

Verbale GDL NB riunione straordinaria

Milano 12 maggio 2017 ore 10.30 – 15.30

Partecipanti: Luksch-Di Cataldo-Garaventa-Sorrentino-Miglionico-Petracca Ciavarella-De Leonardis-Tondo-D'Ippolito-Podda-Castellano-Prete-Ramusin-Zanazzo-Pota-Bianchi-De Bernardi-Tolva-Nonnis-Bonetti.

Coordinatore GDL : Illustra le motivazioni per cui è stata indetta una riunione straordinaria del GDL-NB, nello specifico l'imminente chiusura (31 maggio 17) dell'arruolamento del primo studio europeo per il NB alto rischio (NB AR01) necessita un'analisi sia pur parziale dei risultati ottenuti e impone la definizione di raccomandazioni terapeutiche per il trattamento dei casi che saranno diagnosticati a partire dal primo giugno, in attesa che si definisca un nuovo protocollo, la cui attivazione non è però prevista prima dell'autunno 2018. Da una recente analisi condotta dal centro di coordinamento di Genova si è evinto che la qualità dei dati italiani relativi allo studio alto rischio, anche se migliorata negli ultimi mesi, persiste deficitaria in alcuni centri che nell'occasione sono stati invitati alla riunione per discutere del problema e valutare se e come è possibile da parte del centro di coordinamento fornire un utile supporto a riguardo.

Il Dr. **R. Luksch** e il Dr. **A. Garaventa** relazionano in merito ai dati generali del protocollo con particolare attenzione alla fase R3 dai cui risultati dipenderà lo schema di induzione del nuovo protocollo.

In sintesi lo studio NB AR01 ha reclutato più di 3000 casi, l'Italia ha contribuito per circa il 18% della casistica totale risultando uno dei 4 major players in Europa. Stante i dati disponibili non vi è stato un significativo beneficio in termini di OS per il NB stadio 4 alto rischio (vero) ovvero bambini con età alla diagnosi > 18 mesi mentre nelle forme localizzate con biologia sfavorevole (MYCN +) e nei bambini con stadio 4 di età inferiore ai 18 mesi e MYCN amplificato - il protocollo ha consentito una maggiore possibilità di cura migliorando complessivamente l'outcome finale.

La fase R3 (COJEC vs N7) risulta carente di circa il 25% delle informazioni richieste (in Italia circa 20%), il dato è molto preoccupante perché la scelta di uno dei regimi di induzione del nuovo studio dipenderà dal winner della R3. Il Dr. A. Garaventa, PI di questa fase, esorta tutto il gruppo italiano a compiere uno sforzo in tempi rapidi per fornire i dati mancanti dei casi arruolati.

L'assemblea, pur unanime sulla necessità di migliorare la qualità dei dati, segnala come la quantità degli items da compilare richiesta dallo studio sia particolarmente numerosa e dispersiva e inoltre la carenza di data manager dedicati rende questa operazione ancora più complessa e temporalmente lunga.

Su proposta del coordinatore, approvata dall'assemblea, verrà fornito dall'ufficio NB un dataset minimo per snellire le informazioni e velocizzare l'acquisizione dei dati mancanti almeno per quel che riguarda la fase R3 in questo momento prioritaria. E' chiaramente auspicabile che non ci si limiti solo alla fase di induzione ma che possano essere forniti in tempi relativamente brevi anche tutti i dati carenti relativi alle altre fasi dello studio (es. consolidamento – chirurgia – RT- immunoterapia).

Attualmente i dati disponibili non dimostrerebbero una particolare differenza di efficacia tra i regimi COJEC e N7 a fronte invece di una maggior tossicità registrata nel braccio N7.

Per quanto attiene alla fase immunoterapica viene ricordato come il random R2 è stato a suo tempo chiuso per importante tossicità nel braccio con IL2. Lo schema terapeutico successivamente validato sarà garantito fino al giorno di chiusura dell'arruolamento per ogni nuovo paziente diagnosticato. Per quanto riguarda poi

la possibilità di utilizzare in futuro l'anticorpo anti GD2 (nel frattempo commercializzato con indicazione per l'uso nel NB alto rischio) al momento la situazione non è ancora chiara in quanto il farmaco andrà acquistato con un onere economico al momento stimabile in circa 200.000 euro per caso difficilmente sostenibile dal SSN stante l'attuale normativa.

