

Zusammenfassung des Protokolls

| | |
|-------------------------|--|
| Titel der Studie | Personalisierte risikoadaptierte Therapie bei post-pubertären und erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Medulloblastom (PersoMed-I) |
| Zielsetzung(en) | <p>Wir stellen die Hypothese auf, dass eine personalisierte, risikoangepasste Therapie die Ergebnisse verbessert und die Toxizität bei post-pubertären Patienten mit Medulloblastom reduziert.</p> <p>Wir gehen ferner davon aus, dass klinische Daten, Daten aus der Magnetresonanztomographie (MRT) und der voxelbasierten Strahlentherapieplanung sowie Biomarker aus Flüssigbiopsien und Tumorgewebeproben so verarbeitet werden können, dass Diagnose und Behandlung verbessert und die Toxizität verringert werden können.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) durch zentrale Überprüfung einer personalisierten intensitätsmodulierten Therapie (experimenteller Arm; Sonidegib) mit einer Standardtherapie (modifiziertes NOA-07) in der SHH-aktivierten Untergruppe bei post-pubertären Patienten mit neu diagnostiziertem Standardrisiko-Medulloblastom <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Im experimentellen Arm gegenüber dem Standardarm und in 3 molekularen Untergruppen getrennt (sofern nicht anders angegeben):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des PFS durch den zentralen Gutachter in den Untergruppen WNT und Gruppe 4 • Vergleich des PFS nach lokalem Prüfer in 3 molekularen Untergruppen • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in 3 molekularen Untergruppen • Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils • Bewertung der kurz- und langfristigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) mit besonderem Schwerpunkt auf der Skala der sozialen Funktionen • Bewertung von Fragen im Zusammenhang mit dem Überleben (Angst vor einem Rückfall, Probleme mit Versicherung/Hypothek, Arbeitsmöglichkeiten, Lebenspläne/Ziele und Beziehungen zu Familie oder Freunden) • Bewertung der kurz- und langfristigen neurokognitiven Funktion (NCF) • Zur Bewertung der kurz- und langfristigen endokrinen Funktion • Bewertung der Inzidenz von Zweitmalignomen <p>Sondierungsziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berichterstattung über Ansprechen, PFS, OS, Sicherheit und Verträglichkeit, NCF und HRQoL im Standardarm der gepoolten Untergruppen |

- Vergleich des Ansprechens, des PFS, des ereignisfreien Überlebens (EFS), des OS und der Toxizitätsdaten von post-pubertären und erwachsenen Patienten mit Medulloblastom, die in dieser Studie behandelt wurden, mit Patienten, die in der PNET5-Studie behandelt wurden
- Bewertung des Zusammenhangs zwischen NCF und HRQoL im Zeitverlauf
- Beschreibung des Unterschieds zwischen Protonen- und Photon-basierter kranio-spinaler Strahlentherapie in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit, Erhaltungstherapie, HRQoL, neurokognitive Funktion, Überlebensdauer und endokrine/fruchtbare Funktion
- Beschreibung des Unterschieds zwischen 35,2 Gy und 23,4 Gy im Rahmen der kranio-spinalen Strahlentherapie in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit, Erhaltungstherapie, HRQoL, neurokognitive Funktion, Überlebensdauer und endokrine Funktion/Fertilität

Teilziele der Fertilitätsstudie (in ausgewählten Zentren):

- Bewertung des kurz- und langfristigen Reproduktionspotenzials
- Ermittlung der Inanspruchnahme der Onkofertilitätsbehandlung, der Komplikationen bei der Fertilitätserhaltung und der Hindernisse bei der Durchführung der Onkofertilitätsbehandlung bei Medulloblastom-Patienten
- Bestimmung des Zeitpunkts und des Ausmaßes der reproduktiven Komplikationen bei Medulloblastom-Patienten
- Untersuchung des Unterschieds bei reproduktiven Komplikationen bei den Medulloblastom-Patienten, die im Sonidegib-Arm der Studie behandelt wurden, im Vergleich zu denen, die in den Studienarmen ohne den SMO-Hemmer behandelt wurden
- prospektive Untersuchung der selbstberichteten kurzfristigen medizinischen, psychologischen und praktischen Fertilitätsprobleme

