AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

Presidente
A. Mastronuzzi

Segreteria Scientifica
A. Colombini, T. Perillo, A. Zibaldo

Giornate AIEOP

RIMINI
Hotel Savoia

13-14 aprile 2026

Sarcomi Ossei

Sebastian D. Asaftei

Ospedale Infantile “Regina Margherita
Torino

Il sottoscritto Sebastian D. Asaftei

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

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

Original Reports | Pediatric Oncology

Is There a Role for Mifamurtide in Nonmetastatic High-Grade Osteosarcoma? Results From the Italian Sarcoma Group (ISG/OS-2) and Spanish Sarcoma Group (GEIS-33) Trials

Emanuela Palmerini, MD, PhD[1,2]; Cristina Meazza, MD[3]; Angela Tamburini, MD[4]; Catalina Márquez-Vega, MD[5]; Gianni Bisogno, MD[6]; Franca Fagioli, MD[7]; Virginia Ferraresi, MD[8]; Giuseppe Maria Milano, MD[9]; Luca Cocoli, MD[10]; Alba Rubio-San-Simón, MD[11]; Oscar Gallego, MD[12]; Maria Esther Llinares Riestra, MD[13]; Carla Manzitti, MD[14]; Jaume Mora, MD[15]; Mª Ángeles Vaz-Salgado, MD[16]; Roberto Luksch, MD[3]; Cristina Mata, MD[17]; Michela Pierini, BSc[1]; Elisa Carretta, BSc[18]; Marilena Cesari, MD[1]; Anna Paioli, MD[1]; Andrea Marrari, MD[1]; Katia Scotlandi, PhD, BSc[18]; Massimo Serra, BSc[1]; Sebastian Dorin Asaftei, MD[1]; Marco Gambarotti, MD[20]; Piero Picci, MD, PhD[18]; Stefano Ferrari, MD[1]; Claudia Valverde, MD[21]; Toni Ibrahim, MD, PhD[1]; and Javier Martin Broto, MD[22,23,24]

DOI https://doi.org/10.1200/JCO.25.00210

ABSTRACT

PURPOSE Outcome of patients with localized osteosarcoma is challenging. The role of mifamurtide is still a matter of debate. Two prospective trials were carried out in Italy (ISG/OS-2) and Spain (GEIS-33) with mifamurtide in ABCB1/P-glycoprotein (Pgp)–positive patients.

PATIENTS AND METHODS Patients age ≤40 years with localized extremity high-grade osteosarcoma were eligible. Analysis of Pgp expression from diagnostic biopsy was centralized. Patients received two cycles of preoperative methotrexate, doxorubicin, and cisplatinum (MAP) before surgery. Postoperatively, in case of Pgp overexpression (Pgp-positive), mifamurtide was added, combined with doxorubicin (one cycle) and four consecutive cycles of high-dose ifosfamide (HDIFO) for patients with poor histologic response, or with MAP in case of good response. Patients who were Pgp-negative received MAP postoperatively. We present the merged analysis of ISG/OS-2 and GEIS-33 trial, an observational study with same inclusion criteria and treatment of ISG/OS-2. The primary endpoint was 5-year event-free survival (EFS) according to the use of mifamurtide. Secondary endpoint was overall survival (OS).

RESULTS From March 2013 to April 2018, 398 patients were analyzed. The median age was 14 years (range, 4-40), male/female: 238/160 (1.48/1.0); 211 of 398 (53%) tumors were Pgp-positive, and 204 of 398 (51.3%) patients received mifamurtide. With a median follow-up of 70 months (IQR, 49-90 months), the 5-year EFS and OS were 65.2% (95% CI, 60.1 to 69.8) and 74.8% (95% CI, 69.8 to 79.0), respectively, with superior EFS for patients undergoing mifamurtide and chemotherapy as compared with EFS of patients undergoing chemotherapy alone (5-year EFS 71.4% *v* 58.3%; *P* = .0139) not confirmed at multivariable analysis (*P* = .0593).

CONCLUSION In this merged analysis with a risk-adapted strategy for nonmetastatic osteosarcoma, the group with unfavorable prognoses, identified by Pgp expression, performed well when mifamurtide, combined with HDIFO in case of poor response, was administered after surgery.

ACCOMPANYING CONTENT

- Appendix
- Data Sharing Statement
- Data Supplement
- Protocol

Accepted June 13, 2025
Published August 18, 2025

J Clin Oncol 43:3113-3122

View Online Article

INTRODUCTION

High-grade osteosarcoma is the most frequent primary malignant bone tumor among children and adolescents and young adults (AYAs).[1-3] In the past 50 years, survival has not improved, and novel therapeutic strategies are urgently needed.[4,5]

Histologic response to neoadjuvant chemotherapy according to Huvos has consistently shown a strong correlation with survival in patients with localized osteosarcoma.[6] In addition, high levels of ABCB1/P-glycoprotein (Pgp), an efflux pump that reduces the intracellular concentration of doxorubicin, demonstrated an unfavorable prognostic factor in osteosarcoma in several published series, but controversy [illegible] on its

