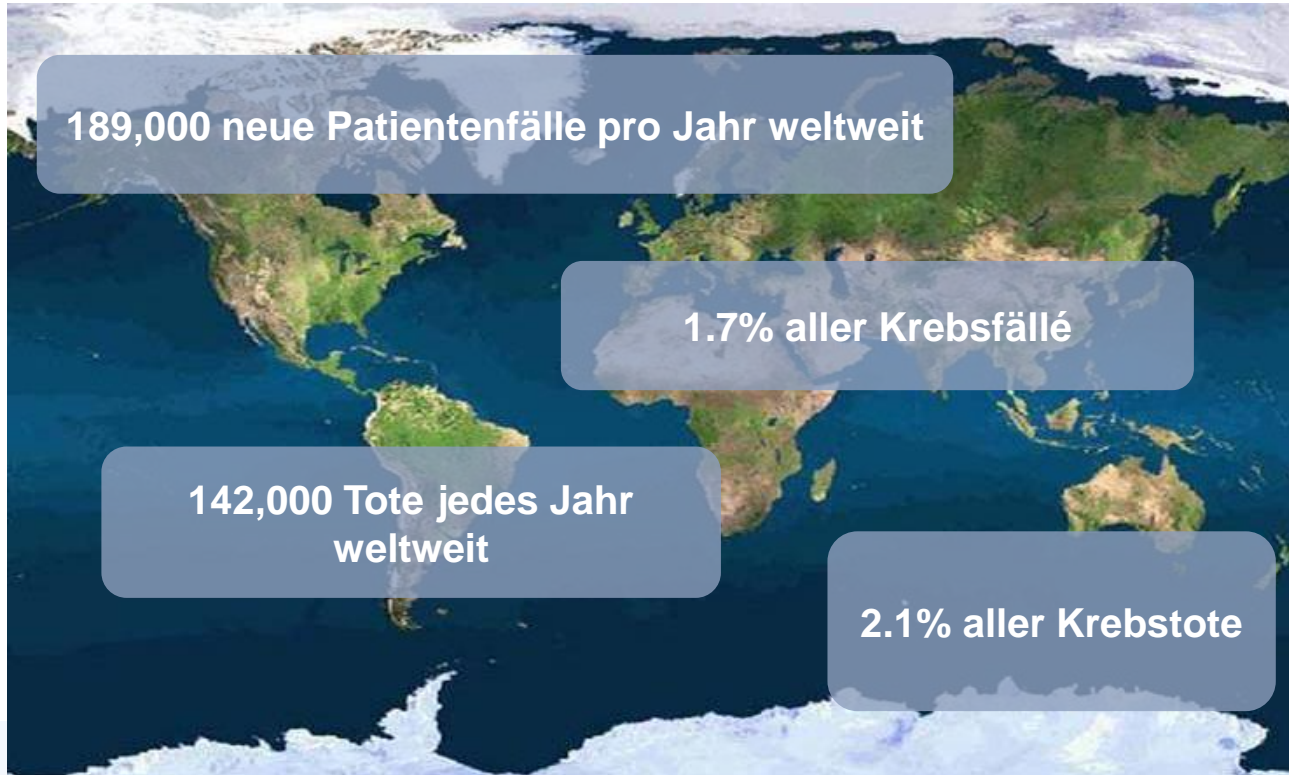


Klinische Studien zu Hirntumoren

Antje Wick

Neurologische Klinik Heidelberg & Deutsches Krebsforschungszentrum

Epidemiologie von Hirntumoren



Belastungen durch Hirntumoren

❑ Psychische, kognitive und Verhaltensstörungen

Neurologische und kognitive Veränderungen

Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen

Epileptische Anfälle

Unspezifische Symptome erhöhten Hirndrucks wie Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit und Erbrechen

❑ Einschränkung der Lebensqualität durch Erkrankung und möglicherweise auch durch die Therapie; insbesondere deshalb, weil häufig keine Heilungschancen angeboten werden können