Translationale Forschungsziele:

- Erstellung einer histopathologischen Übersicht und molekularen Klassifizierung des post-pubertären Medulloblastoms einschließlich molekularer Subtypisierung
- Erstellung und Analyse von Kopienzahl-Variationsprofilen bei Medulloblastomen
- Bewertung bekannter prädiktiver Biomarker für das Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf eine SMO-Hemmung
- Aufspüren neuer molekularer Zielmoleküle, Modifikatoren von Stoffwechselwegen und Resistenzmechanismen in SHH-aktivierten Tumoren
- Untersuchung von Biomarkern aus dem Tumorgewebe innerhalb des SHH-Subtyps, die frühe Nebenwirkungen erklären könnten
- Bewertung der transkriptomischen Landschaft des post-pubertären SHH-Medulloblastoms
- Untersuchung der molekularen Merkmale des SHH-aktivierten Medulloblastoms im Zusammenhang mit Ansprechen und Resistenz

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von Biomarkern aus dem Tumorgewebe von SHH-aktivierten Medulloblastomen, die behandlungsbedingte Nebenwirkungen erklären könnten • Prüfung der Durchführbarkeit der Verwendung von ctDNA aus Liquor für molekulare Analysen und Behandlungsüberwachung (minimale Resterkrankung) • Untersuchung der Beziehung zwischen Genotyp und Bildgebungsphänotyp beim Medulloblastom (Radiogenomik). • Vertiefung des Verständnisses der Muster des Behandlungsversagens und der mit der Strahlentherapie verbundenen Neurotoxizität. |
| Methodik | Phase II, vergleichend, randomisiert (experimenteller Arm: Standardarm 1:1), keine Verblindung, keine Wirkstoff- oder Placebokontrolle, Parallelgruppe, therapeutisch. |
| Diagnose und Hauptkriterien für die Aufnahme | <p>Einschlusskriterien</p> <p>Schritt 1: Registrierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vor der Patientenregistrierung/Randomisierung/Registrierung muss die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung gemäß ICH/GCP und den nationalen/lokalen Vorschriften erteilt werden. Bei Patienten, die noch nicht volljährig sind, muss die Zustimmung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters gemäß ICH/GCP und den nationalen/lokalen Vorschriften eingeholt werden. • FFPE-Tumorgewebe aus chirurgischer Resektion und Vollblut für die zentrale Pathologieprüfung <p>Schritt 2: Einschreibung/Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 extensiver Nodularität (MBEN); Medulloblastom, großzellig/anaplastisch (LCA) • Erwachsene (≥ 18 Jahre) bei WNT-aktiviertem Medulloblastom und Medulloblastom der Gruppe 4 • Post-pubertäre Patienten (<18 J.) oder Erwachsene (18 J. und älter) mit SHH-aktiviertem und TP53-Wildtyp-Medulloblastom • Die Patienten (<18 Jahre) müssen die Pubertät abgeschlossen haben, wie anhand der Kriterien in Anhang J beurteilt • Die Patienten (<18 Jahre) müssen ein radiologisch bestätigtes Knochenalter von mindestens 15 Jahren bei Frauen und 17 Jahren bei Männern haben <p>• Nicht-SHH-abhängige Patienten unter 18 Jahren sollten in Ländern, in denen die PNET5-Studie offen ist, an eine pädiatrische Einrichtung überwiesen werden, damit sie in die PNET5-Studie aufgenommen werden können. SHH-aktivierte Patienten unter 18 Jahren mit M1-Erkrankung oder höher sollten in Ländern, in denen</p> |

die HRMB-Studie offen ist, in eine pädiatrische Einrichtung zur Aufnahme in die HRMB-Studie verlegt werden.