Il Dr A.Garaventa notifica al gruppo di aver avviato le pratiche affinché il farmaco possa essere inserito nella legge 648 .Lo stesso fornirà al GDL-NB aggiornamenti in merito alla sviluppo della vicenda.

Nella seconda parte della riunione viene presentata la "flow chart" del nuovo studio NB AR02 (già presentata nel corso delle ultime Giornate di Riccione e dello Spring meeting SIOOPEN di GE).

La novità principale consisterà nel portare l'anticorpo anti GD2 in induzione associato alla chemioterapia previo studio pilota di fattibilità che sarà condotto dal gruppo tedesco con il loro protocollo e da alcuni centri SIOOPEN in Europa con il winner COJEC/N7. Lo studio prevederà inoltre un random tra uno o due regimi trapiantologici (TT+BUMEL vs BUMEL), la possibilità di incrementare la dose di RT in presenza di residui tumorali (ancora da definire nel dettaglio), di sottoporre il bambino a chirurgia prima delle alte dosi anche se questo dovesse comportare il rischio di una nefrectomia. Nella fase di mantenimento viene riproposto l'uso dell'anti GD2 (anche questa fase è da definire nel dettaglio).

Ai casi non responsivi alla terapia di induzione sarà proposto lo studio VERITAS che avrà in Italia P.I. il Dr. R. Luksch e sarà sponsorizzato (il costo gestionale dello studio è stimato in circa 375.000 euro) da onlus che collaborano direttamente con INT di Milano

Il nuovo protocollo realisticamente non potrà essere attivato prima dell'autunno 2018, pertanto è da stimare un periodo piuttosto lungo "ad interim" per il quale sarà necessario fornire raccomandazioni terapeutiche (che non necessitano di approvazione da parte del CE) con le quali trattare i casi diagnosticati a partire dal primo giugno 2017.

Il Dr **A.Prete** del centro di Bologna auspica che il nuovo studio possa avere una durata più breve e che venga abbandonata la politica degli emendamenti "in itinere" che spesso prolunga oltre il limite ragionevole protocolli terapeutici forse anche obsoleti.

I presenti alla riunione dopo ampia e aperta discussione concordano la strategia di privilegiare nella fase "ad interim" lo schema terapeutico che alla luce delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili e validate rappresenti quanto di meglio possa essere offerto per il trattamento di un bambino affetto da NB alto rischio. In particolare per la fase di mantenimento l'assenza di dati e chiarezza sulla disponibilità del GD2, la sua tossicità e in attesa delle informazioni sul protocollo HR01e LTI portano per il momento a consigliare l'uso del solo cisretinoico lasciando ai centri la libertà di immunoterapie in associazione allo stesso.

In sintesi:

FASE di INDUZIONE : regime COJEC +/- TVD (due o più cicli fino ad ottenimento di massima risposta)

FASE di CONSOLIDAMENTO : schema BU-MEL

FASE di MANTENIMENTO : acido retinoico x 6 cicli

CHIRURGIA : il rischio di nefrectomia non è più criterio per posticiparla dopo alte dosi

RADIOTERAPIA: valgono le indicazioni del precedente protocollo con possibilità di boostare fino a 30 Gy in caso di residuo tumorale e/o per tumori con biologia sfavorevole.

Per i casi non responsivi alla terapia di induzione dovrà essere proposto il protocollo VERITAS se attivo.

Per quanto riguarda gli attuali studi biologici e lo studio della MRM, l'invio dei campioni per la centralizzazione del materiale biologico e la tempistica delle valutazioni di malattia valgono i criteri del precedente protocollo.

Si concorda inoltre di modificare l'attuale lettera informativa per i genitori ed il CI stante la chiusura dello studio. Ciascun centro provvederà per proprio conto al consenso informato su apposito modello istituzionale.

Il gruppo di coordinamento NB farà comunque circolare a mezzo mail una proposta informativa a tale riguardo.

La riunione viene conclusa alle ore 15.30

Genova 29 maggio 2017

Verbalizzante : Massimo Conte. Coordinatore Gruppo Italiano NB