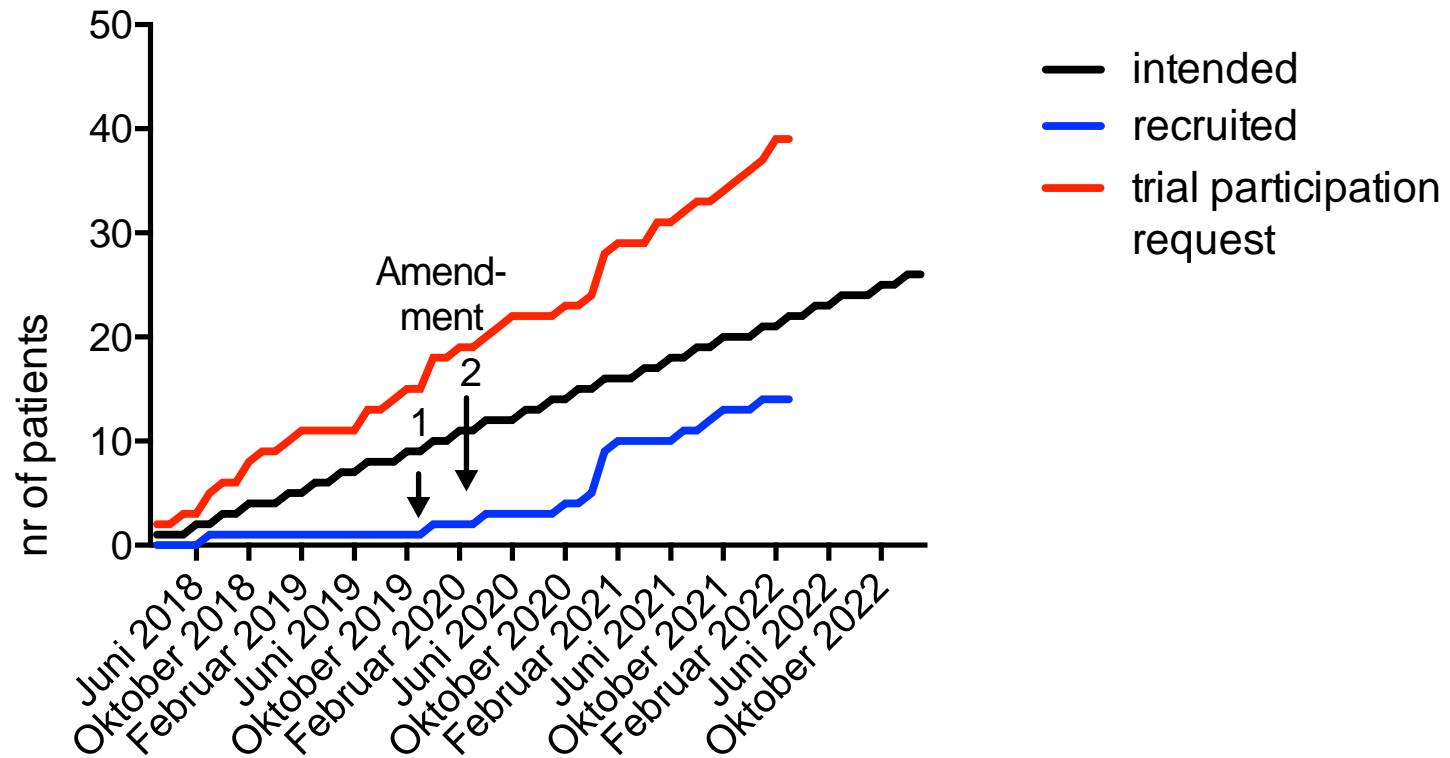
Gierlich **CancerImmunotherapy** 2020

Marcu **JITC** 2021



Immunovac: recruitment

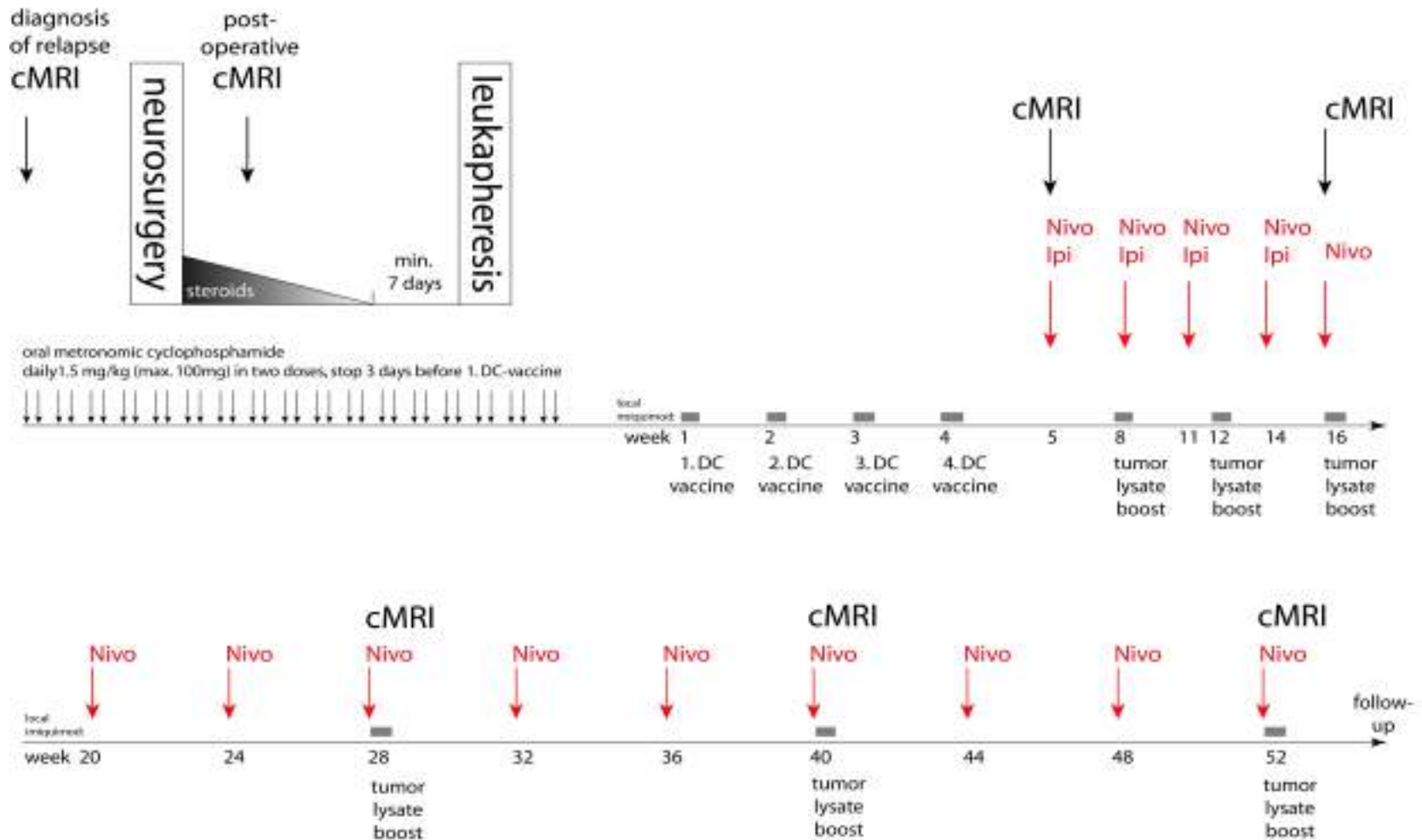
recruitment
HIT-HGG Rez Immunovac



Design der Studie

HIT-HGG-Rez Immunovac

metronomic cyclophosphamid followed by DC vaccination and checkpoint inhibition in relapsed glioblastoma



Design der Studie

Patienten 25 Kinder und Jugendliche

alle rezidierten höhergradigen Glioma nach Resektion

Nachbeobachtung: 1 Jahr

primärer Endpunkt:

Sicherheit, Machbarkeit, Wirksamkeit (6-Monats Gesamtüberleben)

Sekundäre Endpunkte:

immunologische Parameter, OS

Vorzeitige Beendigung bei:

- großer Resttumor nach OP
- kein Ausschleichen der Steroide möglich
- keine Leukapherese möglich
- nicht genug Tumor (<1.44 mg protein), keine positive Histologie
- DZ-Herstellung nicht funktioniert
- rascher Progress

bisherige klinische Ergebnisse

Pilotphase (2012-2018)

8 Kinder, 6 Erwachsene davon 1 Langzeitüberleberin (HGG WHO III°)

Studienphase (seit 2018)