Symptome durch Hirntumoren

- Fokal-neurologische Defizite
 - Lähmungen und Sensibilitätsstörungen
- Epileptische Anfälle
 - fokal, komplex-partiell oder sekundär generalisiert
- Organisches Psychosyndrom
 - Verlangsamung, reduzierte Kritikfähigkeit, Aggressivität, Konzentrationsstörungen
- Unspezifische Hirndrucksymptome
 - Kopfschmerzen, Übelkeit/Erbrechen

Symptome durch Hirntumoren

Stirnlappen

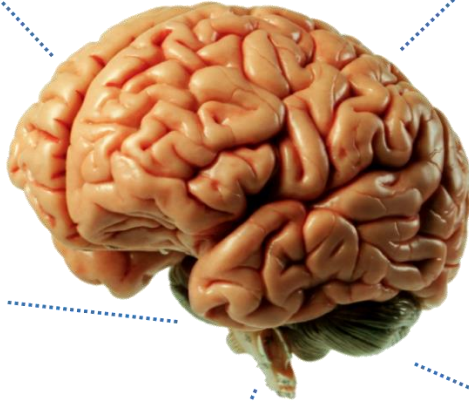
Changes in personality and intellect. Uncoordinated walking or weakness of one side of the body. Loss of smell, occasional speech difficulties.

Schläfenlappen

Fits, fear, intense familiarity, strange smells or blackouts. Speech difficulties and memory problems.

Hirnstamm

Unsteadiness and an uncoordinated walk. Facial weakness, a one-sided smile or drooping eyelid. Double vision. difficulty in speaking and swallowing.



Scheitellappen

Speech and understanding, writing, reading, calculations, numbness or weakness on one side of the body

Hinterhauptlappen

Loss of vision on one side

Kleinhirn

Lack of coordination (walking and speech), unsteadiness, flickering involuntary movement of the eyes. Vomiting and neck stiffness.

Anfälle

- Häufigkeit von Anfällen bei Diagnosestellung 20-40% (im Verlauf **50%**)
- Assoziation zum Tumortyp (Oligodendrogliom ~75%, differenzierte Tumoren>undiff. Tumoren (66%), Metastasen 30%, Primäre ZNS Lymphome 15%)
- Erstmalig auftretender epileptischer Anfall im Erwachsenenalter

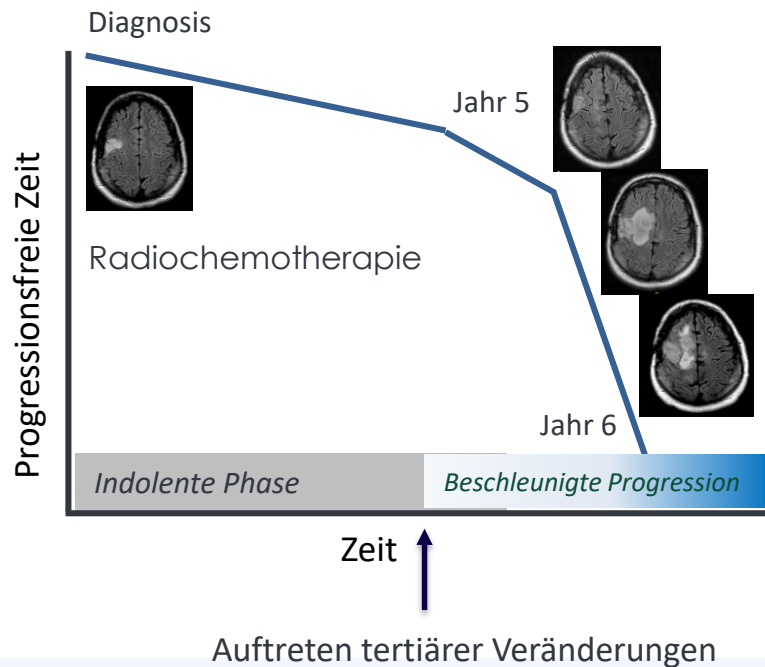
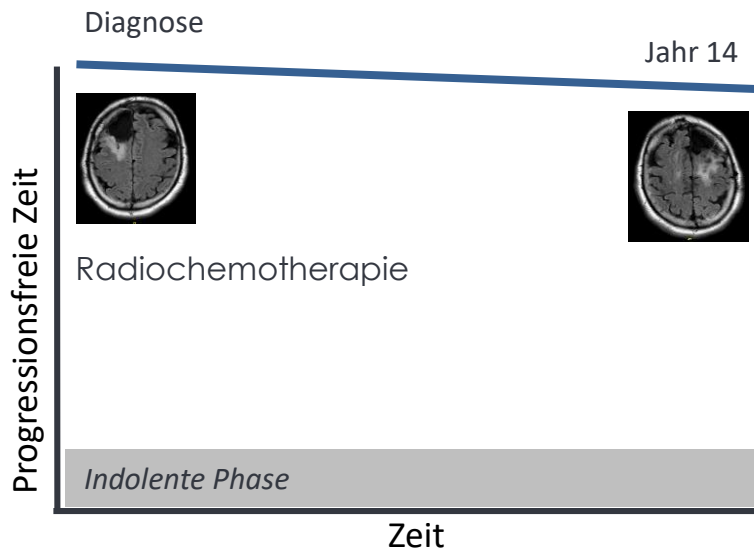
Kopfschmerzen

