



**Michela Casanova**



FONDAZIONE IRCCS  
ISTITUTO NAZIONALE  
DEI TUMORI



***La sottoscritta Michela Casanova***

**dichiara**

***che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i  
seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:***

***Astra-Zeneca***

***Bayer***

***Servier***

***Roche***

---

# Composizione del gruppo

## **Membri:**

Loredana Amoroso  
Nicoletta Bertorello  
Maria Giuseppina Cefalo  
Enrico Opocher  
Carmelo Rizzari  
Antonio Ruggiero

## **Consulenti:**

Luca Bergamaschi  
Veronica Leoni  
Luca Lo Nigro  
Silvia Sorbara

## **Modalità di lavoro:**

teleconference mensili

## **GdL allargato**

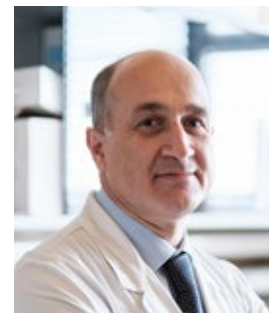
Daniela Di Carlo  
Virginia Livellara  
Federico Mercolini  
Maria Grazia Pionelli  
Alberto Romano  
Giovanna Sironi

## **GdL Discovery:**

Valeria Ceolin

## **Consigliere AIEOP di riferimento:**

Raffaella Colombatti



Valeria Ceolin



### GdL allargato

Giovanna Sironi



Alberto Romano



Virginia  
Livellara



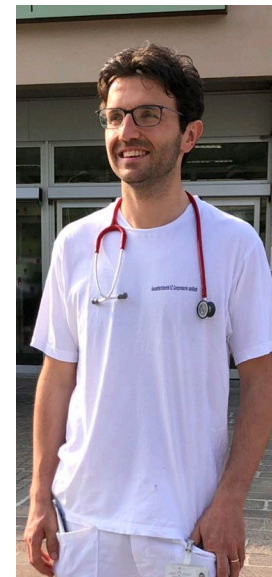
Maria Grazia  
Pionelli



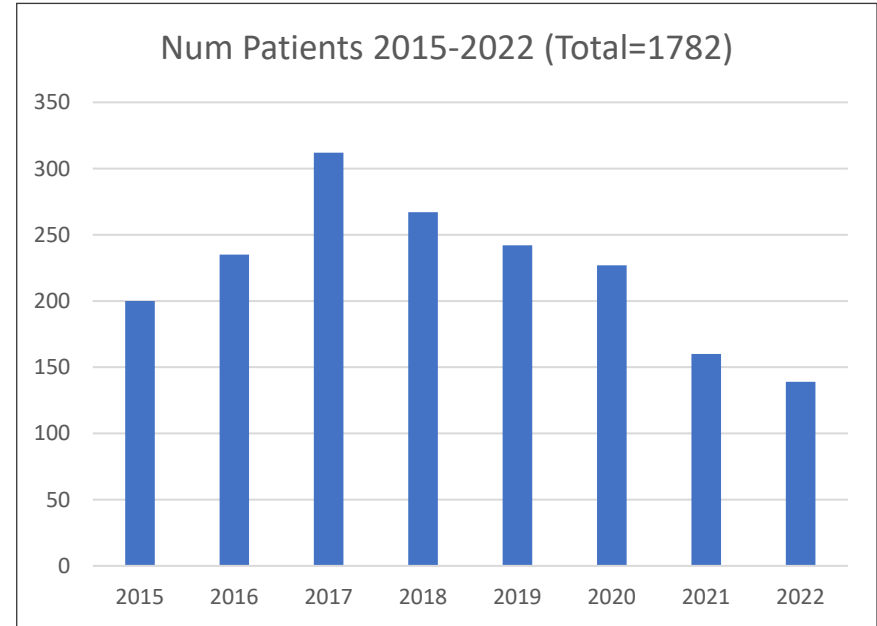
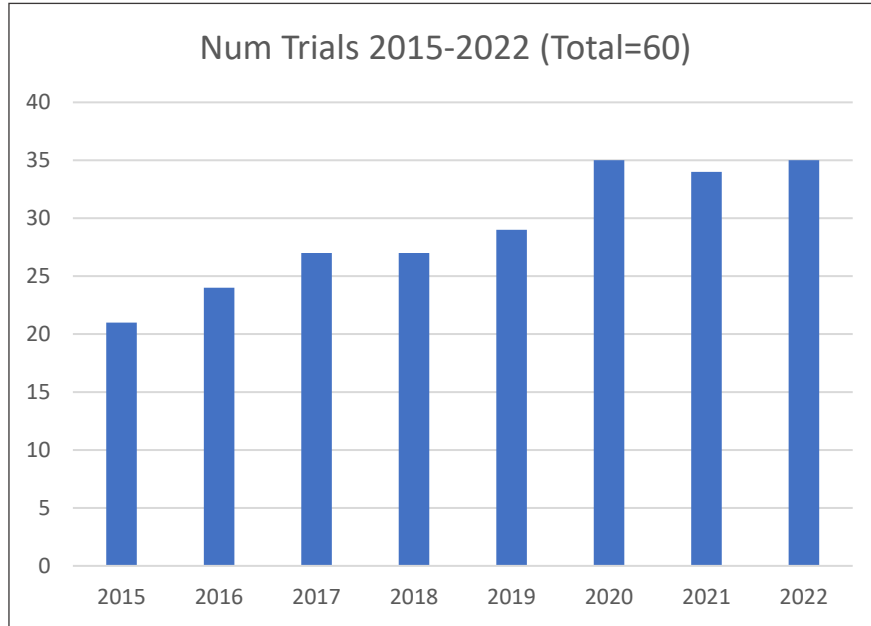
Daniela  
Di Carlo



Federico Mercolini



# ITCC Trials & Patients 2015-2022



# 139 patients in 34 ITCC Trials in 2022

ITCC_ID	NAME	FPFV	LPLI	TRIAL_STATUS	TYPE
ITCC-052	Carfilzomib	17/02/2015		Open	INDUSTRY
ITCC-053	CRISP	22/05/2018		Open	ACADEMIC
ITCC-054	Bosutinib/BCHILD	25/11/2016		Open	ACADEMIC
ITCC-056	MAPPYACTS	13/01/2016		Open	ACADEMIC
ITCC-057	ESMART	03/08/2016		Open	ACADEMIC
ITCC-059	INOTUZUMAB	23/01/2017		Open	ACADEMIC
ITCC-062	PARC	14/09/2018	24/03/2022	Closed	ACADEMIC
ITCC-066	LOXO101	01/06/2017		Open	INDUSTRY
ITCC-067	Quizartinib	12/02/2019		Open	INDUSTRY
ITCC-068	Venetoclax	09/11/2017		Open	INDUSTRY
ITCC-070	Daratumumab	01/01/2018		Open	INDUSTRY
ITCC-072	INFORM2 NivEnt	26/05/2020		Open	ACADEMIC
ITCC-073	Nivolumab	15/05/2017		Open	INDUSTRY
ITCC-076	NIVOALCL	02/01/2019		Open	ACADEMIC
ITCC-077	Naxitamab	05/04/2018		Open	INDUSTRY
ITCC-078	Durvalumab	07/03/2019	10/08/2022	Closed	INDUSTRY
ITCC-079	Lynparza	14/01/2020		Open	INDUSTRY

ITCC_ID	NAME	FPFV	LPLI	TRIAL_STATUS	TYPE
ITCC-080	CO40778/ST-NG	03/05/2016	15/12/2022	Closed	INDUSTRY
ITCC-081	Idasanutlin	27/01/2020		Open	INDUSTRY
ITCC-083	Ponatinib	29/01/2020		Open	INDUSTRY
ITCC-085	Aurora Kinase A	11/06/2020		Open	INDUSTRY
ITCC-086	Abemaciclib	09/11/2020		Open	INDUSTRY
ITCC-087	Ponatinib+Chemo	05/01/2021		Open	INDUSTRY
ITCC-088	Loxo-292	13/06/2019		Open	INDUSTRY
ITCC-089	Ramucirumab	22/01/2020		Open	INDUSTRY
ITCC-090	Ramucirumab RSS	09/03/2020	23/02/2022	Closed	INDUSTRY
ITCC-091	FaR-RMS	18/09/2020		Open	ACADEMIC
ITCC-092	Vyxeos	10/01/2022		Open	ACADEMIC
ITCC-093	AsiDNA™	30/05/2022		Open	ACADEMIC
ITCC-094	Repotrectinib	12/03/2020		Open	INDUSTRY
ITCC-095	Alectinib	14/09/2021		Open	INDUSTRY
ITCC-098	Brigatinib	18/08/2022		Open	ACADEMIC
ITCC-101	APAL2020D	21/11/2022		Open	ACADEMIC
ITCC-103	Ribociclib	28/12/2022		Open	INDUSTRY

