



Monza, 24.4.2024



Clinica Pediatrica
Direttore
Prof. Andrea Biondi

Segreteria Direzione:

Tel. 039.233.3513

Fax 039.233.6827

Mail: segreteriadirezione@fondazionembbm.it

Centro Trapianto Midollo Osseo

Prof.ssa A. Balduzzi

Ufficio CTMO: Tel. 039.233.2442

Fax: 039.233.3523

Studio medici: Tel. 039.233.2428

Sala infermiere: Tel. 039.233.2427

Segreteria/Referente Inferm.: Tel. 039.233.3531

Reparto Emato-Oncologia Pediatrica

Prof. C. Rizzari

Studio medici: Tel. 039.233.6811

Sala infermiere: Tel. 039.233.3530

Segreteria/Referente Inferm.: Tel. 039.233.3531

Fax: 039.233.6830

Reparto Pediatria

Dr.ssa M.L. Melzi

Studio medici: Tel. 039.233.3511

Sala infermiere: Tel. 039.233.3518

Referente Inferm.: Tel. 039.233.2495

Fax 039.233.6796

Day-Hospital / Amb. Emato-Oncologici

Dr.ssa A. Colombini

Segreteria: Tel. 039.233.3529

Fax 039.233.2470

Mail:

terapie.dhe@fondazionembbm.it

trapianto.dhe@fondazionembbm.it

emopatie.dhe@fondazionembbm.it

leucopenie.dhe@fondazionembbm.it

follow-up.dhe@fondazionembbm.it

piastre.dhe@fondazionembbm.it

Day-Hospital / Ambulatori Pediatrici

Dr.ssa C. Vimercati

Segreteria: Tel. 039.233.3279

Fax 039.233.9121

Mail:

dhpmed@fondazionembbm.it

reumaped@fondazionembbm.it

allergopneumoped@fondazionembbm.it

gastroped@fondazionembbm.it

maf-gastroenterologia@asst-monza.it

endoped@fondazionembbm.it

Genetica Clinica Pediatrica

Dr.ssa C. Fossati / Dr.ssa C. Daolio

Segreteria: Tel. 039.233.9043

Fax 039.233.9121

Mail: genetica@fondazionembbm.it

Centro "Fondazione Mariani"
per le Malattie Metaboliche Rare Ereditarie

Dr.ssa S. Gasperini

Segreteria: Tel. 039.233.3286

Fax 039.233.4364

Mail:

metabolismo.dhpmed@fondazionembbm.it

Centro Ricerca M. Tettamanti

Prof. A. Biondi / Prof. G. Cazzaniga

Segreteria: Tel. 039.233.3661

Fax 039.233.3467

VERBALE DELLA RIUNIONE DEL GdL AIEOP LLA TENUTASI A BERGAMO IL 28 GENNAIO 2024

Partecipanti: Barisone, Biondi, Buldini, Cazzaniga, , Conter, De Lorenzo, Locatelli, Lonigro, Parasole, Putti,

Rizzari, Silvestri, Valsecchi

Osservatori: Bettini, Colombini, Fazio, Gotti

Rizzari in qualità di coordinatore del GdL LLA porge il benvenuto e ringrazia per la presenza alla riunione e per il lavoro svolto negli ultimi 12 mesi. Illustra l'agenda e cede la parola a M.G. Valsecchi per la presentazione del protocollo ALL 2009 e 2017.

AIEOP-BFM-ALL2009

1. Valsecchi ricorda che a metà settembre 2024 verrà richiesto un ultimo aggiornamento relativamente allo studio AIEOP-BFM-ALL2009, con scadenza di invio a metà ottobre 2024.

AIEOP-BFM-ALL2017

2. Valsecchi aggiorna sullo stato di avanzamento dello studio AIEOP-BFM-ALL2017 relativamente ai pazienti diagnosticati entro Ottobre 2022. In particolare, sono stati arruolati e risultano eleggibili 4060 pazienti. In particolare, nei centri AIEOP sono stati arruolati 1356 pazienti, considerando le diagnosi effettuate fino al 31/08/2023. Nel contesto AIEOP si sottolinea la quota rilevante di pazienti stranieri eleggibili e arruolati al trattamento provenienti dall'estero (Ucraina o da altri paesi).