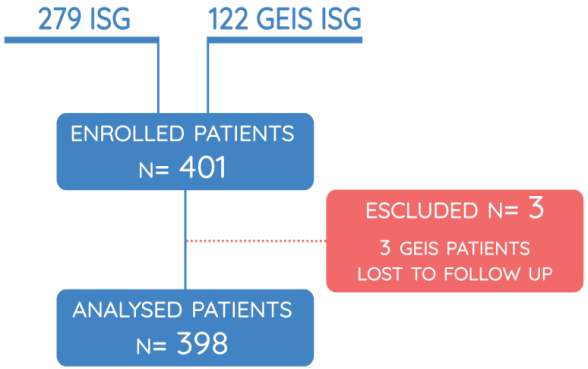
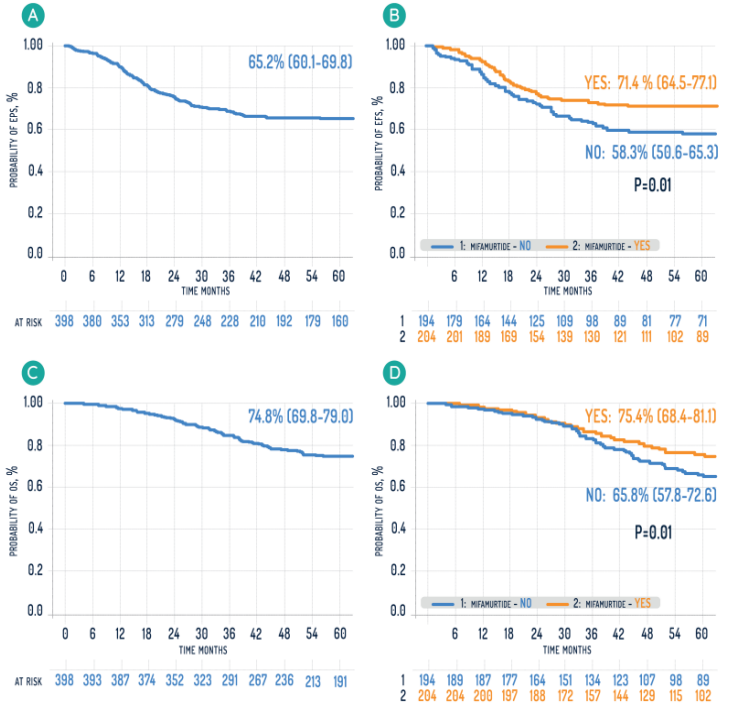
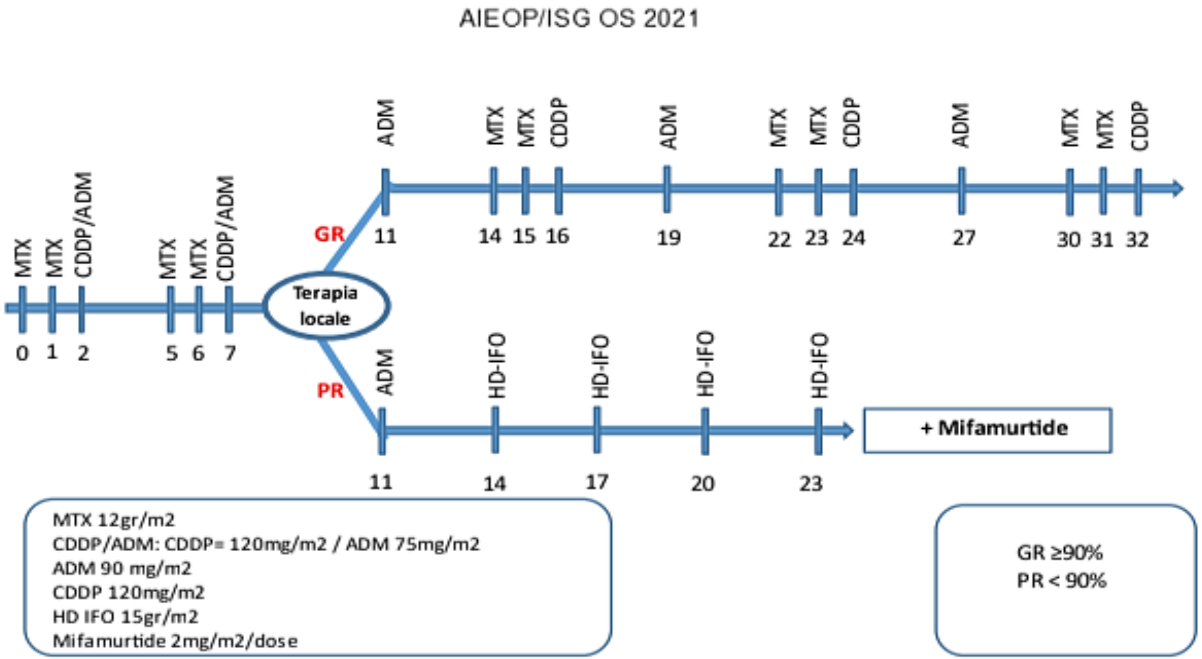


Table 3: Univariate Event-free survival (EFS) according to histological response to induction chemotherapy and mifamurtide.

	n	5-year EFS (95%CI)	P value
Good responder			
MAP+mifamurtide	87	83.5% (73.7-89.9)	0.1238
MAP	77	73.5% (61.5-82.3)	
Poor Responder			
MAP+HDIFO+mifamurtide	115	62.5% (52.7-70.8)	0.0454
MAP	112	47.0% (36.9-56.4)	



AIEOP/ISG OS2 Oss



AIEOP/ISG OS2 Oss

Centri partecipanti	PI	Approvazione etica	Convenzione	Delibera	Status
OIRM Torino	Franca Fagioli	26-mag-21	NA (vale il parere)	15-giu-21	aperto
FPO Candiolo	Sandra Aliberti (approvazione cambio PI 18/4/23)	08-ott-21	NA (vale il parere)	04-nov-11	aperto
CRO Aviano	Maurizio Mascarin	04-nov-11	NA (vale il parere)	18-nov-21	aperto
IFO-IRE	Virginia Ferraresi	20-ott-21	NA (vale il parere)	n.998 28 sett 2021	aperto 03/12/2021
INT Milano Pediatria	Cristina Meazza	29-set-21	ok	530 del 21/10/2022	aperto 28/10/2022
INT Milano Adulti	Rossella Bertulli	29-set-21	ok	540 del 27/10/2022	aperto 28/10/2022
IOR Bologna	Toni Ibrahim	05-ott-21	ok	09/10/2021	aperto 23/06/2022
Pediatria Padova	Gianni Bisogno	21-ott-21	10-feb-22	10-feb-22	aperto 11/02/2022
S.Orsola Pediatria Bologna	Arcangelo Prete	05-nov-21	21-giu-22	0039235 del 22/11/2021	aperto 20/07/2022
Polic. Az. Osped di Bari	Francesco De Leonardis	29-set-21	NA (vale il parere)	03-dic-21	aperto 10/12/2021
Pisa Pediatria	Luca Coccoli	01-mar-22	13-giu-22	575 del 06/06/2022	aperto 14/06/2022
Gaslini Genova	Carla Manzitti	20-giu-22	NA (vale la delibera)	640 del 22/07/2022	aperto 15/11/2022
OPBG Roma	Giuseppe Maria Milano	Convenzione in revisione OPBG			
Meyer Firenze	Angela Tamburini	23-set-24	14-ott-24	30-set-24	aperto 05/11/2024
Burlo Trieste	Marco Rabusin	18/01/2022	ok	119 del 05/07/2022	aperto 27/07/2022
Pediatria Palermo	Paolo D'Angelo	11/01/2022	NA (vale la delibera)		aperto 28/01/2022
AOU Policlinico G.Rodolico-San Marco Catania	Andrea Di Cataldo	28/02/2023	22/08/2023	31/07/2023	aperto 22/08/2023
AORN Santobono-Pausilipon Hospital					

16/18 centri attivi

AIEOP/ISG OS2 Oss

Centri aperti	Pazienti arruolati
OIRM Torino	11
Pediatria Pisa	6
INT Milano Pediatria	21
Pediatria Palermo	10
Pediatria Padova	12
Burlo Trieste	3
IOR Bologna	26
CRO Aviano	1
S.Orsola Pediatria Bologna	7
IFO-IRE	3
Meyer Firenze	5
FPO Candiolo	4
Gaslini Genova	0
INT Milano Adulti	0
Policl. Az. Osped. Bari	0
AOU Policl. G. Rodolico- San Marco Catania	0

