



Telephone conference

9/3/2023

Ore 15.30-17.00

Report preparato da Nicoletta Bertorello

Partecipanti in ordine alfabetico: Loredana Amoroso (LA), Luca Bergamaschi (LB), Nicoletta Bertorello (NB), Michela Casanova (MC), Daniela di Carlo (DdC), Veronica Leoni (VL), Virginia Livellara (VLi), Federico Micolini (FM), Enrico Opocher (EO), Alberto Romano (AR), Antonio Ruggiero (AR), Giovanna Sironi (GS), Silvia Sorbara (SS)

Assenti in ordine alfabetico: Maria Giuseppina Cefalo (MGC), Luca Lo Nigro (LLN), Carmelo Rizzari (CR).

Ospite: Elisabetta Schiavello (ES)

1) MC presenta i giovani membri del GdL allargato che sono stati invitati oggi: Alberto Romano (Policlinico Gemelli, Roma), Giovanna Sironi (INT, Milano), Virginia Livellara (Ospedale Gaslini, Genova)

2) MC esplicita la richiesta di ricevere la fotografia di ogni membro del GdL da presentare alle giornate AIEOP

3) MC, che ha partecipato al meeting Accelerate tenutosi a Bruxelles il 09 e 10 febbraio 2023, ne riporta i contenuti principali: la grande attenzione alla raccolta e analisi dei dati "real world", compreso il protocollo SACHA; lo sforzo che si sta compiendo nel rendere sempre più reale e concreta la focalità sullo sviluppo dei farmaci sulla base del loro meccanismo d'azione; l'attenzione cruciale per gli aspetti regolatori che stanno cambiando; la necessità di attuare una collaborazione sinergica continua e sempre più intensa tra industria e gruppi cooperativi, società scientifiche, reti cliniche, agenzie regolatorie, organizzazioni di pazienti e genitori per fare in modo che le molecole più efficaci e con un più forte razionale scientifico siano utilizzate in protocolli di ricerca fin da subito anche per i bambini e i giovani adulti; l'importanza di implementare i Paediatric Patient-Reported Outcomes (PRO-CTCAE) che consentono di avviare un vero e proprio processo di empowerment dei pazienti.

4) MC aveva in precedenza condiviso con i componenti del GdL l'ultima versione del progetto *off label* proposto da Valeria Ceolin (VC) di Torino, una raccolta retrospettiva che si focalizza sulla target therapy; MC sottolinea che alcuni componenti hanno già inviato i loro commenti e che rimane in attesa delle osservazioni dei restanti colleghi appartenenti al GdL per ottenere un documento finale condiviso da tutti da presentare al CD AIEOP tramite la Dott.ssa Colombatti. Si ribadisce in sede di GdL: l'importanza di produrre consensi informati da presentare al CE insieme al progetto stesso; che

sarebbe opportuno avere almeno 1 collega di riferimento per ogni Centro coinvolto; che è necessario definire l'età dei pazienti da includere (< 18 o <25 anni) ed esplicitare chiaramente il fatto che, tra le terapie considerate, è compresa l'immunoterapia; che le CRF saranno redatte in formato word in quanto di più facile compilazione; che è opportuno stabilire la *policy* inerente le pubblicazioni.

I Dott. LB, VLi, DdC, FM, e VL esplicitano la loro volontà e disponibilità ad essere particolarmente coinvolti in questo progetto dando supporto alla dott. VC.

4) Aggiornamento SACHA Protocol

NB, dopo aver brevemente riepilogato l'essenza del progetto, aggiorna i componenti del gruppo in merito ad alcuni punti fondamentali:

- il 02 marzo 2023 il Gustave Roussy (GR) ha tenuto una call conference dimostrativa per i Centri Coordinatori Nazionali inerente il funzionamento delle CRF elettroniche
- per quel che concerne la bozza di contratto, la soluzione proposta e condivisa da GR e Città della Salute e della Scienza (CSS) è quella di creare un Registro Nazionale Italiano SACHA, con un protocollo adattato alla normativa italiana, che si svolge nell'ambito del Progetto Internazionale SACHA il cui master Protocol rimane lo stesso per tutti i Centri Coordinatori Nazionali;
- è in atto la trattativa tra il GR e il *legal team* di CSS di Torino che sostiene la necessità di specificare che CSS, così come ogni Centro coordinatore nazionale, è titolare autonomo dei dati.

5) A questo punto la dott ES presenta il Protocollo "A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of Relatlimab Plus Nivolumab in Pediatric and Young Adult Participants with Recurrent or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma".