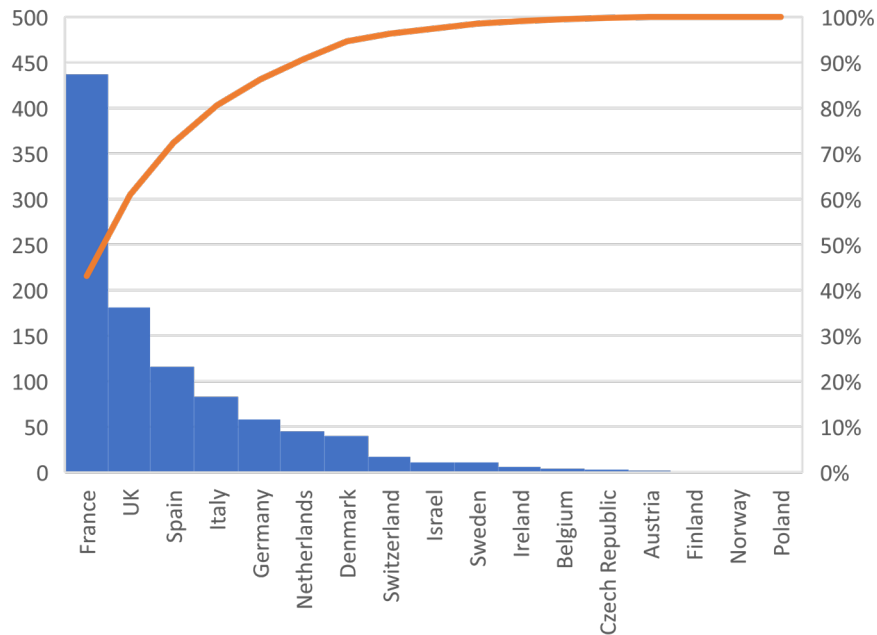
INDUSTRY	21
ACADEMIC	13
Total	34

Mean 4 patients/trials in 2022

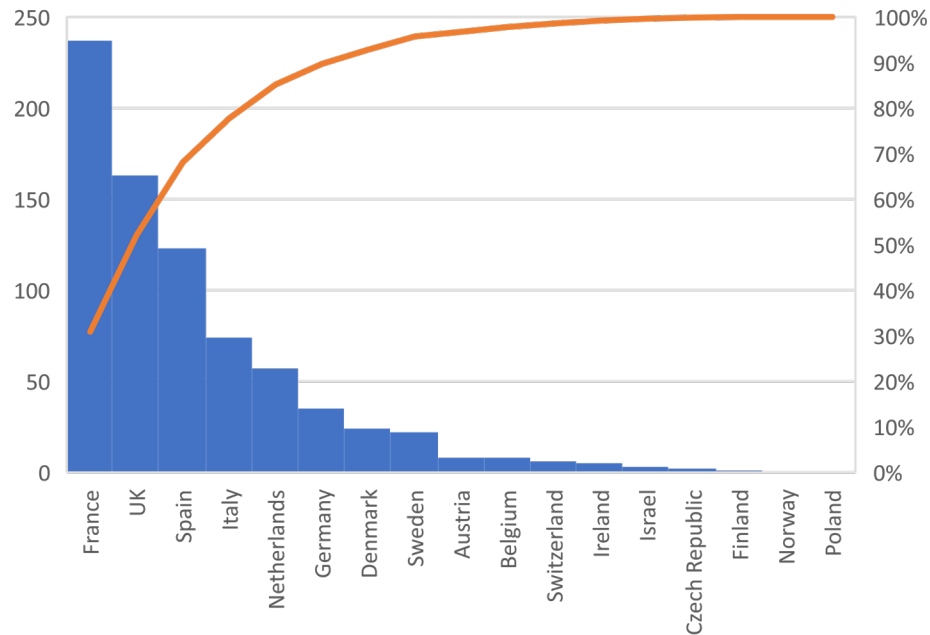


# Patients Per Country 2015-2023

2015-2018



2019-2022

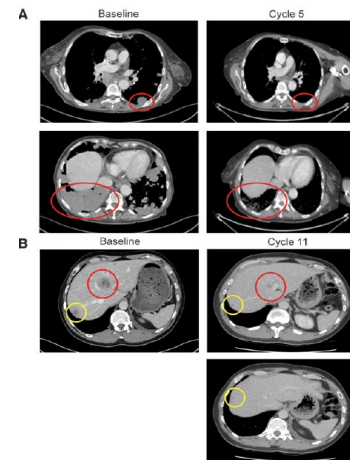
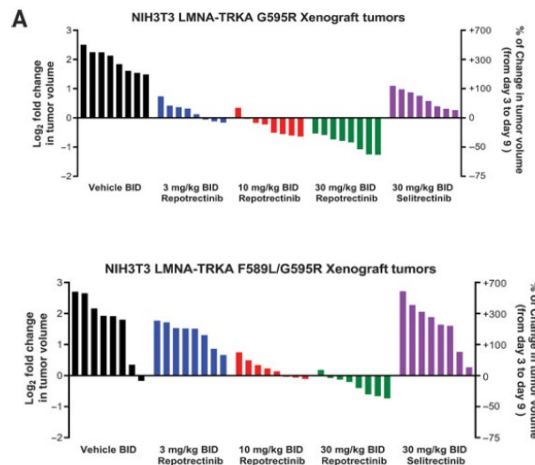
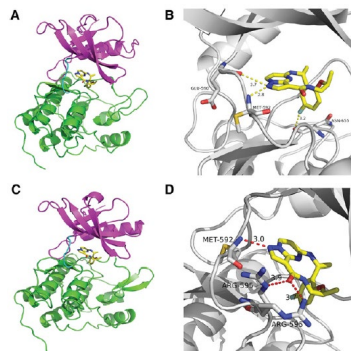




STUDIO	FARMACO	FASE	PATOLOGIE	PI/CENTRO COORDINATORE	ALTRI CENTRI PARTECIPANTI	SPONSOR
A Randomized, Open-Label Phase 1/2 Study Evaluating Ramucirumab in Pediatric Patients and Young Adults with Relapsed, Recurrent, or Refractory Desmoplastic Small Round Cell Tumor (Protocol J1S-MC-JV01) <i>EUDRACT: 2018-004242-42</i>	Ramucirumab	I/II	Tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde (età 1-29 anni)	Dott. Andrea Ferrari Istituto Nazionale dei Tumori di <i>Milano</i>	-Humanitas Cancer Center ( <i>Rozzano – MI</i> ) (onc. adulti)  - AOU <i>Padova</i>  - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù ( <i>Roma</i> )  -Ospedale di <i>Candiolo (TO)</i> (onc. adulti)	Eli Lilly
A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO-292 in Pediatric patients with Advanced RET-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors <i>EUDRACT: 2019-000212-28</i>	Selpercatinib (LOXO-292)	I/II	Tumori solidi con alterazioni del gene RET (età 12-21 anni)	Dott.ssa Michela Casanova Istituto Nazionale dei Tumori di <i>Milano</i>		Loxo Oncology
An Open-Label, Single-Arm, Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Ponatinib for the Treatment of Recurrent or Refractory Leukemias or Solid Tumors in Pediatric Participants <i>EUDRACT: 2018-004878-99</i>	Ponatinib	I/II	Tumori solidi o ematologici	Prof. Franco Locatelli Ospedale Pediatrico Bambino Gesù <i>Roma</i>	- Istituto Nazionale dei Tumori di <i>Milano</i>  -Fondazione MBBM ( <i>Monza</i> )  - Ospedale Regina Margherita di <i>Torino</i>	Incyte Biosciences