AIEOP/ISG OS2 Oss

	ISG Os2 GEIS	EURAMOS	ISG Os2 Osservazionale
	n=398	N=1810	n=100
	n (%)	n (%)	n (%)
Histologic Response			
Good response (GRs)	164 (41.2)	888 (50)	29
Poor response (PRs)	227 (57.0)	889 (50)	62
Unknown	7 (1.8)	106 (5.8)	9

AIEOP/ISG OS2 Oss

	3-year EFS	3-year OS
ISG-OS1@5 year		
GR	71%	82%
PR	53%	70%
ISG-OS2		
GR	77%	87%
PR	53%	79%
EURAMOS		
GR ± IFN	75-77%	84-86%
PR ± IE	57-60%	72-77%

	2-year EFS	2-year OS
OS2 Oss		
	53%	89%
GR		
	84%	88%
PR		
	39%	88%

AIEOP/ISG OS2 Oss

Modulazione terapia 123/748 cicli (16%)

Tossicità ematologica > CTCAE gr 3

- Neutropenia - 189 (25%)
- Anemia - 85 (11%)
- Piastrinopenia - 87 (11%)
- Neutropenia febbrile – 14 (2%)

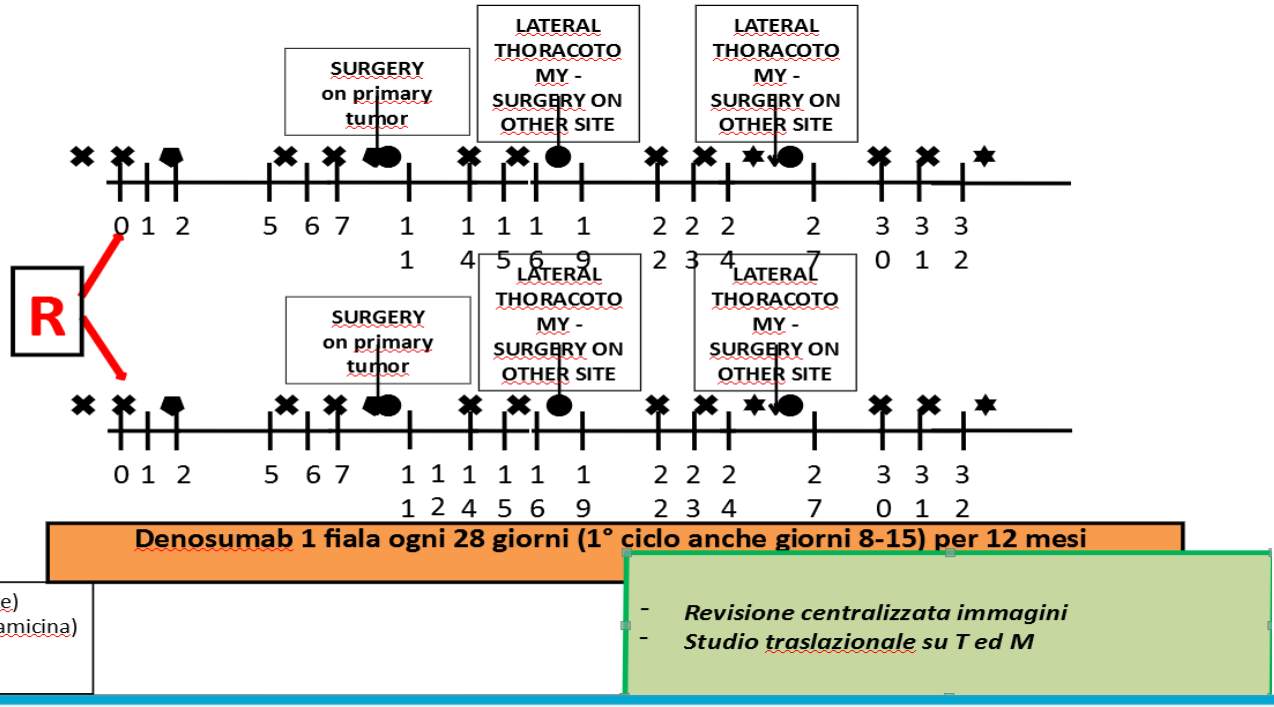
Follow-up:
3 pz - IRC

Dati mancanti 30% > 25%

Tossicità non ematologica > CTCAE gr 3

- Renale 1
- Epatica 166 (22%)
- Neurologica centrale 3
- Neurologica periferica 1

Studio di fase II, multicentrico, randomizzato, in aperto con regime MAP +/- denosumab per il trattamento dei pazienti con osteosarcoma metastatico (AIEOP-ISG-OsM+)



AIEOP-ISG OSM+

N° Centro-	Sperimentatore Principale	Città	Data apertura centro	Numero pazienti randomizzati
0307	Cristina Meazza	Milano	06/04/2023	1
0603	Tamara Belotti	Bologna	26/04/2023	0
1203	Fabiola De Gregorio	Napoli	03/05/2023	0
0101	Franca Fagioli	Torino	08/05/2023	1
0707P	Luca Coccoli	Pisa	15/05/2023	1
0707F	Angela Tamburini	Firenze	29/05/2023	0
0501	Marco Rabusin	Trieste	05/06/2023	0
9003 (adulto)	Antonella Brunello	Padova	13/07/2023	0
1114	Giuseppe Maria Milano	Roma	21/11/2023	1
1501	Paolo D'Angelo	Palermo	22/11/2023	0
0401	Marta Pierobon	Padova	29/11/2023	0
0201	Carla Manzitti	Genova	28/12/2023	0
9004 (adulto)	Toni Ibrahim	IOR Bologna	17/04/2024	3
0608	Toni Ibrahim	IOR Bologna	17/04/2024	2
9001 (adulto)	Virgina Ferraresi	Roma	-	-
0502	Maurizio Mascarin	Aviano (PN)	-	-
9002 (adulto)	Giovanni Grignani	Torino	-	-

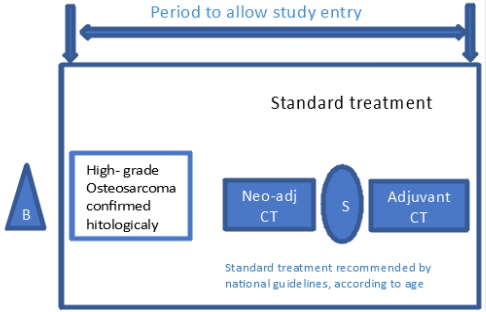
AIEOP-ISG OSM+

Sex	Age	Primary site	Metastatic site	Histology	Surgery T margins	Necrosis	M surgery	Status	Center (A/B)	Arm
F	17	femur	Lung bilateral	teleang	wide	Poor	No (RC)	NED	Torino	B
F	13	tibia	Lung monolateral	teleang	wide	Good	Yes (RCp)	NED	Milano	B
M	17	femur	Lung bilateral	OB	wide	/	no	DOD	IOR	B
F	16	Femur	Lung bilateral+ liver	OB	wide	Good	Yes + TA	NED	IOR	B
M	19	humerus	Lung bilateral + limphodes	Small cells	?	Poor	yes	DOD	IOR	A
M	20	humerus	Bone multiple	OB	wide	Poor	yes	ED	IOR	B
F	18	femur	Lung bilateral	OB	No	No	No	DOD *	IOR	A
F	13	femur	Lung bilateral	teleang	wide	Good	Yes	(NED)	Pisa	B
M	16	tibia	Lung bilateral	CB	wide	Good	No (RC)	(NED)	Roma	B