Relatlimab, tramite il suo legame con il recettore LAG-3 presente sui linfociti T, inibisce la funzione regolatoria negativa della via di segnalazione LAG-3 mediata, attivando così i linfociti stessi contro le cellule neoplastiche. Relatlimab migliora la risposta immunitaria antitumorale e la sua combinazione con altri agenti immunoterapici determina una maggiore attivazione dei linfociti T.

Dal 2022 tale molecola è utilizzata nel trattamento di prima linea del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con espressione tumorale del PD-L1 < 1%.

Lo studio di profiling molecolare di 22 campioni tissutali di cHL tramite la tecnica dell'RNAseq ha dimostrato un'elevata espressione di LAG-3 sui linfociti Treg; uno studio COG ha rilevato la positività per LAG-3 nel 63% dei campioni tissutali di pazienti con LH e una correlazione tra l'espressione di LAG-3/PD-L1 e l'outcome dei pazienti stessi; inoltre ricerche effettuate presso l'istituto Gustave Roussy e il Children's Hospital di Philadelphia hanno evidenziato elevati livelli di LAG-3 mRNA in alcuni sottotipi di NHL ed espressione della proteina LAG-3 negli infiltrati peritumorali con la tecnica microarray. Nel loro complesso, questi dati supportano l'uso dell'associazione di relatlimab con nivolumab (anti-PD-1) che si traduce in un'azione più efficace delle cellule T contro le cellule maligne e che è prevista da questo studio di Fase 1/2.

I principali criteri di inclusione sono:

- età < 18 anni (parte A) e ≤ 30 anni (parte B).
- cHL ricorrente/refrattario (R/R) ad alto rischio (coorte 1) e NHL R/R ad alto rischio (coorte 2)
- malattia misurabile

-conferma istologica di cHL R/R ad alto rischio, dopo mancata risposta o fallimento della terapia di prima linea, prima di chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

- conferma istologica di NHL R/R (stadio III/IV), compresi DLBCL, ALCL e PBML, dopo fallimento o mancata risposta alla terapia di prima linea

E' in corso un emendamento per l'inclusione di pazienti che sono ricaduti dopo linee oltre la prima (escluso il TCSE) o che hanno ricevuto terapie dirette contro il CD30.

- invio ad un laboratorio centralizzato di un blocco di tessuto tumorale in paraffina (preferibile) o di 20 vetrini di tessuto tumorale derivante da biopsia (*core, punch, escissionale*) o da campioni prelevati durante l'intervento chirurgico; tale materiale deve essere ottenuto durante il periodo di screening o entro 3 mesi dall'arruolamento, prima dell'assegnazione del trattamento, senza che nessuna terapia antitumorale sistemica sia stata eseguita tra l'arruolamento stesso e il prelievo.

- PET positiva con malattia misurabile (da centralizzare al vendor Clario)

Tra i criteri di esclusione si segnalano:

- HL a predominanza linfocitaria, linfoma di Burkitt (BL), linfoma linfoblastico, linfoma a cellule T periferiche (PTCL), linfoma/leucemia a cellule NK/T e linfoma primario del SNC (cervello o midollo spinale)

- storia di miocardite indipendentemente dall'eziologia

- pregresso trapianto autologo o allogenico

Il disegno dello studio prevede:

PARTE A (dose finding - 12 soggetti solo pediatrici, 6 per gruppo di età/peso)- iniziata a luglio 2022, termine previsto 30 agosto 2023

Pazienti di età ≥ 12 anni e con un peso ≥ 40 kg

Relatlimab 160 mg e nivolumab 480 mg EV ogni 4 settimane; se la dose iniziale risulta non tollerabile, verrà somministrata una dose ridotta di relatlimab 80 mg e nivolumab 480 mg EV ogni 4 settimane

Pazienti ≥ 12 anni e con un peso < 40 kg e pazienti < 12 anni:

Relatlimab 2 mg/kg (max 160 mg) e nivolumab 6 mg/kg (max 480 mg) ogni 4 settimane; se la dose iniziale risulta non tollerabile, verrà somministrata una dose ridotta di relatlimab 1 mg/kg (max 80 mg) e nivolumab 6 mg/kg (max 480 mg) ogni 4 settimane.