- Betreffen ca. 50% der Pat. mit primären oder metastatischen Hirntumoren
- Schmerzmaximum morgens
- Neu auftretende Kopfschmerzen bei bisher beschwerdefreien Personen
- Änderung des Kopfschmerzcharakters bei Patienten mit chronischen Kopfschmerzen

Klinische Studien zu Hirntumoren-Vorteile

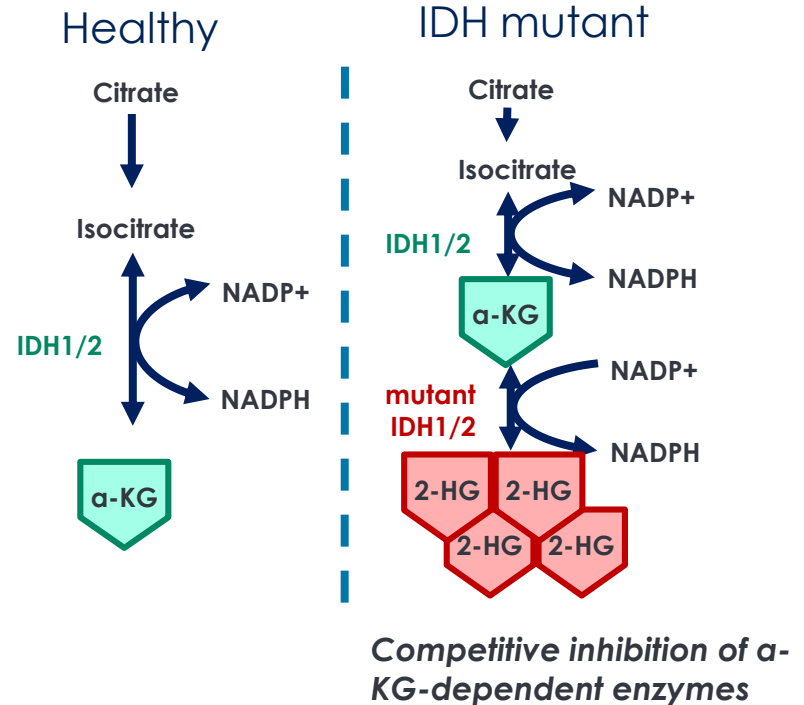
- Zugang zu neuen Behandlungen oder Therapien, die möglicherweise effektiver sind als bestehende
- die Teilnehmer werden engmaschig überwacht, was bedeutet, dass sie regelmäßig medizinisch betreut werden.
- wertvollen Beitrag zum Fortschritt der Medizin