In AIEOP si sottolinea una percentuale più elevata di LLA-T probabilmente correlata all'aumento di pazienti nella fascia di età tra i 15-17 aa; i pazienti con LLA-T e PPR risultano essere in percentuale maggiore rispetto a quella osservata negli altri gruppi (AIEOP 47,4%, BFM-G 37,6%, OTHERS 32,4%). Alcuni centri AIEOP eseguono valutazione al g+8 con flow e non morfologica; per le LLA T, è stato previsto di valutare la percentuale di PPR x centro. La percentuale di PPR è lievemente superiore nei pazienti che sono stati sottoposti alla prima puntura lombare dopo le 72 ore dalla diagnosi (25,4% di PPR in pazienti che hanno ricevuto PL tra il 4°-6° giorno; 30,8% di PPR nei pazienti che hanno ricevuto PL tra il 7°-8° giorno).

Dal punto di vista delle caratteristiche genetiche, è stato sottolineato che in AIEOP vengono identificate una percentuale inferiore di pazienti con t(12;21) rispetto al BFM-G (20% vs 24,6%); questo dato è stabile negli anni e potrebbe rispecchiare verosimilmente aspetti di tipo popolazione- specifici. Si evidenzia anche una percentuale superiore rispetto agli altri gruppi di pazienti con dato di traslocazioni e IKZFplus non noto, probabilmente legato alla scarsa qualità del campione analizzato.

Per quanto riguarda la stratificazione, in AIEOP si ha una percentuale maggiore di pazienti con FCM g+15 > 10% (AIEOP 16,6%, BFM 13,6%, OTHERS 13,6%) e PCR-MRD-HR (AIEOP 4,2%, BFM 2,9%, OTHERS 3,3%). Sulla base esclusivamente della PCR-MRD al TP2 i pazienti sono così suddivisi: 31,8% SR, 54,2% MR, 6,3% MR-SER, e 4,2% HR. Considerando la stratificazione finale, in AIEOP i pazienti sono così suddivisi: 1. BCP ALL: SR 30,8%, MR 35,7%, HR 17,6%; 2. T-ALL: non HR 5,9%; HR 9,9%. Il 98% dei pazienti ha raggiunto la RC dopo induzione, la mortalità in induzione è pari a 0,6%, mentre in CCR è pari al 1,4% dei pazienti mentre i vivi in CCR sono il 90,6% (poco superiore al BFM-G, ma con un follow-up più breve). Valsecchi sottolinea che globalmente si è osservata una buona compliance agli studi randomizzati, con le seguenti percentuali di randomizzazioni: a. Random B: R-eHR 90%, R-HR 92%, R-MR 70% b. Random T: R-T: 93%. È stato raggiunto il target size di tutti i random B; mentre è lievemente inferiore il target size per il random T. Il monitoraggio on-site dello studio è stato eseguito in 25/33 centri. Le problematiche maggiori sono state osservate sulla modalità di raccolta dei consensi e la segnalazione/grading dei SAE.