I due farmaci vengono infusi e.v. nella stessa sacca in 30 minuti

PARTE B (cohort expansion - l'arruolamento in entrambi i gruppi di età/peso inizierà solo dopo la comunicazione da parte del team di studio al termine della valutazione del periodo DLT)

Verrà utilizzata la dose raccomandata per la fase 2 (RP2D) nella coorte 1 (LH R/R ad alto rischio) e nella coorte 2 (LNH R/R)

Il profilo di tossicità prevede principalmente: aumento della lipasi, epatite autoimmune, insufficienza surrenalica, enterocolite immuno-mediata, polmonite, artrite, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, pancreatite, miocardite, polmonite e fibrosi polmonare.

Il trattamento viene somministrato fino a progressione, tossicità inaccettabile o fino ad un massimo di 24 mesi nell'ottica di utilizzare questa combinazione di farmaci come bridge al trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche.

6) La dott VL presenta ora una relazione dal titolo “inibitori di FLT3 in oncoematologia pediatrica”.

Il gene FLT3 codifica per un recettore di classe III, una tirosina chinasi che regola la proliferazione e la differenziazione delle cellule ematopoietiche. FLT3 è sovraespresso nella maggior parte dei casi di LMA

Esistono due tipi principali di mutazioni di FLT3: mutazioni di duplicazione tandem interne nel dominio juxtamembrana (FLT3-ITD) e mutazioni puntiformi o delezioni nel dominio tirosin-chinasico (FLT3-TKD). FLT3-ITD e FLT3-TKD sono presenti in circa il 35 % dei casi di LMA negli adulti e in circa il 10-15% dei casi nei bambini e sono associate a prognosi sfavorevole.

Tra gli inibitori di FLT3 di prima generazione degni di nota trova posto la Midostaurina approvata dalla FDA nel 2017 in combinazione con chemioterapia per la LMA di nuova diagnosi in pazienti adulti FLT3+ e successivamente approvata anche in Europa. E' un analogo della staurosporina, biodisponibile per via orale, con potente attività sia contro le chinasi mutate sia contro FLT3 *wild-type*. Negli adulti di età < 60 anni con LMA di nuova diagnosi con mutazione di FLT3, l'uso di midostaurina con chemioterapia ha determinato un vantaggio statisticamente significativo nella sopravvivenza globale e libera da malattia rispetto al placebo con chemioterapia (studio CPKC412A2301). Citopenia ed eventi gastrointestinali hanno caratterizzato il profilo di tossicità. Sulla base dei dati di tale studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, la midostaurina è stata approvata per la prima volta il 28 aprile 2017 dalla FDA statunitense per il trattamento di soggetti adulti con nuova diagnosi di LMA con mutazione FLT3, in combinazione con induzione standard di citarabina e daunorubicina e consolidamento di citarabina. Midostaurina è stata poi approvata anche nell'UE e in altri dieci paesi in tutto il mondo.

Nello studio di fase 1/2 ITCC 024 midostaurina ha dimostrato limitata efficacia (56% dei pazienti con LMA hanno mostrato risposta clinica) quando utilizzata come agente singolo in pazienti pediatrici con LMA R/R e mutazione FLT3 o LLA con riarrangiamento MLL. La RP2D è risultata 30 mg x 2 volte/die per os e il farmaco ha rivelato un buon profilo di tossicità (gastrointestinale, ematologica, infezioni, tossicità epatica). Tali risultati hanno portato allo sviluppo di un protocollo che prevedeva, dopo un blocco di CT di induzione, l'utilizzo di midostaurina associata a chemioterapia e poi come singolo agente dopo TCSE, in pazienti pediatrici con LMA di nuova diagnosi e mutazione di FLT3 (CPK412A2218).

Tra gli inibitori di seconda generazione, è da considerare quizartinib, inibitore altamente potente e selettivo di FLT3-ITD, ma non di FLT3-TKD. Caratterizzato da una tossicità prevalentemente cardiaca (allungamento del QT), è stato approvato in Giappone nel 2019, come agente singolo per il trattamento dei pazienti adulti con LMA R/R e FLT3-ITD. Uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, di Fase 3 (QuantUM-R) che ne prevedeva l'utilizzo come agente singolo, ha dimostrato la superiorità di Quizartinib rispetto alla CT nella durata della sopravvivenza mediana senza una maggiore tossicità cardiaca, accelerandone l'approvazione da parte di FDA nell'adulto.