Management diffuser Grad 2 *mIDH1/2* Gliome: indolente und beschleunigte Phase der Erkrankung



Biologische Bedeutung der IDH Mutation

- IDH1/2 eine wichtige Mutation, die in allen Tumorzellen vorkommt
- Die Mutation findet man nicht in gesunden Körperzellen
- Durch die Mutation kommt es zu Prozessen im Tumor, die im Verlauf das Tumorstadium beschleunigen



Investigating VorasiDenIb in GliOma (NCT04164901)

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 12 Jahre
- IDH1/2-mutierte Grad 2 Gliome
- Bisher nur operiert
- Keine Notwendigkeit zur sofortigen Chemotherapie und Bestrahlung

1:1
Doppelt blind,
randomisiert
(N=331)

Stratifiziert
nach
1p19q Status
und
TumorgroÙe



Vorasidenib
40 mg (N=168)

Tabletten,
einmal
täglich

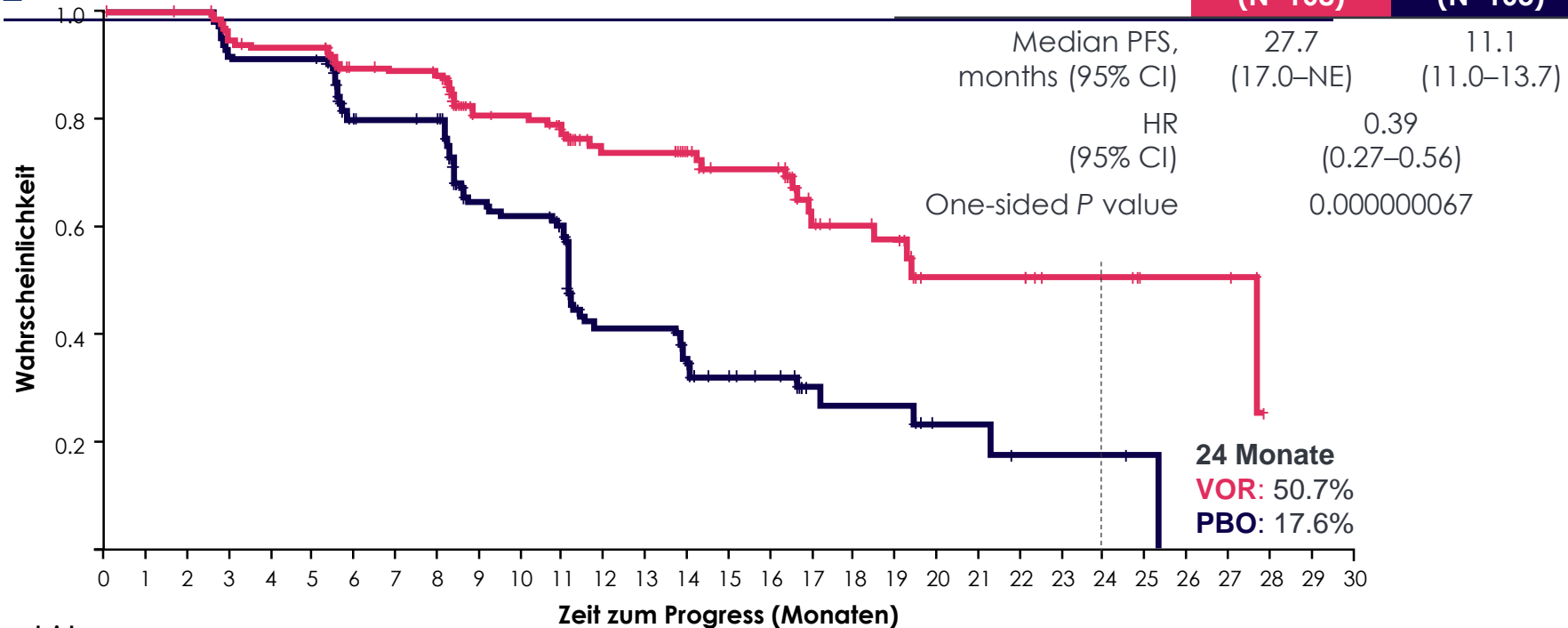
Bis zum Progress



Placebo
(N=163)

*Centrally confirmed using an investigational clinical trial assay, based on the Oncomine Dx Target Test and developed in partnership with Thermo Fisher Scientific Inc.

Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Progress



No. at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
PBO	163	162	161	146	145	145	117	116	114	73	70	65	38	38	29	21	19	9	8	8	4	4	2	2	2	1	0					
VOR	168	166	166	157	154	154	133	131	129	93	91	81	63	63	52	45	45	25	22	20	11	11	11	7	7	4	4	4	0			

+ Censored

P value is from 1-sided stratified log-rank test

Sicherheit: sehr gut verträglich

Vorasidenib
N=167)

Placebo
(N=163)

Nebenwirkungen:

Lediglich Erhöhung der **Leberwerte** wurde vermehrt gefunden in der Gruppe der mit Vorasidenib behandelten Patienten

Zusammenfassung

- Patienten hatten eine **hohe Lebensqualität** zu Beginn der Behandlung, die durch die Therapie nicht gemindert wurde.
- Insbesondere gab es auch nach Therapie **keine Einschränkung der Konzentration** oder des Gedächtnisses
- **Es gab einen großen klinischen Nutzen in der mit Vorasidenib behandelten Gruppe**

Vorasidenib kann im Rahmen eines Compassionate Use Programms an für Hirntumor-Therapie spezialisierten Zentren gegeben werden.

Aktuelle Studie mit Vorasidenib S095032-211

Patienten mit
mit IDH mutiertem Astrozytom Grad 4

Patienten müssen die Strahlentherapie mit gleichzeitiger
Temozolomid Chemotherapie abgeschlossen haben
und außer einer Operation keine weitere Behandlung für ihre
Krankheit erhalten haben.

Aktuelle Studie mit Vorasidenib S095032-211

Die Teilnehmer erhalten Vorasidenib in Kombination mit Temozolomid für 6 bis 12 Zyklen.

Die Teilnehmer können Vorasidenib nach dem Absetzen von Temozolomid fortsetzen.

Primärer Endpunkt:
Progressionsfreies Überleben nach 12 Monaten

PerSurge-NOA-30

Klinische und translationale,
Placebo kontrollierte Studie zur
perioperativen **Perampanel** Behandlung
von Patienten mit progressivem Glioblastom

Wissenschaftlicher Hintergrund

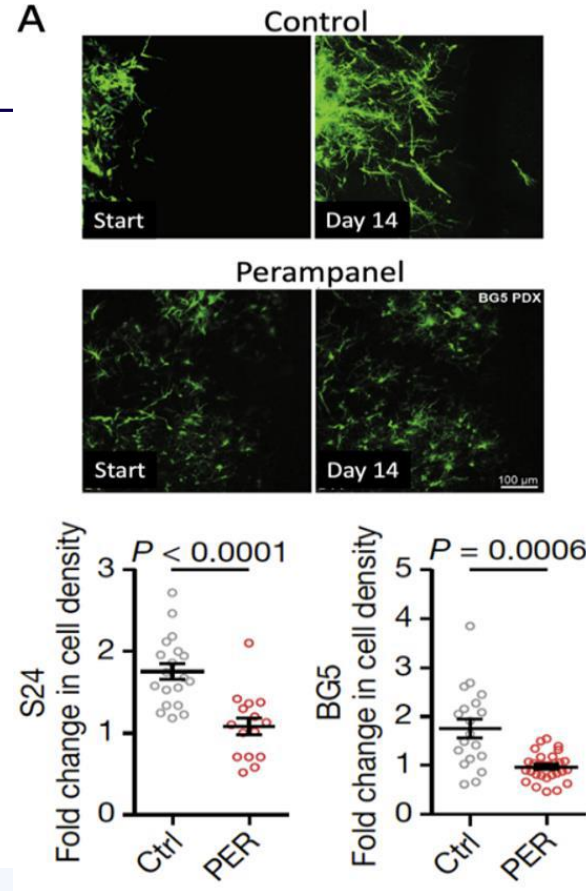
Funktionale Verbindungen (Synapsen) zwischen Neuronen und Glioblastomzellen können die Tumorinvasion und das Tumorwachstum stimulieren