AGGIORNAMENTO GENERALE SU ASPETTI DIAGNOSTICI, CENTRALIZZAZIONE, CAMPIONI E PROGETTI DI STUDIO NEI VARI PROTOCOLLI

Cazzaniga ripercorre le analisi genetiche e molecolari eseguite nella routine diagnostica del protocollo AIEOP-BFM ALL 2017, in particolare Ig/Tr marker screening, MLPA, ricerca di geni di fusione attraverso metodica tradizionale o analisi trascrittomiche. L'introduzione dello screening di geni di fusioni correlati a LLA attraverso analisi trascrittomiche (RNA seq). L'analisi trascrittomica è stata introdotta come screening di tutti i casi di LLA arruolati al protocollo da dicembre 2022. Ad oggi sono stati analizzati 657 nuove diagnosi di LLA; sono stati identificati 263/526 trascritti di fusione in LLA-B e 39/123 in LLA-T; Cazzaniga ha sottolineato che dati interessanti sono stati ottenuti nel sottogruppo di LLA-T, dove sono stati identificati anche trascritti ABL-class. L'obiettivo attuale è di ridurre i tempi di validazione delle fusioni, in modo da poter garantire tempi di refertazioni adeguati. 6. Buldini affronta il tema della valutazione della ploidia attraverso DNA index. È stata eseguita una valutazione retrospettiva di 4165 casi di LLA di cui era disponibile DNA index (protocollo AIEOP-BFM ALL 2017, 2017 osservazionale e 2009). Tra questi, l'1% aveva DI < 0,8. È stata osservata una buona concordanza tra dato del cariotipo e dato DI, per cui al momento AIEOP proseguirà con questa metodica. Buldini riporta i dati di FCM-MRD valutata al giorno + 33 del protocollo AIEOP-BFM ALL 2009 (1323 analizzati/2052 pazienti eleggibili e valutabili). Vengono mostrati i dettagli della casistica analizzata e viene riportato il confronto tra i dati CFM g+33, i dati di morfologia ed i dati di PCR-MRD e vengono mostrate curve di EFS e CI secondo stratificazione CFM g+33 (< 0,05%; 0,05 e 0,5; 0,5% e 5%),

PROTOCOLLO OSSERVAZIONALE AIEOP-ALL2024 (C. RIZZARI)

Rizzari aggiorna in merito al processo di sottomissione del protocollo osservazionale AIEOP- ALL2024, che ha l'obiettivo di arruolare i pazienti di età inferiore ai 18 anni con nuova diagnosi di LLA, in attesa del nuovo protocollo AIEOP-BFMALL2025. Il protocollo è stato sottomesso ad AIEOP con richiesta di sponsorship ed è stato approvato da AIEOP; ora si attende sottomissione al comitato etico. (N.d.R la sinossi del protocollo è stata successivamente inviata a tutti i centri AIEOP per adesione successiva sottomissione). Rizzari aggiorna in relazione alla mancata approvazione da parte di AIFA alla richiesta di inserire il blinatumomab nell'elenco dei farmaci istituiti, ai sensi della Legge n.648/96, per il trattamento con immunoterapia di pazienti pediatrici di nuova diagnosi di leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B, definiti ad alto rischio sulla base dei criteri identificati nel protocollo AIEOP-BFM 2017, come parte della terapia di consolidamento. Si è concordato di reiterare la richiesta con una rebuttal letter (N.d.R inviata successivamente in data 20.03.2024) nella quale venga ulteriormente enfatizzata l'opportunità della concessione di tale specificità sulla base dei risultati disponibili in letteratura.

PROTOCOLLO AIEOP- BFM- ALL2025 (C. RIZZARI)

Viene illustrato brevemente il disegno del nuovo protocollo, che prevedere un master protocol che conterrà tre sub-protocols per B-ALL (subprotocols SR, MR e HR) e un subprotocol per le T -ALL non-SR. Si percorrono rapidamente i diversi studi randomizzati previsti nei sub-protocols e le modifiche dei criteri di stratificazioni inserite nel nuovo protocollo. Per quanto riguarda le LLA-B, i pazienti stratificati a rischio standard, secondo i nuovi criteri di definizione, dopo la fase IA e Cons A avranno una prima randomizzazione blinatumomab + escalating Metotrexate + protocollo V (DXM per 14 giorni + VCR 2 dosi + PEG-L-ASP 1 dose, seguiti da 2 blocchetti di ARA-C) vs trattamento chemioterapico tradizionale. I pazienti MR verranno randomizzati per blinatumomab vs consolidation B. I pazienti early HR verranno randomizzati per blinatumomab vs consolidation B; a questo seguirà HR1 e due cicli di blinatumomab e protocollo II. Per quanto riguarda le LLA-T, si prevede l'inserimento di venetoclax nel trattamento di tutti i pazienti considerati ultra-HR, mentre attraverso uno studio randomizzato nei pazienti non-SR-non VHR.