FOSTER CabOS

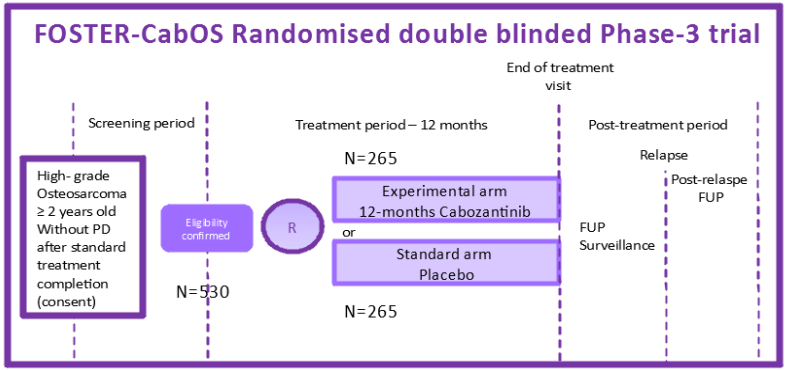
Part1
study entry/registration

Study Entry
Consent N°1



Randomisation
Consent N°2

Part2 maintenance randomised trial



First Relapse

Relapse trial
Randomised
Based on biology
Work in progress

Long term question
Work in progress

Induction
Randomised questions
Work in progress

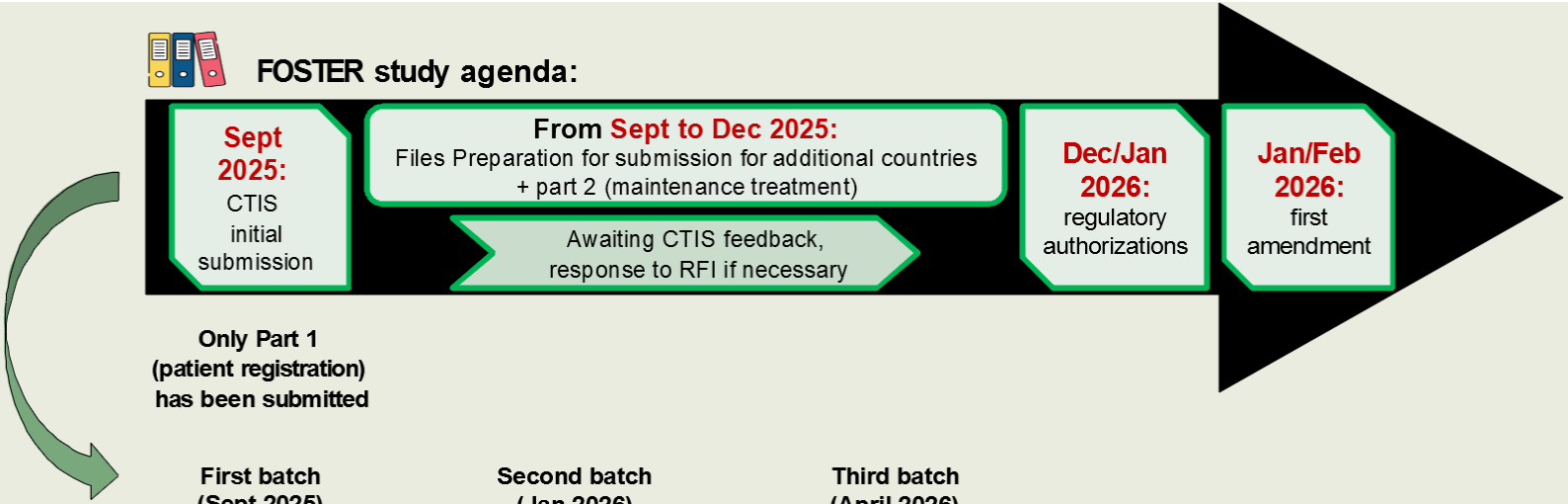
- Best standard: comaparision EURAMOS/OS2006
- Biomarkers for stratification/adapted therapies ?

Long term survivors
>5years from diagnosis

BIOLOGY questions

RADIOLOGY questions

FOSTER CabOS



First batch (Sept 2025)

- France
- Spain
- The NL
- Belgium
- Sweden
- Denmark
- Poland

Second batch (Jan 2026)

- Austria
- Finland
- Lithuania
- Norway
- Portugal
- **Italy**
- Germany
- Ireland
- Czech Republic
- Switzerland

Third batch (April 2026)

- Greece
- Hungary
- UK

FOSTER CabOS

Pending issues:

- ✓ The study has been in preparation for three years.
  Italy was not directly involved in the financing.
  Work package leaders must be exclusively located in Belgium, France, Spain, The NL
- ✓ We are waiting for a reply from CTIS
- ✓ Patients should have G1/G2 Signature before randomization (still waiting SOP)
- ✓ Rizzoli will provide for insurance, coordinating, monitoring, shipping and labelling drug/placebo.

Raccomandazioni sul trattamento sistemico del sarcoma di Ewing osseo alla diagnosi

Versione 1.1, 14 Giugno 2021

Studio EWOss Protocollo vers 1.0 del 23Mar2021

STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE PER IL TRATTAMENTO DEL SARCOMA DI EWING SCHELETRICO ALLA DIAGNOSI (STUDIO EWOss)

Titolo:	Studio clinico osservazionale per il trattamento del sarcoma di Ewing scheletrico alla diagnosi (Studio EWOss)
Codice dello studio:	ISG-EWOss
NCT number:	
Sponsor:	I.S.G. Italian Sarcoma Group
Telefono dello Sponsor:	Tel +39/051/014.59.78
Versione e data del protocollo:	Versione 1.0 del 23 Marzo 2021
Tipologia:	**No Profit** *(in accordo al DM 17/12/2004)*
Metodologia	Osservazionale prospettico
Coordinatore Clinico Globale dello Studio	Dott. Roberto Luksch S.C. Pediatria oncologica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Via Venezian, 1 20133 Milano Tel. 02-23903669 e-mail: roberto.luksch@istitutotumori.mi.it
Project Manager	Emanuela Marchesi I.S.G: Italian Sarcoma Group Clinical Trial Unit
Supporto economico	Nessuno