-
- Klinischer Status innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung/Registrierung: Karnofsky 50-100. NANO-Score 0 bis 9 (erlaubt voll ausgeprägte Kleinhirnsymptome)
- Klinisches Standardrisiko (zentral bewertete MRT-Untersuchung), definiert als: vollständige oder nahezu vollständige chirurgische Resektion mit einem Resttumor von höchstens 1,5 cm² (gemessen in der axialen Ebene) auf der frühen postoperativen MRT-Untersuchung, ohne und mit Kontrastmittel; keine ZNS-Metastasen auf der MRT-Untersuchung (kranial und spinal); Chang-Stadium M0-1 ohne klinische Anzeichen einer extrazervikalen Metastasierung
- Vollständige Genesung von der Operation oder einer postoperativen Komplikation (z. B. Blutungen, Infektionen usw.)
- MRT nach der Operation (innerhalb von 72 Stunden) verfügbar (das Hochladen eines MRT vor der Operation wird empfohlen, falls verfügbar)
- Baseline-MRT des Gehirns und Wirbelsäulen-MRT zum Hochladen innerhalb von 2 Wochen nach Randomisierung/Registrierung verfügbar
- Normale Leber-, Nieren- und hämatologische Funktion innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung/Registrierung.
 - WBC $\geq 3 \times 10^9/L$
 - ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$
 - Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/L$ unabhängig von Transfusionen
 - Hämoglobin ≥ 10 g/dl
 - Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN
 - ALT (SGPT), AST (SGOT), alkalische Phosphatase (ALP) $\leq 2,5 \times$ ULN
 - Serumkreatinin $< 1,5 \times$ ULN oder Kreatinin-Clearance (CrCl) > 60 ml/min (unter Verwendung der MDRD-Formel) (siehe Anhang D)
 - Gemäß den CTFG-Empfehlungen in Bezug auf Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests während klinischer Studien muss ein negativer Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung/Registrierung für WOCBP
- Patientinnen im gebärfähigen/reproduktiven Alter (WOCBP) müssen zwei angemessene Verhütungsmethoden anwenden, darunter eine hochwirksame Methode und eine Barrieremethode, und zwar während des Behandlungszeitraums der Studie und für mindestens 20 Monate nach der letzten Studienbehandlung (für Patientinnen, die Sonidegib erhalten haben, gilt dieser Zeitraum für alle anderen Patientinnen mindestens 12 Monate nach der letzten Studienbehandlung). Als hochwirksame Verhütungsmethode gelten solche, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer niedrigen Versagensrate (d. h. weniger als 1 % pro Jahr) führen (siehe Anhang H). Männliche Patienten, auch solche, die eine Vasektomie hinter sich haben, müssen während der Behandlung

und bis 12 Monate nach der letzten Behandlung immer ein Kondom benutzen. Männer sollten während der Behandlung und für mindestens 12 Monate nach Beendigung der Behandlung keinen Samen spenden.

- Weibliche Probanden, die stillen, müssen das Stillen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 20 Monate nach der letzten Studienbehandlung einstellen