Protocollo INTERFANT21. (F.Locatelli)

Locatelli ha aggiornato sullo studio Interfant21 (già approvato in Olanda), dove verranno arruolati pazienti infant LLA o MPAL esclusivamente con riarrangiamento KMT2A. Il protocollo è già stato approvato dal CE in Olanda, dove risulta già arruolato il primo paziente. Il consorzio AIEOP-BFM si è impegnato ad attivare il protocollo dopo la conclusione dello studio AIEOP-BFM-ALL2017. Nel protocollo è previsto un utilizzo estensivo e precoce del Blinatumomab nei pazienti MR e HR. I pazienti verranno stratificati in 4 gruppi di rischio: HR, MR, MR-low, MR-high in funzione della MRD a fine induzione. Dopo la fase di induzione tutti i pazienti riceveranno un ciclo di 4 settimane di Blinatumomab; i pazienti MR se al termine del ciclo avranno una MRD $\geq 0.01\%$ passeranno al gruppo HR mentre se MRD $< 0.01\%$ verranno randomizzati per un secondo ciclo Blina o chemioterapia di consolidamento. La sottomissione del protocollo è già avvenuta.

Protocolli IntReALL (F. Locatelli)

Locatelli ha aggiornato sugli studi IntReALL. Per quanto riguarda SR è stata prevista una prima randomizzazione INO vs R3-Mitoxantrone ed una seconda randomizzazione che confronterà 3 cicli di Blinatumomab vs trattamento chemioterapico standard. Nei pazienti con ricaduta extramidollare al trattamento chemioterapico standard è stata prevista l'aggiunta di un ciclo di blinatumomab. Per quanto riguarda i pazienti VHR, Milteny biomedicine sarà lo sponsor diretto del trial. Per le LLA-T recidivate midollari, è stato previsto un protocollo che prevede randomizzazione R3 + venetoclax vs R3 + venetoclax e navitoclax con l'ipotesi che l'associazione dei 2 bcl-2 inhibitors possa migliorare anche i livelli di risposta di MRD. Alla luce della risposta dell'MRD i pazienti verranno poi indirizzati a HC1 + venetoclax o arruolamento a HEM-iSMART o CAR-T come strategia per ridurre i livelli di MRD pre-HSCT. L'utilizzo del venetoclax durante F1 e F2 è stato previsto anche per le recidive LLA-T extramidollari. Anche in questo caso i pazienti che non raggiungono la remissione completa, saranno arruolabili ai protocolli HEM-iSMART. L'attivazione di questo protocollo è prevista intorno ad ottobre 2024 per le recidive di LLA-B; mentre richiederà più tempo per le LLA-T.

Protocollo ESPHALL2010-COGAALL1631 (V. Leoni)

Leoni ha aggiornato lo stato di avanzamento dello studio: AIEOP è stato il primo gruppo che ha attivato questo studio a luglio 2017 mentre l'ultimo gruppo è il Regno Unito che ha aperto lo studio nel 2022. A gennaio 2021 è stato approvato un emendamento che prevede l'arruolamento anche di pazienti con fusioni ABL-class. Ad oggi sono stati arruolati 622 (294EsphALL, 320 COG); stratificati come SR 93% nei Ph pos 94% nei ABL-Class e come HR 7% nei Phpos e 6% negli ABL-class. I dati di adesione della randomizzazione sono molto buoni, con percentuali di pazienti randomizzati pari al 89% in entrambi i gruppi.

I lavori vengono chiusi alle ore 19.00 con la previsione di rivedersi alle Giornate AIEOP di Bologna a metà Aprile

Carmelo Rizzari

Coordinatore GdL AIEOP LLA