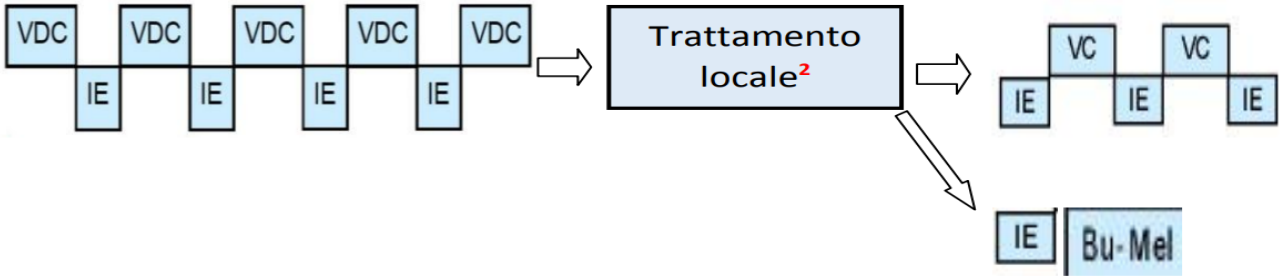
CENTRO	DATA APERTURA CENTRO	STATUS
INT Milano Pediatria	03/06/2021	OPEN
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena” IRCCS - Roma	15/07/2021	OPEN
Meyer - Firenze	28/07/2021	OPEN
INT Milano Adulti	28/07/2021	OPEN
Ospedale Infantile Regina Margherita - OIRM Torino	18/08/2021	OPEN
Centri di Riferimento Oncologico IRCCS - Aviano	04/11/2021	OPEN
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico - Bari	10/12/2021	OPEN
ARNAS Civico - Palermo	06/04/2022	OPEN
Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS - Istituto di Candiolo	07/01/2022	OPEN
IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofolo" - Trieste	20/01/2022	OPEN
A.O.U. Padova	11/02/2022	OPEN
A.O.U.Pisana	14/02/2022	OPEN
Gaslini - Genova	03/05/2022	OPEN
Humanitas - Rozzano	24/05/2022	OPEN
Istituto ortopedico Rizzoli - Bologna	23/06/2022	OPEN
Policlinico Sant’Orsola-Malpighi - Bologna	28/07/2022	OPEN
A.O.U. di Parma	28/07/2022	OPEN

Raccomandazioni sul trattamento sistemico del sarcoma di Ewing osseo alla diagnosi

Versione 1.1, 14 Giugno 2021

5. Flow chart

Induzione[1] *Consolidamento*[3]

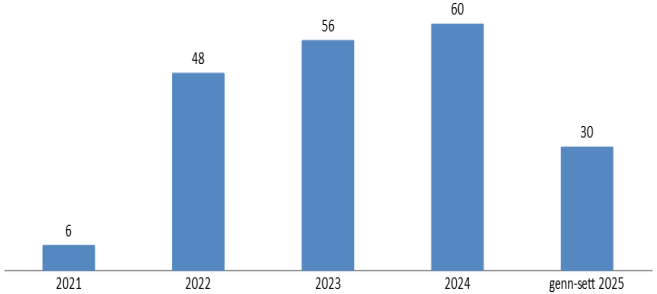


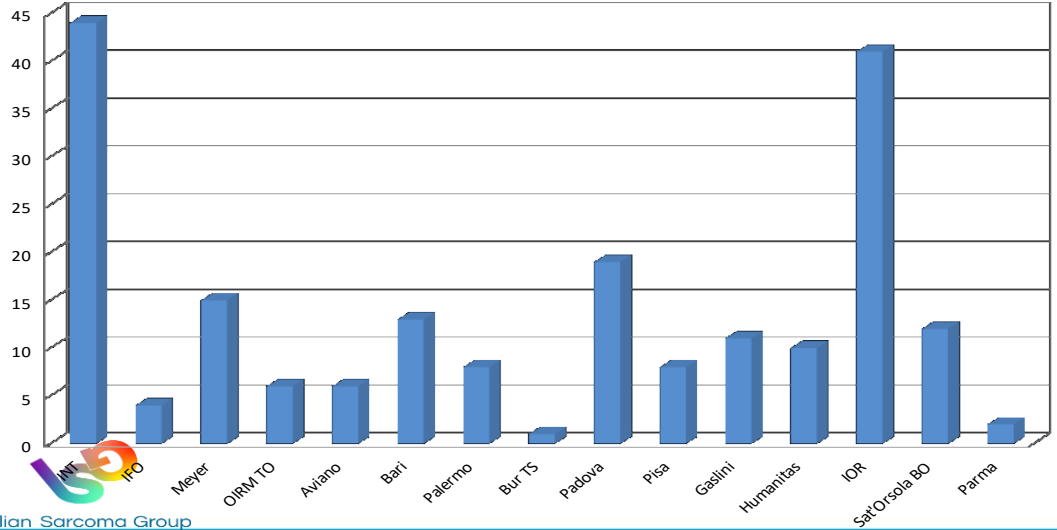
[1]Cicli ogni 14 giorni se PMN>750/mmc e PLT > 75.000/mmc; consigliato utilizzo di G-CSF dopo ogni ciclo

[2]Chirurgia e/o radioterapia secondo i criteri ISG/SSG III - IV ed ISG/AIEOP EW1 -EW2

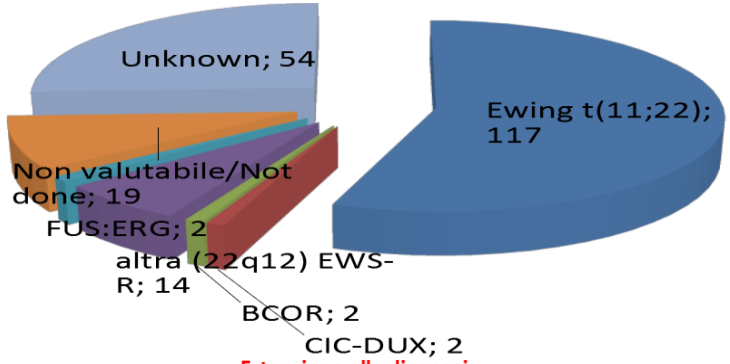
[3]In relazione alla risposta alla terapia di induzione