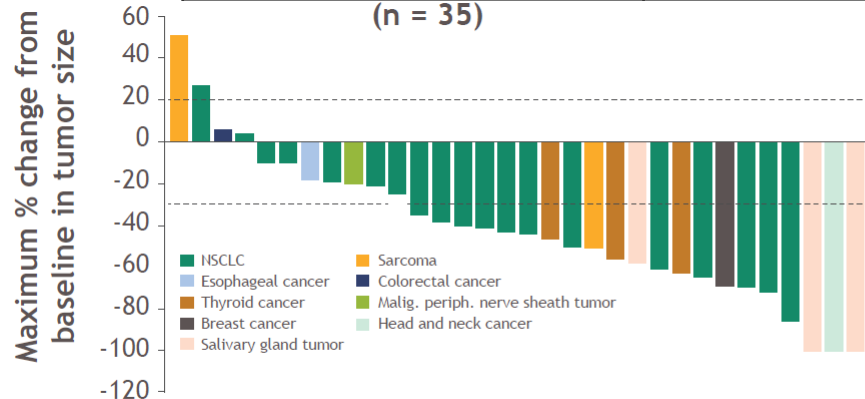
## Molecular Characteristics of Repotrectinib That Enable Potent Inhibition of TRK Fusion Proteins and Resistant Mutations

Brion W. Murray<sup>1</sup>, Evan Rogers<sup>1</sup>, Dayong Zhai<sup>1</sup>, Wei Deng<sup>1</sup>, Xi Chen<sup>2</sup>, Paul A. Sprengeler<sup>1</sup>, Xin Zhang<sup>1</sup>, Armin Graber<sup>1</sup>, Siegfried H. Reich<sup>1</sup>, Shanna Stopatschinskaja<sup>1</sup>, Benjamin Solomon<sup>3</sup>, Benjamin Besse<sup>4</sup>, and Alexander Drilon<sup>5</sup>

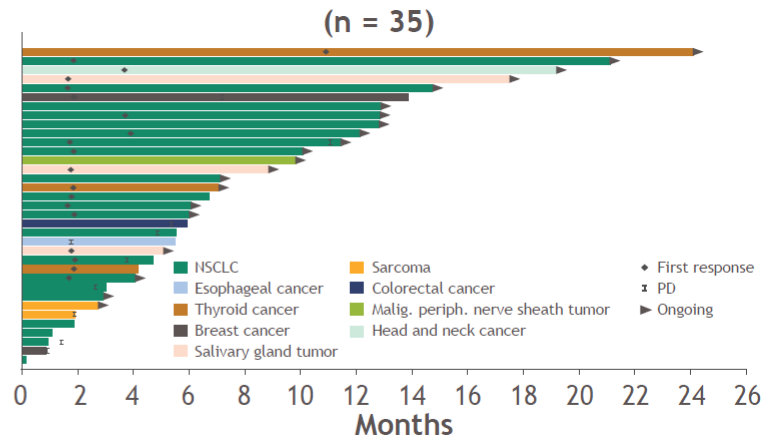


# Repotrectinib Efficacy (TRK TKI-naïve)

TRK TKI-naïve (n = 35)	
<b>ORR per investigator<sup>a,b</sup>, % (95% CI)</b>	54 (36.6–71.2)
CR, n (%)	2 (5.7)
PR, n (%)	17 (48.6)
<b>CBR per investigator<sup>c</sup>, % (95% CI)</b>	82.9 (66.4–93.4)
<b>Duration of response, range, mo</b>	1.87-17.64+
<b>Median time to response, mo (range)</b>	1.8 (1.6–10.9)

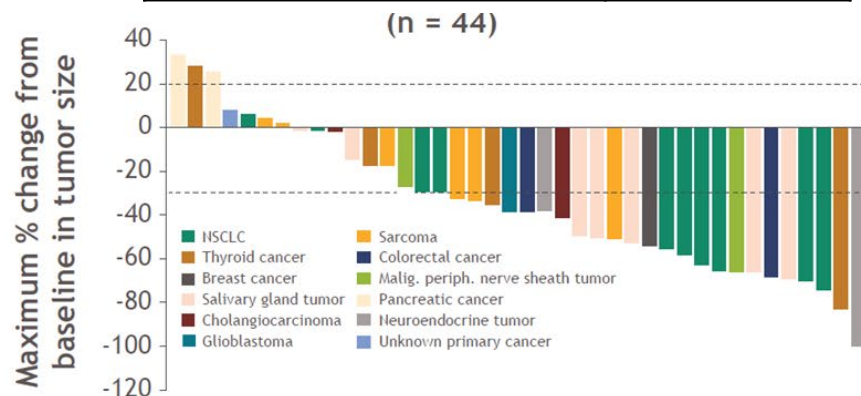


TRK TKI-naïve (n = 35)	
<b>Median duration of treatment, mo (range)</b>	6.1 (0.1–24.1+)
<b>Patients remaining on treatment, n (%)</b>	21 (60)

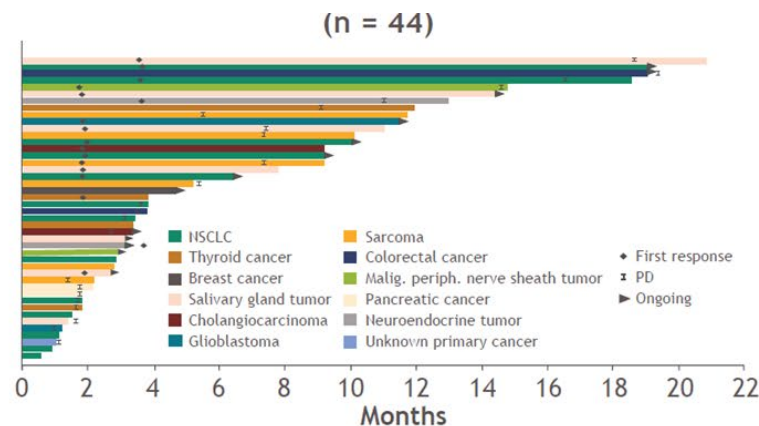


# Repotrectinib Efficacy (TKI-pretreated)

TRK TKI-pretreated (n = 44)	
<b>ORR per investigator<sup>a,b</sup>, % (95% CI)</b>	43.2 (28.3–59.0)
CR, n (%)	1 (2.3)
PR, n (%)	18 (40.9)
<b>CBR per investigator<sup>c</sup>, % (95% CI)</b>	75 (59.7–86.8)
<b>Duration of response, range, mo</b>	1.05–17.54
<b>Median time to response, mo (range)</b>	1.87 (1.7–3.7)



TRK TKI-pretreated (n = 44)	
<b>Median duration of treatment, mo (range)</b>	3.8 (0.6–20.8)
<b>Patients remaining on treatment, n (%)</b>	13 (30)



**PedAL/EuPAL  
Relapsed and Refractory  
Acute Leukemia/Myeloid Malignancies  
European Master Protocol  
with sub-trials**