In uno studio di fase 1-2, non randomizzato, a braccio singolo condotto dal consorzio TACL (gruppi cooperativi ITCC e COG) in pazienti pediatrici per determinare la dose sicura ed efficace di quizartinib in combinazione sequenziale con ARA-C/Etoposide in LMA/LLA in recidiva, il farmaco è stato ben tollerato alla dose di 60 mg/m²/die e le tossicità rilevate sono state quelle attese rispetto ai regimi chemioterapici intensivi

utilizzati nella LMA. La remissione completa (RC) è stata raggiunta in 3 dei 7 pazienti con LMA FLT3-ITD. E' in corso uno studio di fase 1-2 sull'uso di quizartinib in combinazione con CT di reinduzione e come agente singolo dopo TCSE, in pazienti pediatrici con LMA R/R (anche dopo TCSE) e mutazione FLT3-ITD. La fase 1 mira a determinare le RP2D di quizartinib in combinazione con chemioterapia in due gruppi di età: soggetti da ≥ 1 anno a ≤ 21 anni e soggetti da ≥ 1 mese a < 12 mesi; altri obiettivi primari sono determinare il tasso di RC dopo il completamento di un massimo di 2 cicli di re-induzione, valutare la sicurezza e la tossicità cumulativa di quizartinib, studiare la farmacocinetica di quizartinib e del suo metabolita AC886, osservare la durata e il tasso della RC, il tempo alla recidiva e il tasso di recidiva, la sopravvivenza globale e quella libera da malattia. Al momento sono stati arruolati 10 pazienti di cui 2 sono in trattamento, 4 in follow-up e 4 fuori terapia.

Gilteritinib è un altro potente inibitore di seconda generazione sia di FLT3-ITD che di FLT3-TKD, approvato molto rapidamente da FDA nel 2018 per il trattamento di soggetti adulti con LMA R/R FLT3+. Nello studio di Fase 3 ADMIRAL in pazienti con LMA R/R, Gilteritinib ha infatti determinato una sopravvivenza mediana significativamente maggiore di quella ottenuta con la sola CT e ha presentato un profilo di tossicità sovrapponibile a quello atteso dopo CT di seconda o terza linea, in particolare la tossicità cardiologica (allungamento del QT) si è verificata in circa il 5% dei casi. E' stata però posta l'attenzione su 2 tipologie di eventi avversi: PRES (0,6% dei casi) e sindrome da differenziazione (3,4%).

In età pediatrica è in corso lo studio 2215-CL-0603, di fase 1/2, multicentrico, in aperto, braccio singolo, di aumento ed espansione della dose sull'uso di Gilteritinib in combinazione con chemioterapia in bambini, adolescenti e giovani adulti con LMA R/R FLT3-ITD+. Lo studio si articola in 2 fasi:

Fase 1 (aumento della dose): disegno standard 3+3

- » Gruppo 1: soggetti di età compresa tra 2 e meno di 21 anni
- » Gruppo 2: Soggetti da 1 anno a meno di 2 anni di età
- » Gruppo 3: Soggetti da 6 mesi a meno di 1 anno di età.

Tale fase vuole determinare la MTD e/o la RP2D di gilteritinib (g 8-21) somministrato in combinazione sequenziale con il ciclo FLAG (g 1-5)

I livelli di dose sono: livello -1 : 1 mg/kg/die (dose massima di 60 mg/die), starting dose per i gruppi 2 e 3; livello 1: 2 mg/kg/die (dose massima di 120 mg/die), starting dose per il gruppo 1; livello 2: 3 mg/kg/die (dose massima di 180 mg/die), da valutare solo in caso di mancanza di tossicità o di un profilo DLT accettabile combinato con la mancanza di sufficiente attività di gilteritinib osservata al livello di dose 1 (2 mg/kg/die).

Fase 2 (espansione della dose): disegno in aperto a braccio singolo, a due stadi che mira a determinare i tassi di RC dopo 2 cicli di gilteritinib in combinazione sequenziale con il ciclo FLAG.

Un paziente che completa due cicli nella fase 1 o 2 avrà la possibilità di partecipare al trattamento a lungo termine con gilteritinib (fino a 2 anni).

L'interruzione di gilteritinib è prevista in caso di: allungamento del QT o AE non ematologico che non rientrano rispettivamente < 480 msec o a grado 1 entro 14 giorni, AE non ematologico di grado 4, PRES, sindrome da differenziazione che non ritorna ad almeno grado 2.

Al momento sono stati arruolati 8 pazienti, di cui 2 in trattamento a lungo termine.

7) MC conclude la riunione proponendo la data del prossimo GdL (20 aprile 2023) e ricordando restano da presentare i protocolli con venetoclax, brigatinib e repotrectinib.