Arruolamento per anno

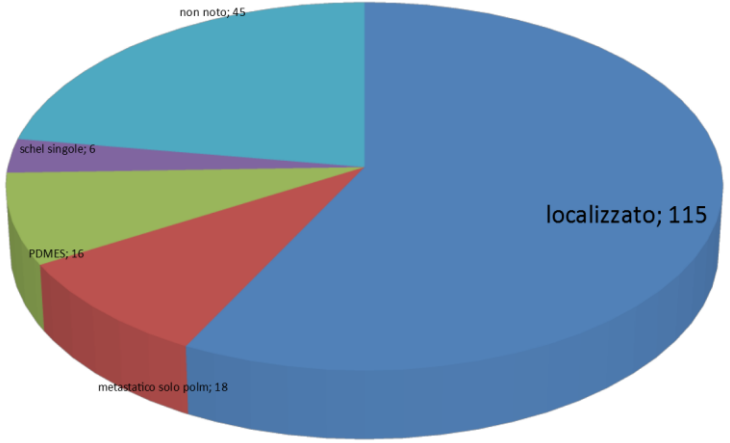




Diagnosi molecolare



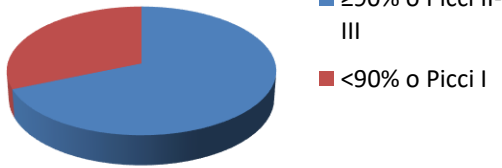
Estensione alla diagnosi



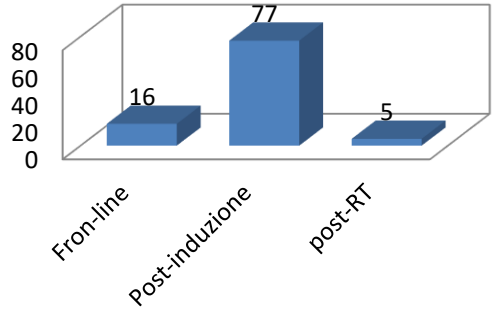
Trattamento locale sul tumore primitivo

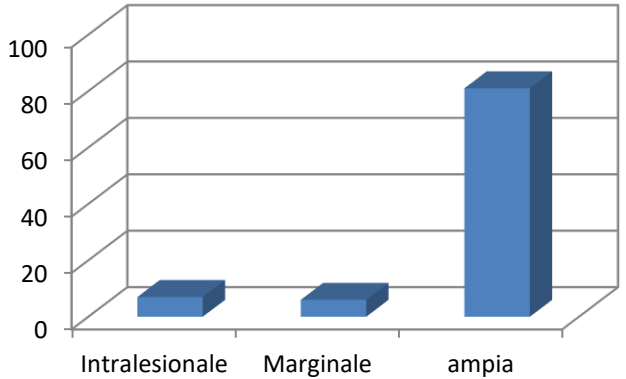
Tratt locale localizzati (n=115)	
Solo chirurgia	51
Trattamento combinato S+RT	26
solo radioterapia	17
non noto/non ancora effettuato?	21

Tratt locale Metastatici (n=44)	
Solo chirurgia	10
Chir + RT	11
solo radioterapia	11
non noto/non ancora effettuato?	12



Trattamento Chirurgico sul T

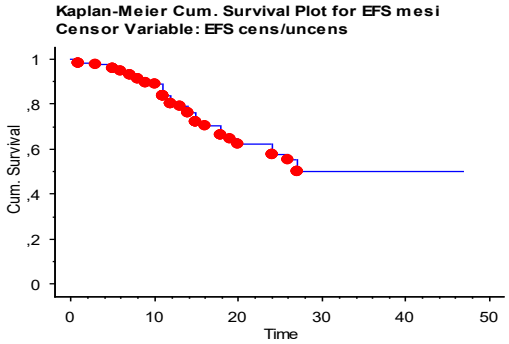




Tossicità

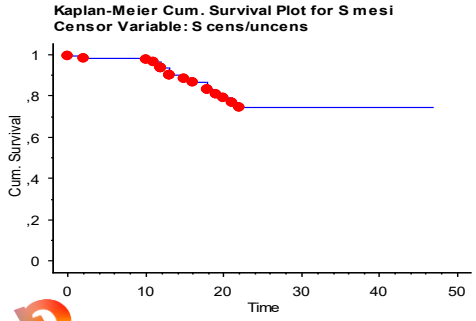
Induzione	Consolidamento	Chirurgia	Radioterapia
embolia polmonare massiva dopo I ciclo causa di morte improvvisa	Subocclusione	Pneumotorace, deiescenza ferita chirurgica	Pancitopenia
Neutropenia febrile (vari episodi) Rash cutaneo	mucosite	Febbre con isolamento di pseudomonas aeruginosa nell'espettorato ed enterite da clastridium. Raccolta in sede di protesi della parete toracica dx compatibile con sieroma	Accentuazione dei disturbi alle gambe (parestesie) e urinari (sensazione di punture). Segnalate iperemia orifizio anale, alvo con feci molli
ALT incremento	TOSSICITA' MIDOLLARE	Febbre ed infezione della ferita chirurgica con conseguente ritardo della CT. La paziente ha presentato un quadro di vescica neurologica associato a paraparesi degli arti inferiori	Dolore toracico trattato con terapia steroidea
Mucosite G3	piastrinopenia G3 prolungata	Deiescenza	Cistite emorragica; Proctocolite
Tox neurologica subocclusione intestinale	Febbre in apasia	Febbre e deiscienza della ferita chirurgica e svuotamento dell'ematoma infetto (creatosi post int) in data 25/04/2023. Nella stessa giornata avviata terapia antibiotica	
allergia etoposide (dispnea e tosse)	Crisi comiziale in corso infusione ifo del 3 ciclo		
PARESTESIE	Herpes zooster nervo sciatico		
Trombosi atrio dx	Mucosite G3		
Anuria, IRA, Sepsi, Pancitopenia	mucosite G4		
Shock settico da infezione CVC (Pseudomonas auriginosa) trattato con antibiotico	Neutropenia febbrile		
Neutropenia febbrile G3	Mucosite orale G3		
Sospetto shock settico Mucosite cavo orale	Mucosite		
Mucosite cavo orale	Mucosite cavo orale Mucosite G3		
Neutropenia febbrile	Mucosite		
Febbre			
Neutropenia febbrile			
Neutropenia febbrile Aplasia febrile			
Ileo paralitico			
Proctocolite e cistite emorragica post radioterapia			
Riduzione FE			