**Protocol ITCC-101**

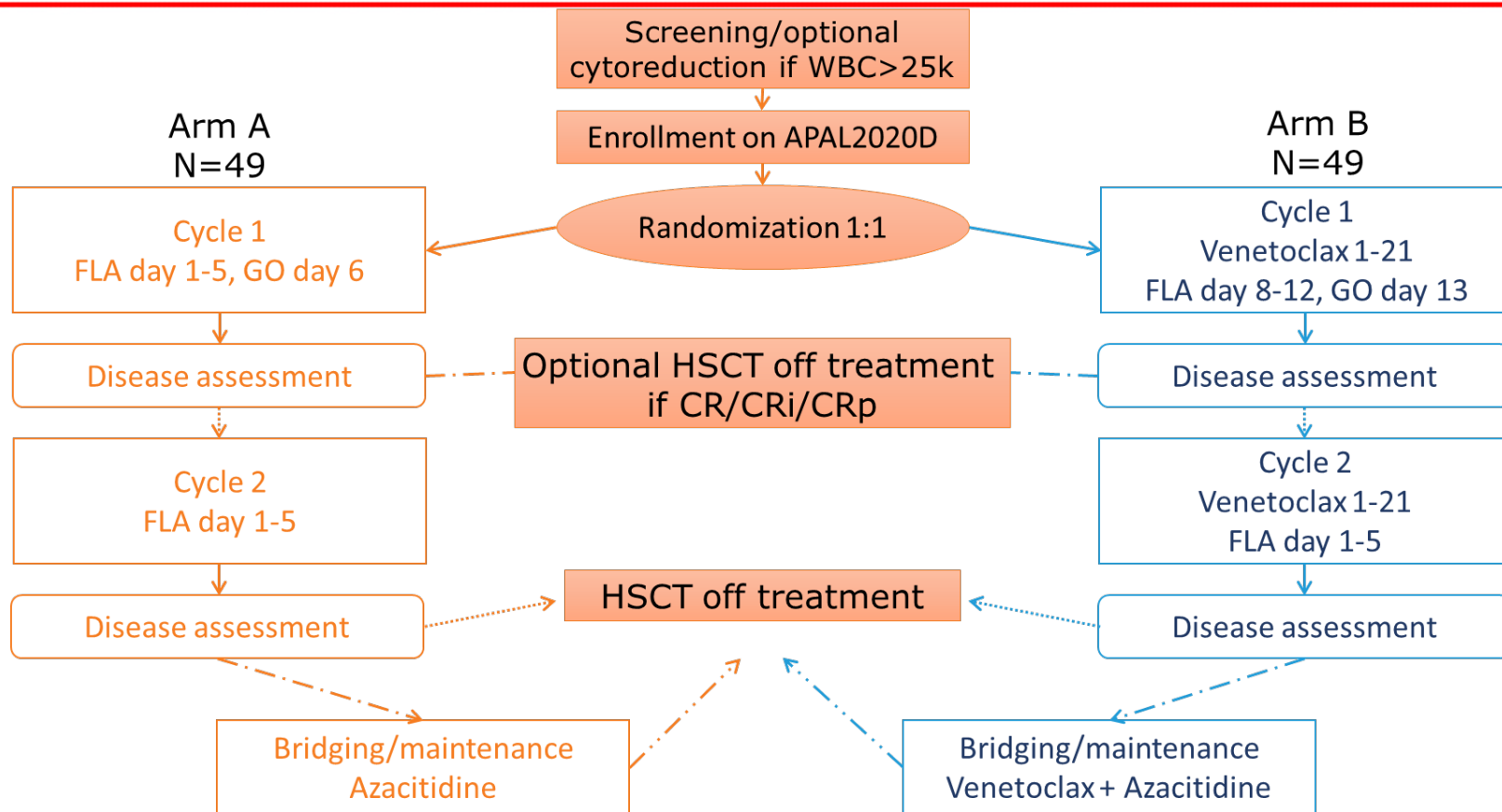
## Overarching Hypothesis:

- ✓ To determine the standards of care for AML in 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> relapse
- ✓ To define the safety and efficacy parameters necessary for the efficient evaluation of novel (targeted) therapies for children with AML

## Overarching Objective:

- ✓ To improve the outcome for children with relapsed or refractory (R/R) AML and increase the long-term survival of these patients
- ✓ **by** introducing a targeted approach using biology-based selection markers for treatment stratification

# Study schema





# Selumetinib in NF1 related plexiform neurofibromas

2017: first therapeutic option for plexiform neurofibromas\*<sup>1</sup>



Figure from Dombi E, et al. N Engl J Med. 2016;375:2550–60

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas

Eva Dombi, M.D., Andrea Baldwin, C.P.N.P., Leigh J. Marcus, M.D., Michael J. Fisher, M.D., Brian Weiss, M.D., AeRang Kim, M.D., Ph.D., Patricia Whitcomb, R.N., Staci Martin, Ph.D., Lindsey E. Aschbacher-Smith, M.S., Tilat A. Rizvi, Ph.D., Jianqiang Wu, M.D., Rachel Ershler, M.D., Pamela Wolters, Ph.D., Janet Therrien, B.S., John Glod, M.D., Ph.D., Jean B. Belasco, M.D., Elizabeth Schorry, M.D., Alessandra Brofferio, M.D., Amy J. Starosta, Ph.D., Andrea Gillespie, R.N., Austin L. Doyle, M.D., Nancy Ratner, Ph.D., and Brigitte C. Widemann, M.D.

Approved for use  
April 2020, FDA<sup>2</sup>  
June 2021, EMA<sup>3\*</sup>

- 24 patients with NF1 and inoperable plexiform neurofibromas, 3–18 years old
- Selumetinib 20, 25 and 30 mg/m<sup>2</sup> body surface area, 2x daily, oral 1 cycle = 28 days
- MRI tumor volumetry: after cycle 5 and 10, then after 6 cycles each
- **Decrease in tumor volume in all patients**
- **Decrease in tumor volume by ≥20% in 71% of patients**
- Most common side effects included acneiform rash, GI effects, and asymptomatic creatine kinase elevation

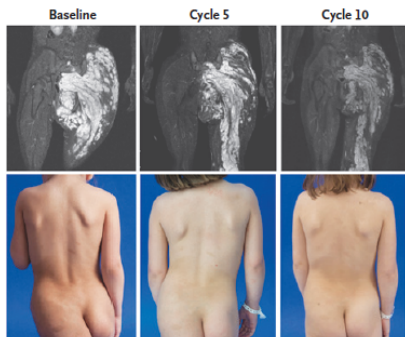
\*Selumetinib was granted a conditional marketing authorisation in the EU and is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable PN in paediatric patients with NF1 aged 3 years and above. Please refer to the SmPC available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_en.pdf)  
Selumetinib is a black triangle drug and is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

GI, Gastrointestinal; MRI, Magnetic resonance imaging; NF1, Neurofibromatosis type 1.

1. Dombi E et al., N Engl J Med. 2016;375:2550–60. 2. Food and Drug Administration. Selumetinib Prescribing Guideline. 2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213756s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213756s000lbl.pdf). Accessed May 23rd 2022. 3. AstraZeneca Pharmaceuticals. Selumetinib EU SmPC, 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/koselugo>. Accessed August 10th 2022.

## Selumetinib in NF1 related plexiform neurofibromas

2017: first therapeutic option for plexiform neurofibromas\*1



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1–Related Plexiform Neurofibromas

Eva Dombi, M.D., Andrea Baldwin, C.P.N.P., Leigh J. Marcus, M.D., Michael J. Fisher, M.D., Brian Weiss, M.D., AeRang Kim, M.D., Ph.D., Patricia Whitcomb, R.N., Staci Martin, Ph.D., Lindsey E. Aschbacher-Smith, M.S., Tilat A. Rizvi, Ph.D., Jianqiang Wu, M.D., Rachel Ershler, M.D., Pamela Wolters, Ph.D., Janet Therrien, B.S., John Glod, M.D., Ph.D., Jean B. Belasco, M.D., Elizabeth Schorry, M.D., Alessandra Brofferio, M.D., Amy J. Starosta, Ph.D., Andrea Gillespie, R.N., Austin L. Doyle, M.D., Nancy Ratner, Ph.D., and Brigitte C. Widemann, M.D.

Approved for use  
April 2020, FDA<sup>2</sup>  
June 2021, EMA<sup>3\*</sup>

- 24 patients with NF1 and inoperable plexiform neurofibromas, 3–18 years old

- «Koselugo» è indicato in monoterapia per il trattamento del neurofibroma plessiforme (PN) inoperabile, sintomatico in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) a partire dai tre anni di età
- Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - neuropsichiatra infantile e oncologo (RNRL)

## RESPONSABILI SCIENTIFICI

**Martino Ruggieri**  
AOU Policlinico Vittorio Emanuele,  
Presidio Gaspare Rodolico, Catania

**Veronica Saletti**  
IRCCS Istituto Neurologico  
Carlo Besta, Milano

## FACULTY

**Irene Bruno**  
IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste

**Antonella Cacchione**  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Carmela De Meco**  
Centro di riferimento regionale per le  
neurofibromatosi Ospedale Casa Sollievo della  
Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (FG)

