

KURZPROTOKOLL
PersoMed-I (EORTC1634)

Öffentlicher Titel	Studie zu risiko-adaptierter Therapie bei Kindern mit Medulloblastom
Wissenschaftl. Titel	Personalized Risk-Adapted Therapy in Post-Pubertal Patients with Newly Diagnosed Medulloblastoma
Kurztitel	PersoMed-I (EORTC1634)
Studienart	multizentrisch, prospektiv, Therapiestudie, randomisiert, offen/unverblindet, Pharma-Studie, zweiarmig
Studienphase	Phase II
Erkrankung	Kinder: Hirntumoren: Erstlinie
Einschlusskriterien	- Neu diagnostiziertes, histologisch nachgewiesenes, genetisch klassifiziertes, zentral bestätigtes Medulloblastom (WNT M0–1, SHH (p53wt) M0–1, Gruppe 4 M0–1) - Molekularer Subtyp: Medulloblastom, SHH-aktiviert und TP53-Wildtyp, M0–1; Medulloblastom, WNT-aktiviert, M0–1; Medulloblastom, Gruppe 4, M0–1 - Histologischer Subtyp: Medulloblastom, klassisch (CMB); Medulloblastom, desmoplastisch/nodulär (DNMB); Medulloblastom, mit ausgedehnter Nodularität (MBEN); Medulloblastom, großzellig/anaplastisch (LCA) - Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit WNT-aktiviertem und Gruppe-4-Medulloblastom - Postpubertäre Patienten (< 18 Jahre) oder Erwachsene (18 Jahre und älter) mit SHH-aktiviertem und TP53-Wildtyp-Medulloblastom - Die nicht-SHH-abhängigen Patienten unter 18 Jahren sollten an ein pädiatrisches Prüfzentrum für eine Aufnahme in die PNET5-Studie in Ländern überwiesen werden, in denen PNET5 offen ist. SSH-aktivierte Patienten unter 18 Jahren mit einer Erkrankung im Stadium M1 oder höher sollten an ein pädiatrisches Prüfzentrum für eine Aufnahme in die HRMB-Studie in Ländern überwiesen werden, in denen HRMB offen ist - Für Patienten mit SHH-aktivierten Tumoren: Ausschluss einer Keimbahnveränderung von TP53, PTCH, SUFU, BRCA2 und PALB2, falls bekannt, vor der Randomisierung oder Aufnahme - Klinischer Status innerhalb von 2 Wochen nach Randomisierung/Aufnahme: Karnofsky 50–100. NANO-Score 0 bis 9 (was voll ausgeprägte Kleinhirnsymptome einschließt) - Klinisches Standardrisiko (gemäß zentraler Auswertung des MRT-Befunds), definiert als: vollständige oder nahezu vollständige operative Resektion mit einer Größe des Resttumors von kleiner oder gleich 1,5 cm² (gemessen in axialer Ebene) im frühen postoperativen MRT, mit und ohne Kontrastmittel; keine ZNS-Metastasen im MRT (kranial und spinal); Chang-Stadium M0–1 ohne klinische Evidenz für Metastasen außerhalb des ZNS - Vollständige Erholung von der Operation oder von postoperativen Komplikationen (z. B. Blutung, Infektionen usw.) - Baseline-Gehirn-MRT und spinales MRT innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung/Aufnahme zum Hochladen verfügbar - Normale Leber-, Nieren- und hämatologische Funktion innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung/Aufnahme - Leukozyten $\geq 3 \times 10^9/l$ - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$, transfusionsunabhängig - Hämoglobin ≥ 10 g/dl - Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ ONG - ALT (SGPT), AST (SGOT), alkalische Phosphatase (ALP) $\leq 2,5 \times$ ONG