Ausschlusskriterien

Schritt 2: Einschreibung/Randomisierung

- Frühere Behandlung eines Medulloblastoms
- Nichtverfügbarkeit der Ergebnisse der zentralen Überprüfung der Pathologie
- Bekannte prognostische Marker (MYC/MYCN-Amplifikation, MYC/MYCN-Mutation)
- Ausschluss von Keimbahnveränderungen, die prognostisch mit dem Medulloblastom in Verbindung stehen (z. B. TP53, PTCH, SUFU, BRCA2, PALB2), falls vor der Randomisierung bekannt
- Nicht möglicher Beginn der Strahlentherapie innerhalb von 43 Tagen nach der Operation
- Signifikantes sensorineurales Hördefizit, definiert durch Reintonaudiometrie mit Knochenleitung oder Luftleitung und normalem Tympanogramm mit einer Beeinträchtigung von ≥ 20 dB bei 1-3 kHz
- Jegliche medizinische Kontraindikation für eine Strahlen- oder Chemotherapie
- Überempfindlichkeit gegen Kontrastmittel für MRT
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff eines der Studienmedikamente oder deren Hilfsstoffe
- Frühere oder derzeitige Anwendung von Mitoxantron, Methotrexat, Topotecan, Imatinib, Irinotecan oder Statinen
- gleichzeitige schwere oder unkontrollierte medizinische Erkrankung (z. B. aktive systemische Infektion, Diabetes, psychiatrische Störung), die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Patienten gefährden oder die Fähigkeit des Patienten, die Studie abzuschließen, beeinträchtigen würde
- Ein früheres oder zweites invasives Malignom, ausgenommen Hautkrebs ohne Melanom, vollständig reseziertes Zervixkarzinom in situ, Prostatakrebs mit niedrigem Risiko (cT1-2a N0 und Gleason-Score ≤ 6 und PSA < 10 ng/ml), entweder vollständig reseziert oder mit kurativer Absicht bestrahlt (mit einem PSA-Wert von höchstens 0,1 ng/ml) oder unter aktiver Überwachung gemäß den ESMO-Leitlinien. Andere Krebsarten, für die der Proband mehr als 5 Jahre vor der Diagnose des Medulloblastoms eine potenziell kurative Behandlung abgeschlossen hat, sind zulässig
- Bekannte Vorgeschichte oder aktuelle Anzeichen einer aktiven Hepatitis B (z. B. positives HBV-Oberflächenantigen) oder C (z. B. Nachweis von HCV-RNA [qualitativ])
- Bekannte oder aktuelle Anzeichen einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (positive HIV-1/2-Antikörper)
- Vorhandensein von psychologischen, familiären, soziologischen oder geografischen Bedingungen, die die Einhaltung des

| | |
|---|--|
| | <p>Studienprotokolls und des Zeitplans für die Nachbeobachtung behindern könnten; diese Bedingungen sollten mit dem Patienten vor der Einschreibung in die Studie besprochen werden.</p> <p>Die Behandlung muss innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung/Registrierung beginnen, spätestens jedoch am Tag 43 nach der Operation.</p> |
| <p>Behandlung randomisierter Patienten</p> <p>Testprodukt, Dosis und Art der Verabreichung</p> <p>Dauer der Behandlung</p> | <p>Experimentelle Arme, randomisierte Patienten:</p> <p>Der experimentelle Arm besteht aus dem NOA-07-Schema mit Modifikationen (Reduktion der Vincristin-Dosisintensität auf 1,5 mg/m² jede zweite Woche (max. 2 mg; weniger als wöchentlich)), Reduktion der Chemotherapie-Dosis auf 6 Zyklen (weniger als 8 Zyklen).</p> <p>Da der Standardarm 33 Strahlentherapie-Tage und der experimentelle Arm 30 Strahlentherapie-Tage umfasst und in beiden Fällen ein 6-wöchiges (+/- 7 Tage) Intervall bis zum Beginn der Erhaltungstherapie folgt, führt dies zu einer etwas längeren Behandlungsdauer im Standardarm im Vergleich zum experimentellen Arm.</p> <p>Kriterien: Erwachsene und post-pubertäre SHH (p53wt) M0; Erwachsene WNT M0; Erwachsene Gruppe 4 M0.</p> <p><u>Strahlentherapie</u> Strahlentherapie der kranio-spinalen Achse mit 23,4 Gy in 13 Tagesfraktionen zu 1,8 Gy, gefolgt von einem zusätzlichen Boost auf den Tumorbereich mit 30,6 Gy in 17 Tagesfraktionen zu 1,8 Gy, was einer Gesamtdosis von 54,0 Gy in 30 Tagesfraktionen zu 1,8 Gy entspricht.</p> <p><u>Gleichzeitige Chemotherapie</u> Kriterien: Erwachsene und post-pubertäre SHH (p53wt) M0; Erwachsene WNT M0; Erwachsene Gruppe 4 M0. Vincristin 1,5 mg/m² (max. 2 mg) IV jede zweite Woche (Tage 1, 15 und 29 während der Strahlentherapie), 6-wöchige Pause</p> <p><u>Erhaltungstherapie</u> Kriterien: Erwachsene und post-pubertäre SHH (p53wt) M0; Erwachsene WNT M0; Erwachsene Gruppe 4 M0. Lomustin 75 mg/m² p.o. (oral) (Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus); Cisplatin 70 mg/m² IV (Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus); Vincristin 1,5 mg/m² (max. 2 mg) IV (Tag 1 und 15 eines 6-wöchigen Zyklus); bis zu 6 Zyklen.</p> <p><u>SMO-Hemmer</u> Kriterien: Erwachsene und post-pubertäre SHH (p53wt) M0 Sonidegib 200 mg/Tag (täglich), oral vom ersten Tag der Radiochemotherapie bis zum Ende der Erhaltungstherapie, ohne Unterbrechung</p> <p>Kriterien: Erwachsene SHH (p53wt) M1</p> <p><u>Strahlentherapie:</u> Strahlentherapie der kranio-spinalen Achse mit 35,2 Gy in 22 Tagesfraktionen von 1,6 Gy, gefolgt von einem zusätzlichen Boost der hinteren Schädelgrube/Tumorherd mit 19,8 Gy in 11 Tagesfraktionen</p> |