**Maria Cristina Diana**  
IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

**Silvia Esposito**  
IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

**Thomas Foiadelli**  
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

**Carla Fonte**  
AOU Meyer, Firenze

**Chiara Fossati**  
Ospedale San Gerardo, Monza

**Antonio Grasso**  
IRCCS Azienda Ospedaliero-universitaria di Bologna,  
Bologna

**Chiara Leoni**  
Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS,  
Roma

**Marina Macchiaiolo**  
IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

**Andrea Magnolato**  
IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste

**Daniela Melis**  
Università degli Studi  
di Salerno, Salerno

**Marco Moscatelli**  
IRCCS Istituto Neurologico  
Carlo Besta, Milano

**Vittoria Nazzi**  
IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

**Enrico Opocher**  
Azienda ospedale università Padova, Padova

**Teresa Perillo**  
Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari, Bari

**Gianluca Piccolo**  
IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

**Anna Chiara Rossi**  
VP& General Manager Italy presso Alexion,  
AstraZeneca Rare Disease, Milano

**Claudia Santoro**  
Università degli Studi della Campania  
Luigi Vanvitelli, Napoli

**Salvatore Savasta**  
Ospedale Pediatrico Microcitemico  
Antonio Cao, Cagliari

**Silvia Vannelli**  
Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

## PROGRAMMA

### SESSIONE 1 – Apertura istituzionale

09:00 - 09:20

**Saluto di benvenuto - Trasformare il futuro: il nostro impegno globale nelle malattie rare**

Anna Chiara Rossi, Martino Ruggieri, Veronica Saletti

09:20 - 09:45

**Alla ricerca di risposte: dove si nascondono i bisogni di cura**

Moderatore: Veronica Saletti  
Relatori: ANANAS, A.N.F., LINFA

### SESSIONE 2 – SHAPING THE KNOWLEDGE: i bisogni di cura del neurofibroma plessiforme

Moderatore: Martino Ruggieri

09:45 - 10:05

**Neurofibromatosi tipo I: dove si nasconde la rarità**

Maria Cristina Diana

10:05 - 10:25

**Storia naturale del neurofibroma plessiforme (PN): evoluzione e sintomi**

Marina Macchiaiolo

10:25 - 11:05

**Il bambino con neurofibroma plessiforme: presentazione clinico-radiologica, indicazioni e limiti della chirurgia**

Carla Fonte, Marco Moscatelli, Vittoria Nazzi

11:05 - 11:15

**Discussione**

11:15 - 11:45

**Coffee Break**

### SESSIONE 3 – SHAPING THE PRESENT: una nuova era terapeutica per il neurofibroma plessiforme

Moderatore: Veronica Saletti

11:45 - 12:05

**Storia di uno SPRINT: dall'inibizione di MEK al futuro del paziente**

Enrico Opocher

12:05 - 12:25

**Il trattamento a lungo termine con selumetinib**

Irene Bruno

12:25 - 13:05

**La gestione del bambino in trattamento con selumetinib**

Claudia Santoro, Daniela Melis, Carmela De Meco, Chiara Leoni

13:05 - 13:15

**Discussione**

## PROGRAMMA

### SESSIONE 4 – SHAPING THE PRACTICE: il beneficio clinico del trattamento nel bambino con neurofibroma plessiforme

Moderatore: Veronica Saletti

14:15 - 14:30

**Il valore dell'esperienza nella gestione del bambino con neurofibroma plessiforme**

Salvatore Savasta

14:30 - 16:30

**WORKSHOP**

#### GRUPPO A

**L'urgenza della presa in carico**

Moderatore: Silvia Vannelli  
Relatore: Silvia Esposito

**La rilevanza del beneficio clinico**

Moderatore: Antonella Cacchione  
Relatore: Chiara Fossati

**La costruzione dell'alleanza terapeutica**

Moderatore: Teresa Perillo  
Relatore: Thomas Foiadelli

16:30 - 16:50

**SHAPING THE FUTURE: la nostra sfida al neurofibroma plessiforme dell'età pediatrica**

Martino Ruggieri

16:50 - 17:00

**Conclusione**

Martino Ruggieri, Veronica Saletti

- mancanza di farmaci autorizzati
- scarsità di opzioni terapeutiche disponibili
- insufficiente numero di sperimentazioni cliniche

→ prescrizione di farmaci innovativi ad **uso compassionevole** o **off-label**

- ✓ Sondaggi eseguiti a livello europeo hanno suggerito che l'uso off-label é molto diffuso, raggiungendo spesso percentuali superiori al 50%

[Report from the Commission to the European Parliament and the Council - State of Pediatric Medicines in the EU]

- ✓ Vi è la necessità di raccogliere dati sull'uso off-label di terapie innovative per bambini, adolescenti e giovani adulti

- Progetto Internazionale SACHA: raccolta prospettica di dati di tossicità ed efficacia di terapie innovative ad uso compassionevole o off-label somministrate a pazienti di età  $\leq$  25 anni con tumori pediatrici trattati in Centri ITCC.
- Progetto GdL Nuovi Farmaci: raccolta di dati sulla prescrizione off-label e compassionevole in Italia, negli ultimi 6 anni, di farmaci antitumorali target o immunoterapici per il trattamento di bambini e giovani adulti con neoplasia.

## **SACHA INTERNATIONAL**

Learning from the use of innovative paediatric  
drugs outside of clinical trials  
through collection of real world data

## SACHA INTERNATIONAL (ITCC-105)



- Monthly TCs, national coordinators/sponsors working hard, expected opening Q1-Q3 2023:

- Australia: Geoffrey McCOWAGE
- Austria: Johannes GOJO
- Belgium: Sandra JACOBS
- Denmark: Ruta TUCKUVIENE
- France: Pablo BERLANGA
- Ireland: Cormac OWENS
- Italy: Nicoletta BERTORELLO
- Netherlands: Reineke SCHOOT
- New Zealand: Karen TSUI
- Spain: Antonio JUAN RIBELLES
- United Kingdom: Gerard MILLEN



- Secured funding (2023-2025) thanks to Fight Kids Cancer 2022





# Studio Osservazionale Italiano SACHA

*Secured **A**ccess to innovative medicines for **CH**ildren,  
adolescents and young adults with **cA**ncer*

## **Centro Coordinatore Nazionale (CCN):**

A.O.U Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale  
Infantile Regina Margherita – S.C. Oncoematologia Pediatrica