EFS globale



	n	2-yrs EFS	SE	3-yrs EFS	SE
Tutti	124	57%	0.062	50%	0.068

Survival globale



	n	2-yrs S	SE	3-yrs S	SE
Tutti	124	74%	0.058	74%	0.058

EFS e OS localizzati

	n	2-yrs EFS	SE	3-yrs EFS	SE
Localizzati	90	68%	0.070	62%	0.077

	n	2-yrs OS	SE	3-yrs S	SE
Localizzati	90	81%	0.057	81%	0.057

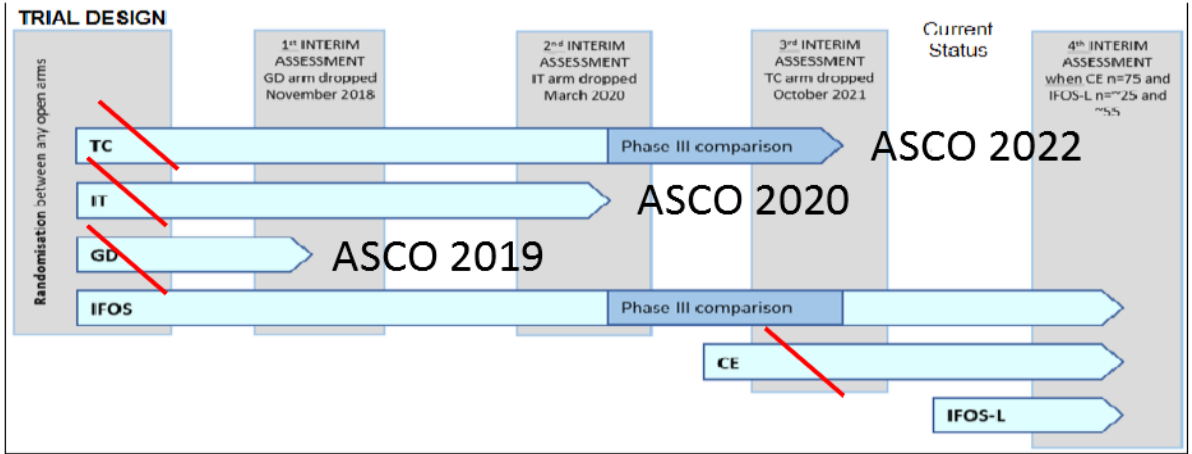
EFS e OS metastatici

	n	2-yrs EFS	SE	3-yrs EFS	SE
Metastatici	34	25%	0.11	15%	0.11

	n	2-yrs S	SE	3-yrs S	SE
Metastatici	34	59%	0.016	59%	0.016

rEECur

International Randomised Controlled Trial of Chemotherapy for the Treatment of Recurrent and Primary Refractory Ewing Sarcoma



Closed Sept. 2024

2025 ASCO ANNUAL MEETING

Phase II assessment of carboplatin with etoposide and high-dose ifosfamide in rEECur, an international randomised controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES).

Martin G McCabe, Laura Kirton, Maria Khan, Sandra J. Strauss, Claudia Valverde, Cristina Mata Fernandez, Roberto Luksch, Toni Ibrahim, Uta Dirksen, Marianne Phillips, Akmal Safwat, Jukka Kanerva, Caroline Hutter, Willemijn Breunis, Nathalie Gaspar, Hans Gelderblom, Louise M Hopkins, Mark Winstanley, Andrew J. Westwood, Piers Gaunt

rEECur Trial Design

DESIGN

Multi-arm multi-stage (MAMS) seamless phase II / III "drop-a-loser" randomized trial

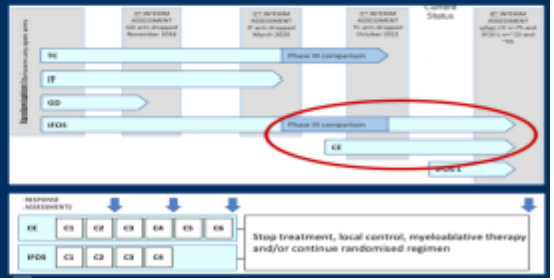
Bayesian approach with interpretation based on posterior probabilities with non-informative priors

Independent Data Monitoring Committee makes recommendations

Independent Trial Steering Committee ratifies them

DRUG REGIMENS

IFOS	Ifosfamide 3000 mg/m²	IV D1-5
CE	Carboplatin 400 mg/m²	IV D1 with
	Etoposide 120 mg/m²	IV D1-3



Median EFS:
IFOS: 5.1 months (95% CI: 3.1, 8.2)
CE: 3.5 months (95% CI: 2.5, 5.7)

6-month EFS:
IFOS: 42% (95% CI: 30%, 54%)
CE: 36% (95% CI: 25%, 47%)

1-year EFS:
IFOS: 29% (95% CI: 18%, 40%)
CE: 24% (95% CI: 15%, 35%)

Median OS:
IFOS: 14.4 months (95% CI: 11.5, 20.7)
CE: 20.2 months (95% CI: 11.2, 24.7)

1-year OS:
IFOS: 60% (95% CI: 47%, 71%)
CE: 63% (95% CI: 50%, 73%)

2-year OS:
IFOS: 34% (95% CI: 22%, 46%)
CE: 43% (95% CI: 29%, 55%)

RECRUITMENT BY COUNTRY*

Country	Number of Patients
United Kingdom	202
Spain	145
Italy	91
France	77
Germany	40
Australia	34
Denmark	13
Hungary	8
Czech Republic	7
Switzerland	10
Netherlands	6
Norway	5
Belgium	4
Finland	4
New Zealand	4
Austria	2
Poland	1
Total	**653**

* DATA UPDATED TO 28-OCT-2025

RECRUITMENT BY ITALIAN SITE*

Site	Number of Patients enrolled
IOR	42 (last pt: 22/9/25)
OPBG	15 (last pt: 01/12/23)
INT ped	14 (last pt: 25/11/22)
OIRM	10 (last pt: 04/11/21)
Meyer	3 (last pt: 08/5/20)
IFO	2 (last pt: 09/1/20)
Padova	2 (last pt: 21/11/23)
Santobono Pausillipon	2 (last pt: 28/6/23)
INT adults	1 (15/1/20)
Total*	91

*DATA UPDATED TO 28-OCT-2025

IFO VS IFO-L
RECRUITMENT BY COUNTRY

Country	Treatment Group by Number of Patients		
	IFOS	IFOS-L	Overall
United Kingdom	22	23	45
Spain	5	3	8
Italy	0	4	4
Australia	5	5	10
Switzerland	2	1	3
New Zealand	2	0	2
Denmark	0	2	2
Austria	1	0	1
Total	**37**	**38**	**75**

INTER-EWING-1

International Clinical Research Programme to Improve Outcomes in Newly Diagnosed Ewing Sarcoma — Trial 1

INTER-EWING-1

Version 3.0
1st May 2024

Coordinating Sponsor:	University of Birmingham
Sponsor protocol number:	RG_21-151
CAS code:	SA3010
EudraCT number:	2021-005061-41
EUCT number:	2024-511989-36-00
ISRCTN reference number:	17938906

EURO EWING Consortium EEC

CANCER RESEARCH UK | BIRMINGHAM CANCER RESEARCH UK CLINICAL TRIALS UNIT | UNIVERSITY OF BIRMINGHAM

INTER-EWING-1

Sponsor nazionale per Italia: Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP)