von 1,8 Gy, was eine Gesamtdosis von 55,0 Gy in 33 Tagesfraktionen von 1,6/1,8 Gy ergibt.

Gleichzeitige Chemotherapie

Kriterien: Erwachsene SHH (p53wt) M1

Vincristin 1,5 mg/m² (max. 2 mg) IV jede zweite Woche (Tage 1, 15 und 29 während der Strahlentherapie), 6-wöchige Pause

Erhaltungskemotherapie

Kriterien: Erwachsene SHH (p53wt) M1

Lomustin 75 mg/m² p.o. (oral) (Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus); Cisplatin 70 mg/m² IV (Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus); Vincristin 1,5 mg/m² (max. 2 mg) IV (Tag 1 und 15 eines 6-wöchigen Zyklus); bis zu 6 Zyklen.

SMO-Hemmer

Kriterien: Erwachsene SHH (p53wt) M1

Sonidegib 200 mg/Tag (täglich) oral, vom ersten Tag der Radiochemotherapie bis zum Ende der Erhaltungskemotherapie, ohne Unterbrechung.

Standardarme, randomisierte Patienten:

Alle Arme bestehen aus dem NOA-07-Schema mit Modifikationen (Reduktion der Vincristin-Dosisintensität auf 1,5 mg/m² jede zweite Woche (max. 2 mg; weniger als wöchentlich), Reduktion der Chemotherapie-Dosis auf 6 Zyklen, weniger als 8 Zyklen).

Da der Standardarm 33 Strahlentherapie-Tage und der experimentelle Arm 30 Strahlentherapie-Tage umfasst und in beiden Fällen ein 6-wöchiges (+/- 7 Tage) Intervall bis zum Beginn der Erhaltungskemotherapie folgt, führt dies zu einer etwas längeren Behandlungsdauer im Standardarm im Vergleich zum experimentellen Arm

Strahlentherapie

Kriterien: Erwachsene SHH (p53wt) M0-1; Erwachsene WNT M0; Erwachsene Gruppe 4 M0.

Strahlentherapie der kranio-spinalen Achse mit 35,2 Gy in 22 Tagesfraktionen von 1,6 Gy, gefolgt von einem zusätzlichen Boost der hinteren Schädelgrube (nur M1)/Tumorstelle mit 19,8 Gy in 11 Tagesfraktionen von 1,8 Gy, insgesamt also eine Gesamtdosis von 55,0 Gy in 33 Tagesfraktionen von 1,6/1,8 Gy.

Kriterien: Postpubertär < 18 Jahre SHH (p53wt) M0.

Strahlentherapie der kranio-spinalen Achse mit 23,4 Gy in 13 Tagesfraktionen zu 1,8 Gy, gefolgt von einem zusätzlichen Boost auf den Tumorbereich mit 30,6 Gy in 17 Tagesfraktionen zu 1,8 Gy, was einer Gesamtdosis von 54,0 Gy in 30 Tagesfraktionen zu 1,8 Gy entspricht.