**Referente Nazionale:** Dott.ssa Nicoletta Bertorello

## **Centro Coordinatore SACHA-International:**

Institute Gustave Roussy



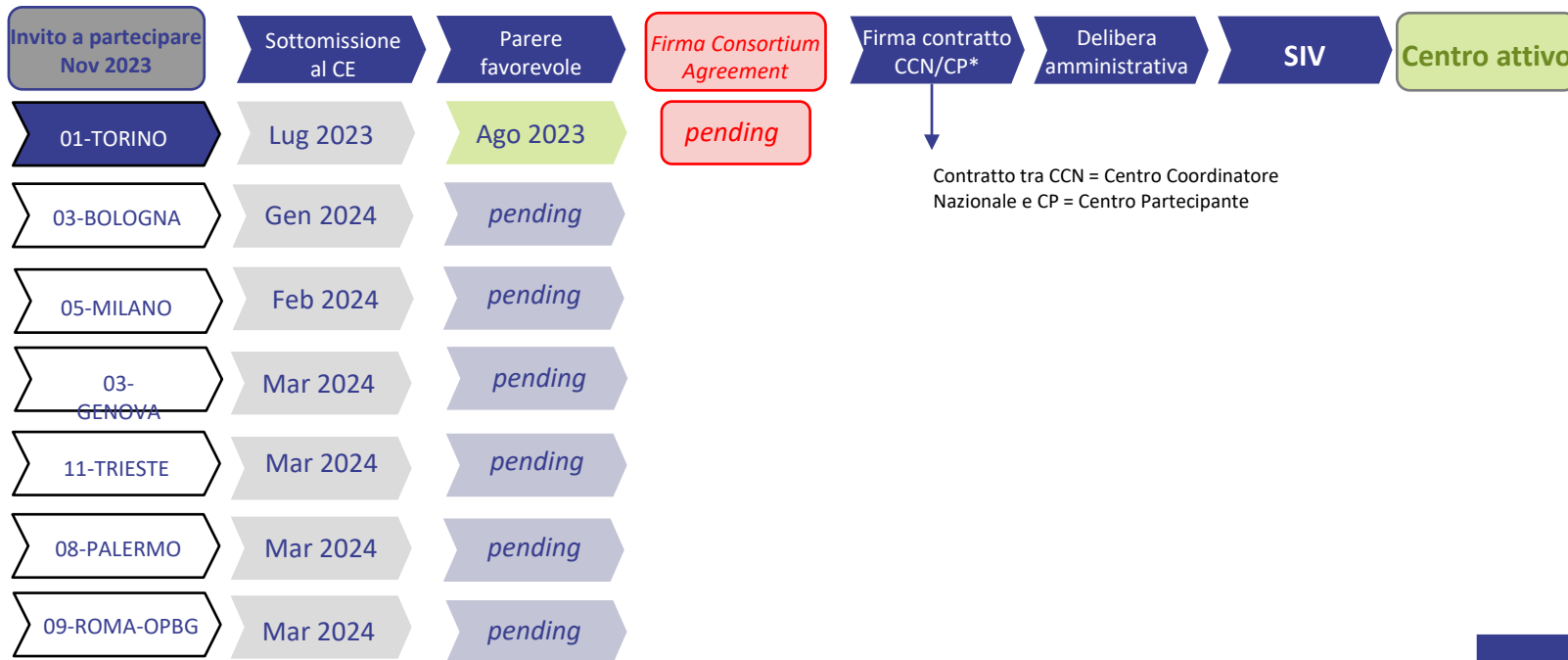
**SACHA Italia**

# Studio Osservazionale Italiano SACHA

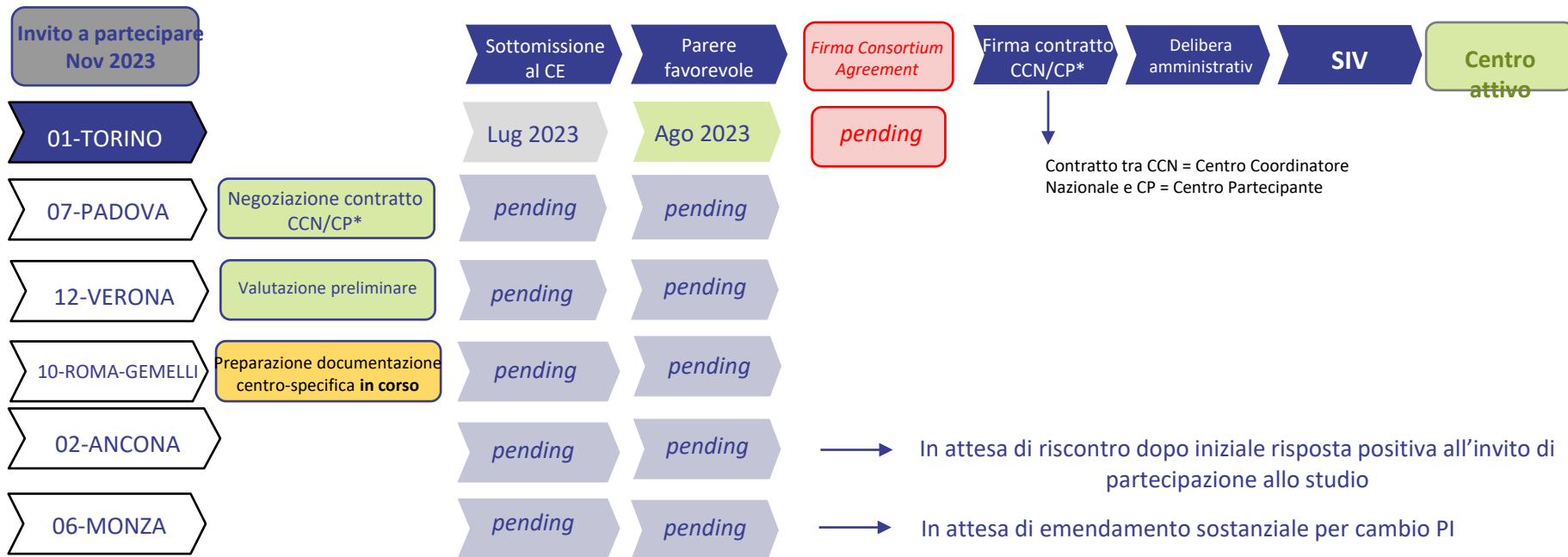
## CENTRI COINVOLTI



## *Iter* di attivazione dello studio



# Iter di attivazione dello studio



Per colmare queste lacune:

- Progetto Internazionale SACHA: raccolta prospettica di dati di tossicità ed efficacia di terapie innovative ad uso compassionevole o off-label somministrate a pazienti di età  $\leq$  25 anni con tumori pediatrici trattati in Centri ITCC.
- Progetto GdL Nuovi Farmaci: raccolta di dati sulla prescrizione off-label e compassionevole in Italia, negli ultimi 6 anni, di farmaci antitumorali target o immunoterapici per il trattamento di bambini e giovani adulti con neoplasia.

## Obiettivi primari

1. Analizzare l'accesso di bambini, adolescenti e giovani adulti ( $\leq 25$  anni di età) con neoplasia e che non hanno opzioni terapeutiche standard o non siano eleggibili per trials clinici, a terapie target o ad immunoterapie con farmaci prescritti off-label o ad uso compassionevole in Italia
2. Analizzare i motivi per i quali è necessario prescrivere un farmaco off-label o ad uso compassionevole, studiando le indicazioni per l'utilizzo off-label/compassionevole

## Obiettivi secondari

1. Valutare le modalità con le quali è possibile sottomettere una richiesta di farmaco ad uso off-label o compassionevole in Italia
2. Analizzare, fra i pazienti trattati con terapie target ad uso off-label o compassionevole, l'utilizzo di farmaci sulla base di alterazioni molecolari

# IL PROGETTO

**Periodo:** prescrizioni effettuate dall' 1 gennaio 2018 al 31 dicembre 2023

**Metodo:** raccolta di dati attraverso una Scheda di Raccolta Dati che verrà inviata ai Centri AIEOP alla fine di aprile 2024.

---

## Casi da includere

Età  $\leq 25$  al momento della somministrazione del farmaco

Diagnosi di neoplasia senza opzioni terapeutiche standard

Terapia con farmaci anti-neoplastici target o immunoterapici prescritti off-label o ad uso compassionevole tra il 1 gennaio 2018 al 31 dicembre 2023

Per domande/chiarimenti: [valeria.ceolin@unito.it](mailto:valeria.ceolin@unito.it)





UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



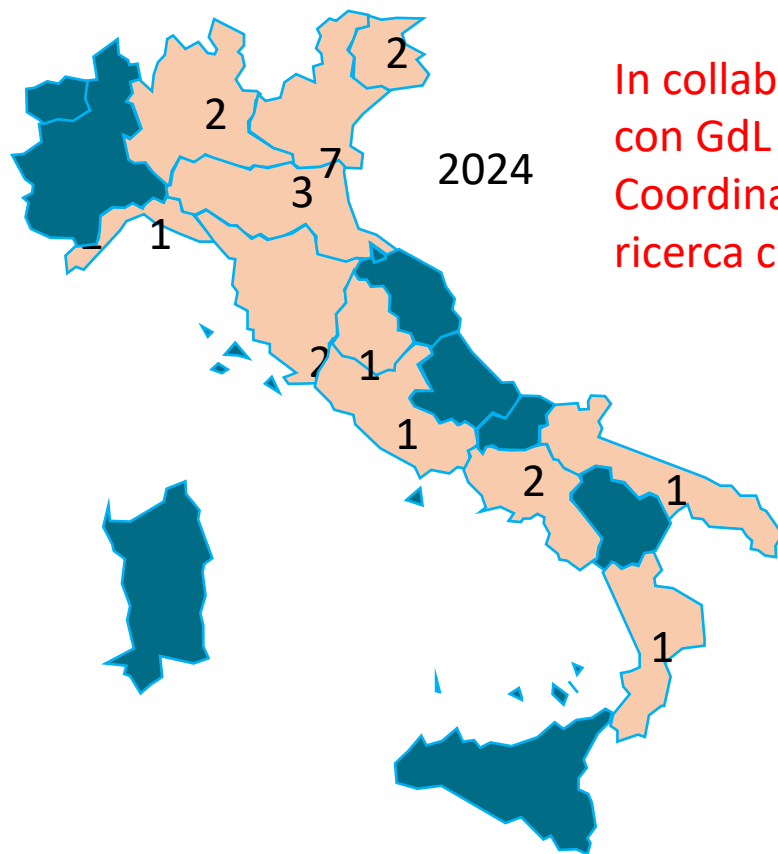
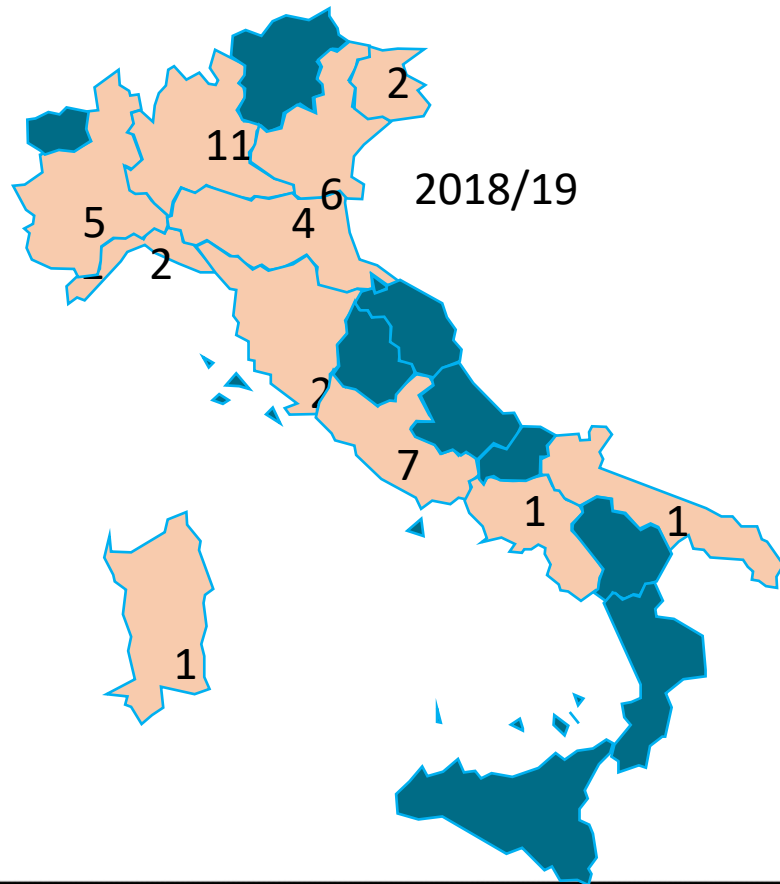
Regione Veneto  
Azienda Ospedaliera • Università di Padova  
DAS, per la Salute della Donna e del Bambino  
U.O.C. Oncematologia Pediatrica  
Responsabile: Prof.ssa Alessandra Biffi

CORSI 2019

## LA RICERCA CLINICA IN PEDIATRIA

16 GENNAIO 2019

Con il patrocinio di:



In collaborazione  
con GdL  
Coordinamento  
ricerca clinica



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Regione Veneto  
Azienda Ospedaliera • Università di Padova  
DAS, per la Salute della Donna e del Bambino  
U.O.C. Oncematologia Pediatrica  
Responsabile: Prof.ssa Alessandra Biffi



CORSI 2019

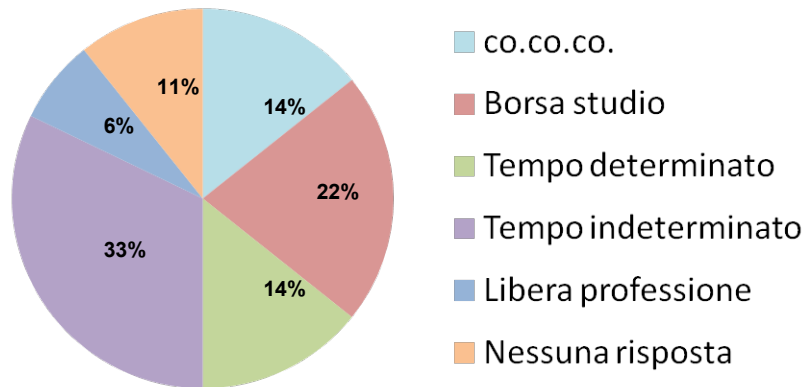
## LA RICERCA CLINICA IN PEDIATRIA

16 GENNAIO 2019

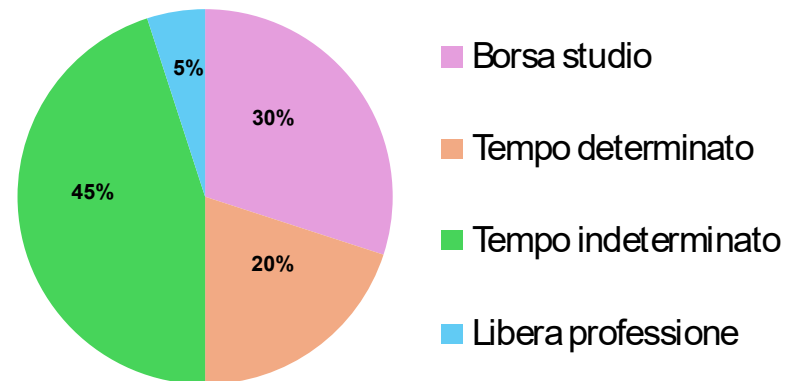
Con il patrocinio di:



Tipologia contratto

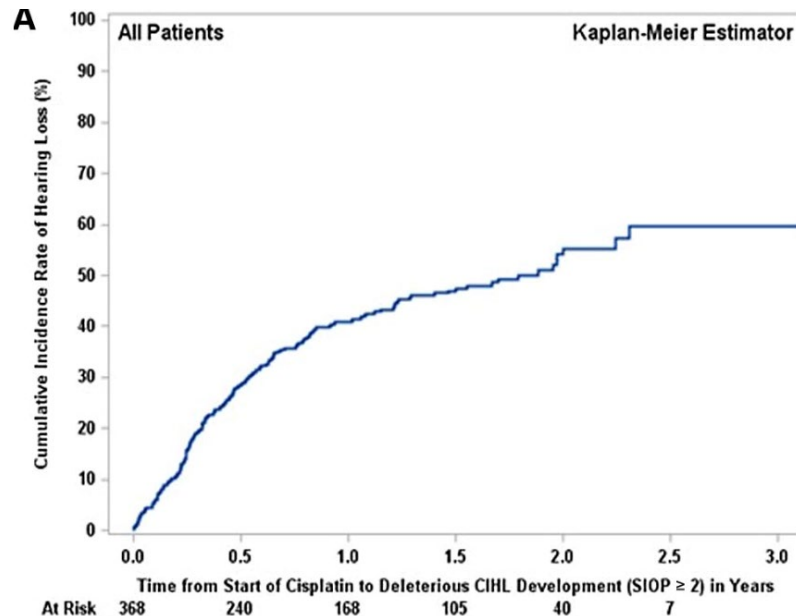


Tipologia contratto



# Ototossicità da Cisplatino

- Ipoacusia neurosensoriale **irreversibile** e **bilaterale** (+/- tinnito)
- Inizialmente colpite le **frequenze alte** ( $\geq 4$  kHz) ma può arrivare a coinvolgere **frequenze medio-basse** ( $< 4$  kHz)
- Può presentarsi fino al **40 - 60% dei pazienti**
- Può **peggiore** anche dopo la fine CT a causa di ritenzione platino a livello cocleare



# Fattori di Rischio - Ototossicità da Cisplatino

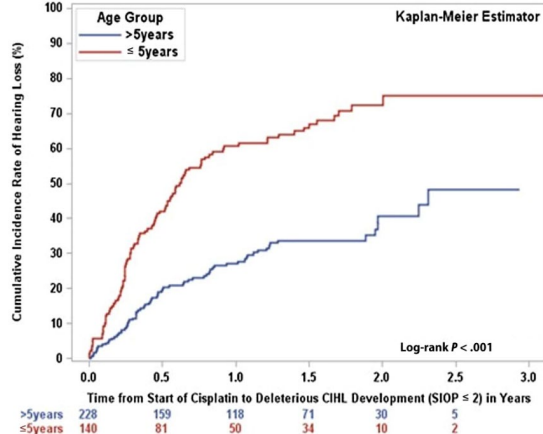
## Patient-related

- Età <5 anni
- Insufficienza Renale
- Fatt Genetici



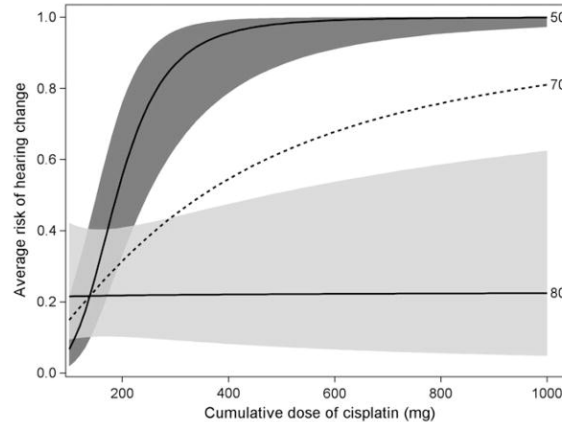
## Treatment-related

- Cisplatino >> Carboplatino (dose e durata)
- Associazione con altri farmaci ototox (furosemide)
- Uso della RT Craniale /Cranio-spinale (CSI)