KURZPROTOKOLL **PersoMed-I (EORTC1634)**

- Serumkreatinin $< 1,5 \times \text{ONG}$ oder Kreatinin-Clearance (CrCl) $> 30 \text{ ml/min}$ (berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel)
- Für gebärfähige Frauen negativer Schwangerschaftstest im Serum oder Urin innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung/Aufnahme
- Patientinnen im gebärfähigen Alter (WOCBP) müssen während des Behandlungsabschnitts der Studie und mindestens 20 Monate nach der letzten Studienbehandlung zwei Methoden mit ausreichender Empfängnisverhütung anwenden, einschließlich einer hochwirksamen Methode und einer Barrieremethode; dies ist für Patientinnen vorgeschrieben, die Sonidegib erhalten. Für alle anderen Patientinnen beträgt dieser Zeitraum mindestens 6 Monate nach Erhalt der letzten Studienbehandlung. Eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung ist definiert als eine Methode, die bei regelmäßiger und richtiger Anwendung eine niedrige Versagensrate (d. h. unter 1 % pro Jahr) aufweist. Männliche Patienten, auch solche, die eine Vasektomie hatten, müssen während der Behandlung und in den 6 Monaten nach der letzten Behandlung immer ein Kondom verwenden. Männer dürfen während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach dem Ende der Behandlung kein Sperma spenden (Sperma-Analysen für Samenanalysen im 1-b-Fertilitätsprojekt sind zulässig)
- Stillende Frauen müssen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung abstillen und bis 20 Monate nach der letzten Studienbehandlung das Stillen aussetzen

Ausschlusskriterien

- Vorherige Behandlung gegen Medulloblastom
- Nichtverfügbarkeit zentral überprüfter Pathologiebefunde
- Bekannte prognostische Marker (MYC/MYCN-Amplifikation, MYC/MYCN-Mutation)
- Unfähigkeit, innerhalb von 43 Tagen nach der Operation eine Strahlentherapie zu beginnen
- Signifikante sensorineurale Hörstörung, definiert als Reinton-Audioaudiometrie mit Knochenleitung oder Luftleitung und normales Tympanogramm mit einer Beeinträchtigung von $\geq 20 \text{ dB}$ bei 1–3 kHz
- Jegliche medizinische Kontraindikation gegen Strahlentherapie oder Chemotherapie
- Überempfindlichkeit gegenüber Kontrastmittel für MRT
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff eines der Studienmedikamente oder gegenüber einem der Hilfsstoffe
- Vorangegangene oder aktuelle Anwendung von Mitoxantron, Methotrexat, Topotecan, Imatinib, Irinotecan oder Statinen
- Begleitende schwerwiegende oder unkontrollierte medizinische Erkrankung (z. B. aktive systemische Infektion, Diabetes, psychiatrische Erkrankung), die nach Auffassung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder dessen Fähigkeit, die Studie abzuschließen, beeinträchtigen würde
- Vorangegangener oder zweiter invasiver bösartiger Tumor, außer weißem Hautkrebs, vollständig reseziertem Zervixkarzinom in situ, Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko (cT1-2a N0 und Gleason-Score von 6 und PSA von $< 10 \text{ ng/ml}$), das entweder vollständig reseziert oder mit kurativer Absicht bestahlt wurde (mit PSA von weniger als oder gleich $0,1 \text{ ng/ml}$) oder gemäß den ESMO-Leitlinien aktiv beobachtet wird; andere Krebserkrankungen, für die der Studienteilnehmer eine potenziell kurative Behandlung mehr als 5 Jahre vor der Diagnose des Medulloblastoms abgeschlossen hat, sind zulässig
- Anamnestisch bekannte oder Anzeichen einer aktiven Hepatitis B (z. B. positives HBV-Oberflächenantigen) oder Hepatitis C (z. B. [qualitativ] nachweisbare HCV-RNA)
- Bekannte oder aktuelle Evidenz für eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (positive HIV-1/2-Antikörper)

KURZPROTOKOLL
PersoMed-I (EORTC1634)

- Psychologische, familiäre, soziologische oder geografische Umstände, welche die Compliance mit dem Prüfplan und dem Nachbeobachtungsplan gefährden könnten. Solche Umstände sollten mit dem Patienten vor der Registrierung für die Studie besprochen werden

Alter	>=15 Jahre
Prüfzentren	Kinder- und Jugendmedizin (Rekrutierung beendet) Schwerpunkt Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main Marie Christin Uhde Tel: 069 6301 7916 MarieChristin.Uhde@unimedizin-ffm.de
Sponsor	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Förderer	European Organization for Research and Treatment of Cancer
Registrierung in anderen Studienregistern	ClinicalTrials.gov NCT04402073 EudraCT 2020-003063-26 (primäres Register)
Links	Zu den Ein- und Ausschlusskriterien