Gleichzeitige Chemotherapie

Kriterien: Erwachsene SHH (p53wt) M0-1; Erwachsene WNT M0; Erwachsene Gruppe 4 M0; postpubertäre < 18 Jahre SHH (p53wt) M0.

Vincristin 1,5 mg/m² (max. 2 mg) IV jede zweite Woche (Tage 1, 15 und 29 während der Strahlentherapie), 6-wöchige Pause.

Erhaltungskemotherapie

Kriterien: Erwachsene SHH (p53wt) M0-1; Erwachsene WNT M0; Erwachsene Gruppe 4 M0; postpubertäre < 18 Jahre SHH (p53wt) M0.

Lomustin 75 mg/m² p.o. (oral) (Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus); Cisplatin 70 mg/m² IV (Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus); Vincristin 1,5

| | |
|---|---|
| | <p>mg/m² (max. 2 mg) IV (Tag 1 und 15 eines 6-wöchigen Zyklus); bis zu 6 Zyklen.</p> <p>Die Patienten werden in allen Gruppen bis zum Tod verfolgt. Die Behandlung wird bis zu 336 Tage pro Patient dauern. Die Patienten erhalten Strahlentherapie plus begleitende Chemotherapie und bis zu 6 Zyklen Erhaltungskemotherapie.</p> |
| <p>Behandlung nicht randomisierter Patienten</p> <p>Testprodukt, Dosis und Art der Verabreichung</p> <p>Dauer der Behandlung</p> | <p>Kriterien: Erwachsene WNT M1; Erwachsene Gruppe 4 M1.</p> <p><u>Strahlentherapie</u> Strahlentherapie der kranio-spinalen Achse mit 35,2 Gy in 22 Tagesfraktionen von 1,6 Gy, gefolgt von einem zusätzlichen Boost der hinteren Schädelgrube/Tumorherd mit 19,8 Gy in 11 Tagesfraktionen von 1,8 Gy, was einer Gesamtdosis von 55,0 Gy in 33 Tagesfraktionen von 1,6/1,8 Gy entspricht.</p> <p><u>Gleichzeitige Chemotherapie</u> Vincristin 1,5 mg/m² (max. 2 mg) IV jede zweite Woche (Tage 1, 15 und 29 während der Strahlentherapie), 6-wöchige Pause</p> <p><u>Erhaltungskemotherapie</u> Lomustin 75 mg/m² p.o. (oral) (Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus); Cisplatin 70 mg/m² IV (Tag 1 eines 6-wöchigen Zyklus); Vincristin 1,5 mg/m² (max. 2 mg) IV (Tag 1 und 15 eines 6-wöchigen Zyklus); bis zu 6 Zyklen.</p> |
| <p>Kriterien für die Bewertung</p> | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RAPNO, bewertet durch einen zentralen Gutachter einer personalisierten intensitätsmodulierten Therapie (experimenteller Arm; Sonidegib) bei SHH-aktivierten Patienten. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS durch zentrale Gutachter bei WNT- und Gruppe 4-Patienten. • PFS nach lokalem Prüfer in den 3 molekularen Untergruppen • OS • Häufigkeiten und Prozentsätze der schlimmsten unerwünschten Ereignisse (AEs) oder Laborereignisse; Grade gemäß CTCAE v.5 (mit neurologischen, Nieren-, auditiven, endokrinen und Strahlentherapie-assoziierten AEs von besonderem Interesse) • Von den Patienten berichtete Ergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL): EORTC QLQ-C30 + BN20, soziale Funktion als Skala von besonderem Interesse • Überlebenschancen (fünf Items aus dem EORTC QLQ-SURV111) • Neurokognitive Funktion (NCF): Hopkins Verbal Learning Test, Controlled Oral Word Association Trail Making Test Part A, Trail Making Test Part B, zerebellare kognitiv-affektive Skala/Schmahmann-Syndrom • Klinische endokrine Funktionsparameter: Adynamie, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Depression, Kältetoleranz, Muskelschwäche, Fettleibigkeit, Oligomenorrhoe, intermenstruelle Blutungen, sexuelle Dysfunktion, Abnahme der Libido, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Unfruchtbarkeit, Verstopfung, Polydipsie, Polyurie, Haarausfall, trockene Haut, Osteoporose, |