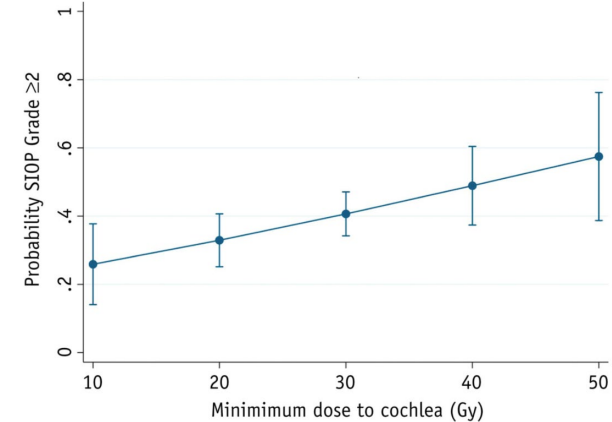


Meijer, Cancer 2022

## dose-ototoxicity model



Dille MF, J Am Acad Audiol. 2012



Cohen-Cutler S, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 202

# Impatto globale dell'Ototossicità ...*non solo udito*

- Hearing loss due to ototoxicity may be detrimental to speech and language development, educational achievement, integration and overall quality of life<sup>1</sup>

## Impact in Young (Pre-lingual) Children<sup>2-4</sup>

- Development of verbal skills
- Communication skills
- Comprehension
- Audibility of speech
- Academic delay
- Social development

## Impact in School-Aged Children<sup>3,4</sup>

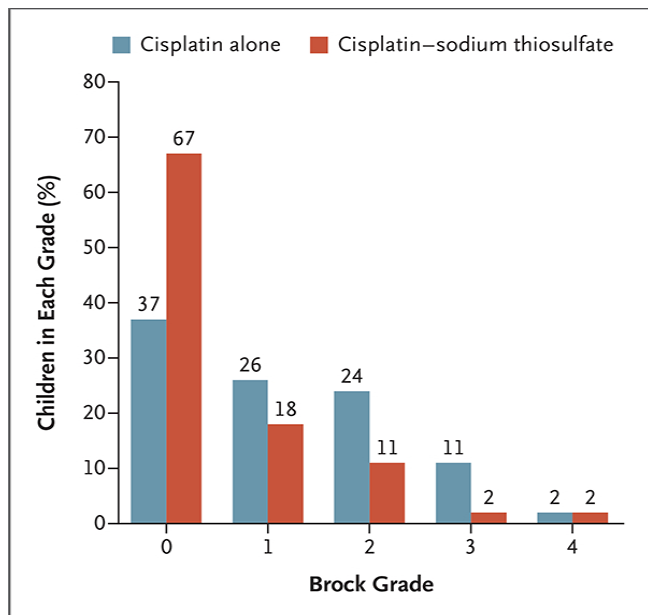
- Academic performance
- Psychosocial behavior
- Emotional development
- Social isolation
- Behavior problems
- Self-esteem issues
- Increased stress level

## Impact in Adolescents and Young Adults<sup>4</sup>

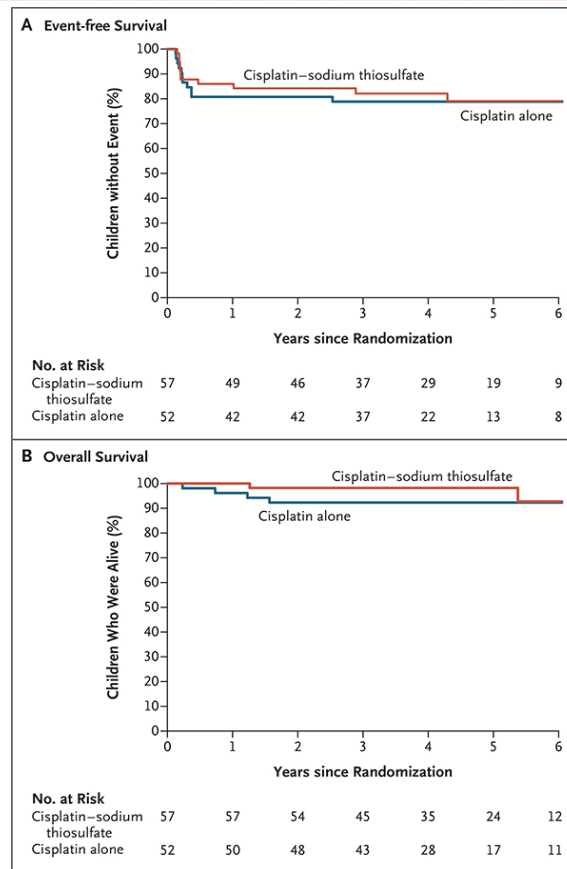
- Academic performance
- Social isolation
- Depression
- Under-employment
- Inability to live independently

# A Randomised trial of STS in standard risk Hepatoblastoma

32% lower risk of hearing loss after STS treatment

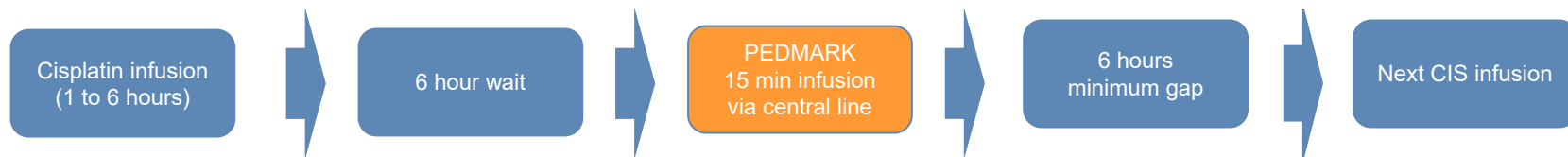


Without affecting EFS/OS



Brock PR, et al. N Engl J Med. 2018;378:2376-2385.

- The 6-hour delay of STS treatment after CIS chemotherapy is important to circumvent potential interference with the anti-tumour activity of CIS



- Dosing is by weight and BSA

Body Weight	Dose	Volume
> 10 Kg	12.8 g/m <sup>2</sup>	160 mL/m <sup>2</sup>
5 - 10 Kg	9.6 g/m <sup>2</sup>	120 mL/m <sup>2</sup>
< 5 Kg	6.4 g/m <sup>2</sup>	80 mL/m <sup>2</sup>

**No Dilution is required**

At the recommended dosage of STS, a 12.8 g/m<sup>2</sup> dose delivers a sodium load of 162 mmol/m<sup>2</sup>, a 9.6 g/m<sup>2</sup> dose delivers a sodium load of 121 mmol/m<sup>2</sup> and a 6.4 g/m<sup>2</sup> dose delivers a sodium load of 81 mmol/m<sup>2</sup>.



# Ringraziamenti

## **Membri:**

Loredana Amoroso  
Nicoletta Bertorello  
Maria Giuseppina Cefalo  
Enrico Opocher  
Carmelo Rizzari  
Antonio Ruggiero

## **Consulenti:**

Luca Bergamaschi  
Veronica Leoni  
Luca Lo Nigro  
Silvia Sorbara

**@Michela Vandi**

## **GdL allargato**

Daniela Di Carlo  
Virginia Livellara  
Federico Mercolini  
Maria Grazia Pionelli  
Alberto Romano  
Giovanna Sironi

## **GdL Discovery:**

Valeria Ceolin

## **Consigliere AIEOP di riferimento:**

Raffaella Colombatti