Die Hemmung der Neuronen-Glioblastom-Synapsen durch spezifische Medikamente (**Perampanel**) könnte das Netzwerk der Tumorzellen (Konnektivität) nachhaltig verändern und dadurch das Tumorwachstum sowie das lokale Wiederauftreten des Tumors unterdrücken

Perampanel ist ein Medikament, was ursprünglich als Mittel gegen Epilepsie zugelassen ist

Wissenschaftlicher Hintergrund

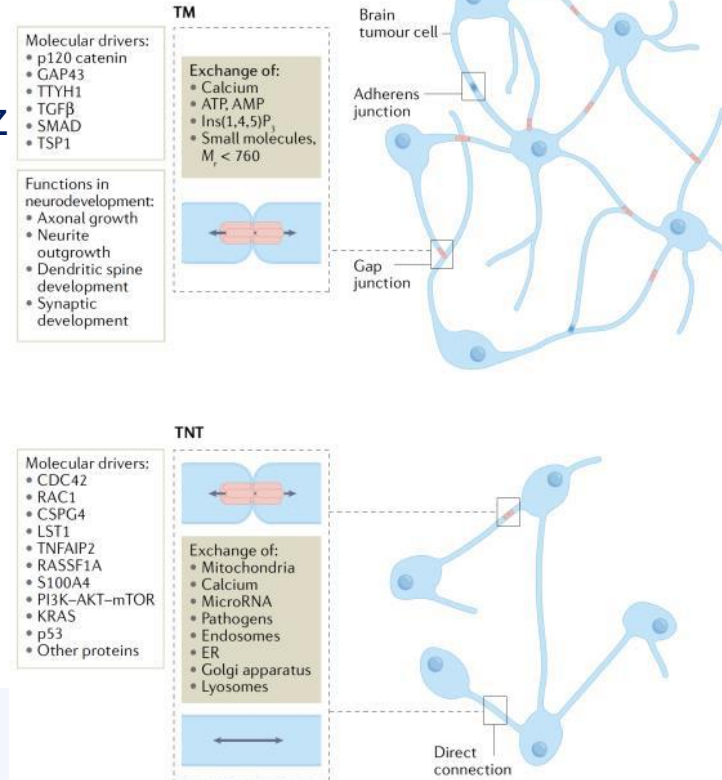
Anti-Tumoreffekte von AMPAR Inhibitor-Perampanel im Mausmodell