- Hautödeme, Gewichtsabnahme und Schilddrüsenfunktionsparameter: TSH, falls abnormal FT3 und FT4
- Häufigkeiten und Prozentsätze von Zweitmalignomen

Endpunkte der explorativen Analyse:

- Ansprechen, PFS, OS, Laborereignisse und unerwünschte Wirkungen, NCF zur Beschreibung in den Standardarmen der gepoolten Untergruppen.
- Ansprechen, EFS, PFS, OS, Laborereignisse und Nebenwirkungen zum retrospektiven Vergleich mit den Daten der PNET5-Studie.
- NCF, HRQoL und SURV für die Korrelation im Zeitverlauf.
- Laborereignisse und Nebenwirkungen, Erhaltungstherapie und Sonidegib-Verabreichung, HRQoL, SURV, neurokognitive Funktion, Überlebenszeit und endokrine / Fruchtbarkeitsfunktion zum Vergleich zwischen Protonen- und Photonen-basierter kranio-spinaler Strahlentherapie.
- Laborereignisse und Nebenwirkungen, Erhaltungstherapie und Sonidegib-Verabreichung, HRQoL, SURV, neurokognitive Funktion, Überlebenszeit und endokrine / Fruchtbarkeitsfunktion zum Vergleich zwischen 35,2 Gy und 23,4 Gy als Teil der kranio-spinalen Strahlentherapie.

Endpunkte der Fertilitätsunterstudie (in ausgewählten Zentren):

Fruchtbarkeitsparameter aus Fragebögen und Bewertungen bei der Diagnose, am Ende der Behandlung, 12, 36 und 60 Monate nach Ende der Behandlung, einschließlich medizinischer und psychologischer Parameter:

- Reproduktionspotenzial
- Inanspruchnahme und Nutzung der Onkofertilitätsbehandlung, Komplikationen bei der Fertilitätserhaltung und Hindernisse bei der Durchführung der Onkofertilitätsbehandlung bei Medulloblastom-Patienten
- Zeitpunkt und Ausmaß der reproduktiven Komplikationen bei Medulloblastom-Patienten
- Selbstbericht über kurzfristige medizinische, psychologische und praktische Fertilitätsprobleme.

Endpunkte der translationalen Forschung:

- MRT-Parameter (3D-T1, 3D-FLAIR, T2, axiales DWI, DSC-Perfusion) in der Versuchs- und Standardgruppe
- Parameter der voxelbasierten Strahlentherapieplanung im Versuchs- und Standardarm
- Subklassifizierung von Medulloblastomen mit einem integrierten Ansatz auf der Grundlage von Methylierungsprofilen
- Molekulare Merkmale (EPIC, NGS) aus Tumorgewebe, Blut und Liquor (Rückenmarksflüssigkeit)
- Profile der Kopienzahlvariation
- Radiogenomische Klassifikatoren für Medulloblastom-Genotypen aus der präoperativen MRT
- Molekulare Merkmale innerhalb des SHH-Subtyps, die die Reaktionsmuster erklären können

| | |
|---------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Zellfreie zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) aus Liquor cerebrospinalis (CSF) für die molekulare Subgruppenbildung mittels Next Generation Sequencing (NGS) • ctDNA aus Liquor zur Analyse der minimalen Resterkrankung bei Patienten mit SHH-aktivierten Tumoren (NGS) • Neue molekulare Targets, Signalweg-Modifikatoren und Resistenzmechanismen bei Patienten mit SHH-aktivierten Tumoren mittels MRI, Methylierungsanalyse (EPIC) und NGS • Biomarker aus dem Tumorgewebe des SHH-Subtyps, die frühe Nebenwirkungen erklären könnten • |
| Translationale Forschung | <p>Überprüfung der zentralen Neuropathologie, Untergruppierung und Zielerkennung. Sondierende Analyse von Biomarkern und seriellen Flüssigbiopsien. Bildgebungs- und strahlentherapiebezogene Biomarker.</p> |