14 Kinder rekrutiert (3 ausgeschlossen, 1 unter Vakzinierung)

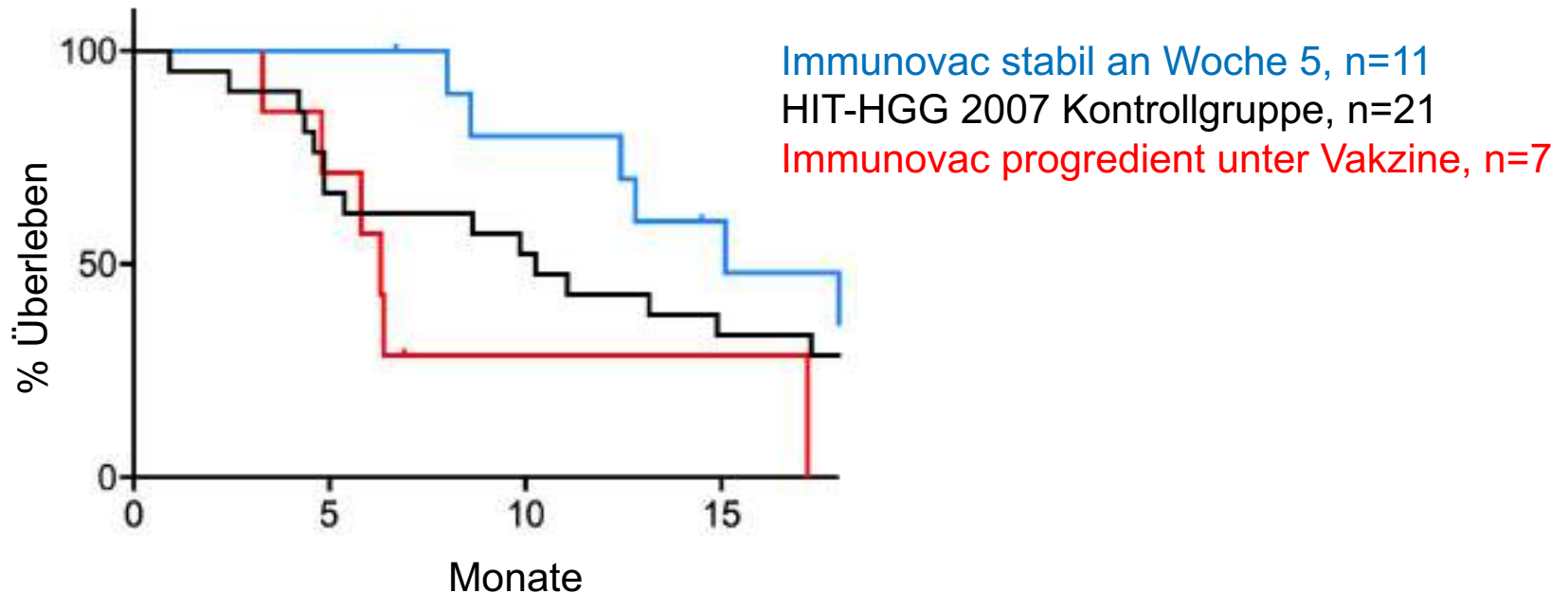
 18 auswertbare pädiatrische Patienten

Keine relevanten Nebenwirkungen der Vakzine

5 SAE in Nivo/Ipi-Gruppe, 1 möglicherweise mit CI assoziiert

Überleben nach 6 Monaten: 83% (historische Kontrolle 62%)
mittleres OS: $15,3 \pm 11,4$ Monate

Immunovac: bisherige klinische Ergebnisse



noch keine Auswertung zu DCs (n=10) vs. DCs + Checkpoint-Inhibitoren (n=8)



Zusammenfassung



- DCV mit Checkpoint-Inhibitoren machbar und sicher
- keine erhöhte Toxizität von CI
- Rekrutment verbessert
- immunologisches Ansprechen auf die Vakzine CD4⁺ und CD8⁺
- immunologische Wirkung nur, wenn kein zu früher Progrefß
- künftig Vakzinierung als Erhaltung in Primärsituation?



Danke!

Universitätskinderklinik Würzburg:

Paul G. Schlegel
Verena Wiegering
Elisabeth Miller



Elterninitiative Leukämie- und
Tumorkranker Kinder Würzburg e.V.



GMP-Labor

Johannes Rachor
Christine Öhrlein
Rose-Marie Ottohal
Heidi Tscherner
Marieke Frietsch
Judith Engert
Maryam Ghaffari

HIT-HGG Christof Kramm