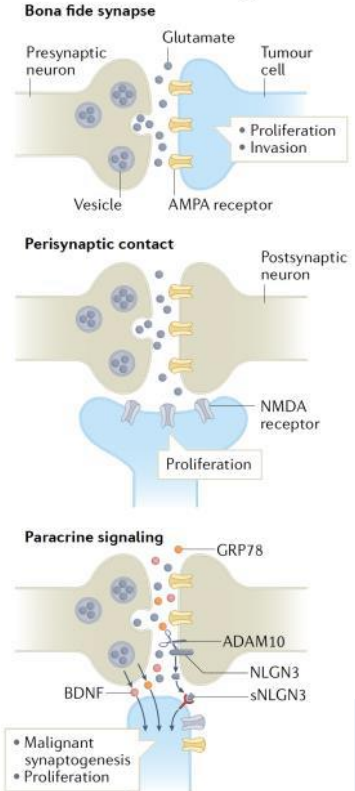
Wissenschaftlicher Hintergrund

Hemmung der Neuron Tumor Verbindung als neuer Therapieansatz gegen Hirntumore

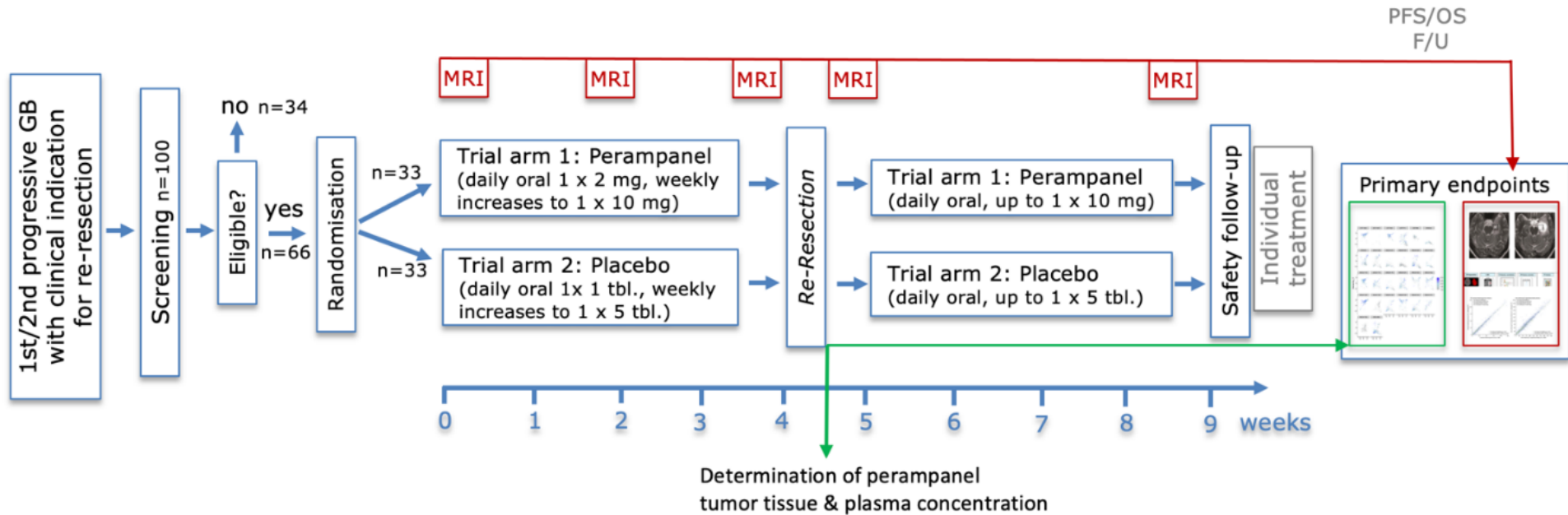
a Tumour-tumour connectivity



b Tumour-neuron connectivity



Studienablauf



Studie soll beweisen:

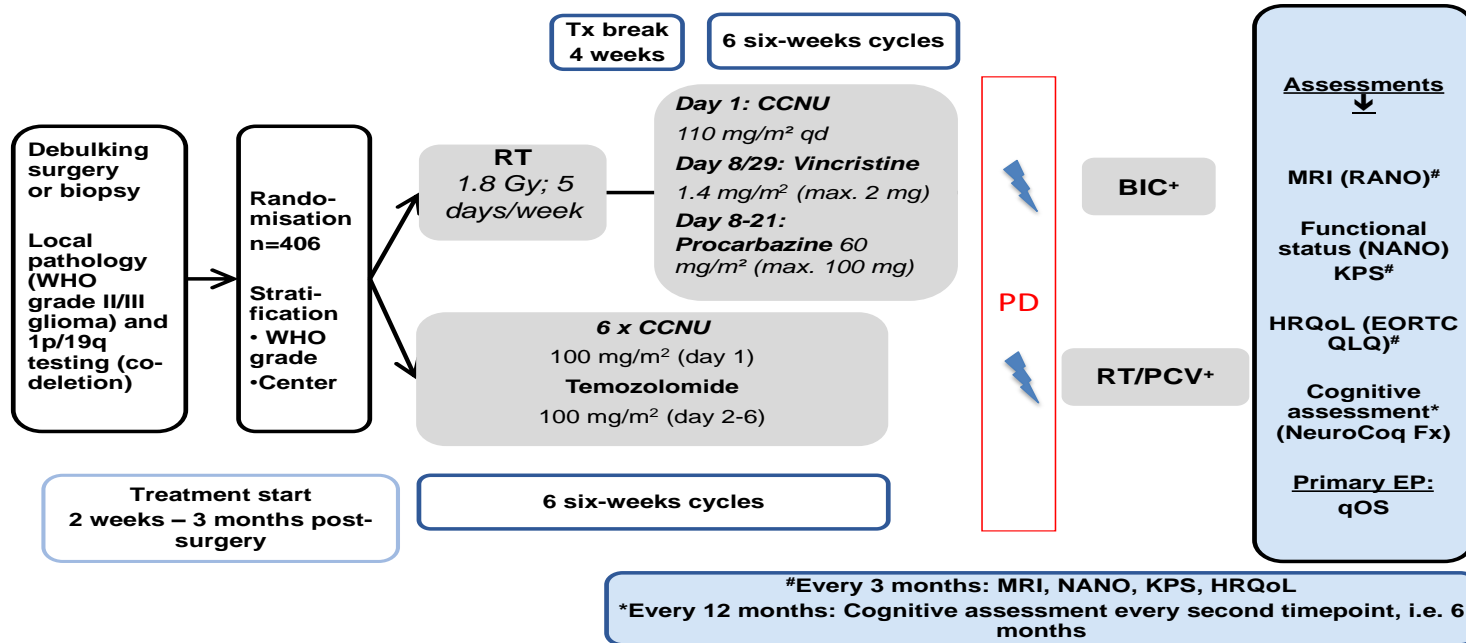
Nachweis der Wirksamkeit einer ca. 30-tägigen Therapie mit Perampanel vs. Placebo vor Tumorentfernung bewertet anhand

- a) **Verringerung der Vernetzung (Laboruntersuchungen)**
- a) Bremsen des **Tumorwachstums** in der Bildgebung

IMPROVE-CODEL (NOA-18)

Verbesserung der **Lebensqualität** bei Patienten mit
neu diagnostiziertem Gliom Grad II oder III
mit **Co-Deletion von 1p/19q**

IMPROVE-CODEL (NOA-18)



IMPROVE-CODEL (NOA-18)

Hintergrund & Ziel

- Mit Blick auf das jüngere Alter dieser Patientengruppe und die relevanten Risiken neurokognitiver, funktioneller und die **Lebensqualität** beeinträchtigender Ereignisse mit einer aggressiven Radiochemotherapie bei einem im Gehirn lokalisierten Tumor wird die Optimierung dieser Therapie weltweit als eine große Herausforderung angesehen.
- Daher verfolgt diese Studie das Ziel der Verbesserung der Lebensqualität bei gleichem Gesamtüberlebens durch eine **Verzögerung der Strahlentherapie** und durch Einsatz einer wirksamen Radiochemotherapie bei der Progression nach initialer strahlenfreier Chemotherapie.
- Diese Konzeption erlaubt eine effektive Progressionstherapie und eine Verzögerung möglicherweise relevanter unerwünschter Effekte.

Danke

Danke allen Mitarbeitern des Neuroonkologie-Programms in Heidelberg und den Arbeitsgruppen weltweit!

Danke an alle **Patienten**, die die Forschung unterstützen!

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

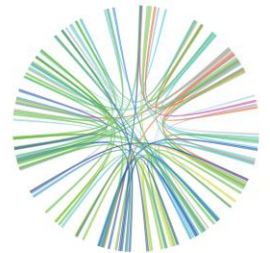
antje.wick@med.uni-heidelberg.de

HeiCINN §91b Building

Dietmar Hopp
Stiftung
Europ. Center for
Neurooncology



SFB
1389



UNDERSTANDING AND TARGETING
RESISTANCE IN GLIOBLASTOMA