AIEOP ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

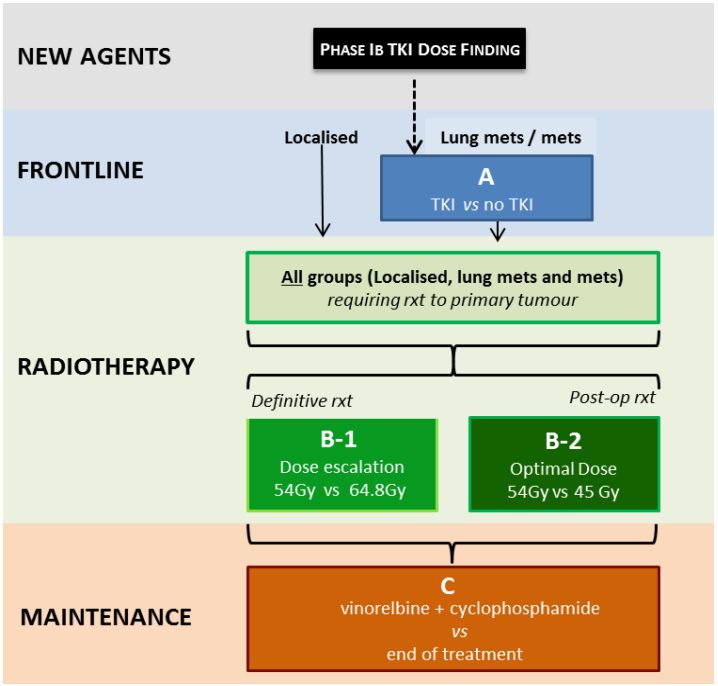
Coordinamento Nazionale: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

19 Centri Italiani partecipanti del network AIEOP e Italian Sarcoma Group

AIEOP

Italian Sarcoma Group



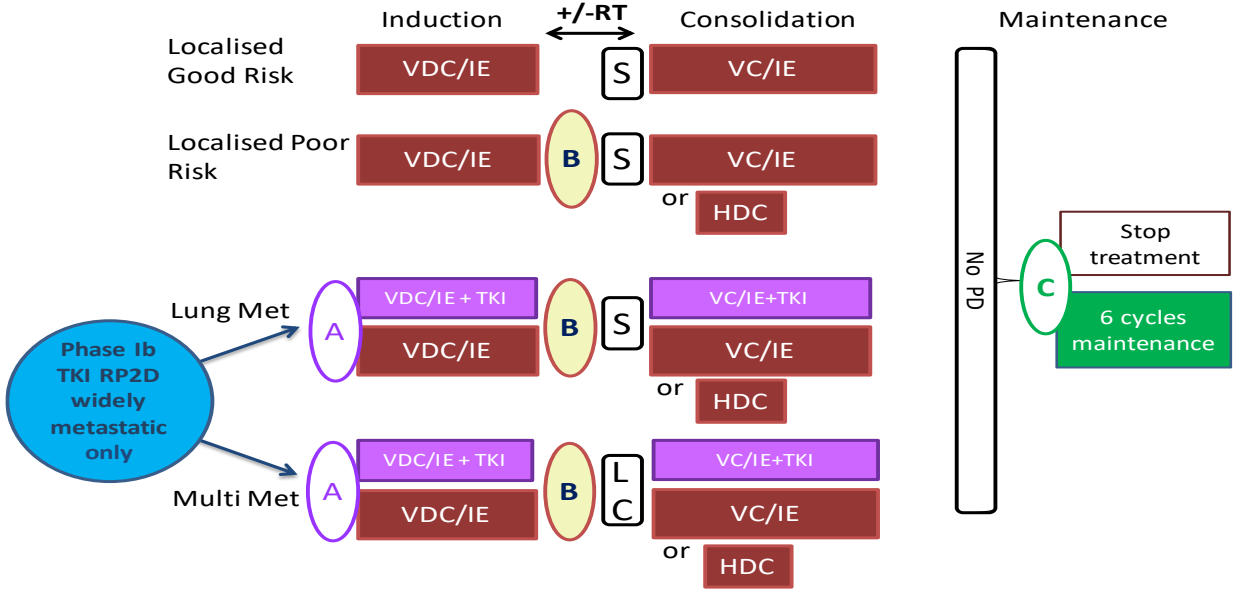
Verrà testata in forma randomizzata
la efficacia di :

1-inibitore di Tirosin-chinasi associate alla chemioterapia nella malattia ultrametastatica (fase Ib)

2-differenti dosi di Radioterapia

3-aggiunta di una terapia metronomica di mantenimento

Rxt 2nd question to be added?



Widely metastatic= metastatic excluding lung mets; No PD= no progressive disease; TKI= Tyrosine Kinase Inhibitor; CT1= chemotherapy 1 randomisation; RT1 = radiotherapy randomisation one *= only some patients eligible - see separate radiotherapy randomisation schema (*to be done once rxt protocol updated*)

Giornate AIEOP

RIMINI 13-14 APRILE 2026

N	CODICE	PI	N. pazienti dichiarati nella Site Suitability/anno
1	0307 INT COORDINATORE	Dott. Roberto Luksch	7
2	0101 TORINO	Prof. Franca Fagioli	5
3	0201 GENOVA	Dott.ssa Carla Manzitti	5
4	0401 PADOVA	Dott.ssa Marta Pierobon	4
5	0501 TRIESTE	Dott. Marco Rabusin	2
6	0502 AVIANO	Dott.ssa Elisa Coassin	2
7	0603 BOLOGNA	Dott. Federico Mercolini	5
8	0608 BOLOGNA RIZZOLI	Dott. Toni Ibrahim	5
9	0707 FIRENZE	Dott.ssa Angela Tamburini	2
10	0707 PISA	Dott. Luca Coccoli	3
11	1114 ROMA OPBG	Dott. Giuseppe Maria Milano	10
12	1308 BARI	Dott. Francesco De Leonardis	4
13	1501 PALERMO	Dott. Paolo D'Angelo	4
14	1602 CAGLIARI	Dott.ssa Rosamaria Mura	2
15	ROMA Regina Elena - IFO	Dott.ssa Virginia Ferraresi	5
16	TORINO CANDIOLO	Dott. Giovanni Grignani	
17	PADOVA IOV	Dott.ssa Antonella Brunello	3
18	MILANO Humanitas - Rozzano	Dott.ssa Alexia Francesca Bertuzzi	5

martedì 24/09/2024 11:02

Reg. EU Sperimentazioni <reg.eu.sperimentazioni@aifa.gov.it>

R: Quesito per terapia metronomica con vinorelbina+ciclofosfamide per Ewing sarcoma

A Luksch Roberto

Cc Barzanò Elena; Cristina Marchesi; Studi Clinici; Giulia Stabile; Sperimentazione Clinica Aifa

Messaggio inoltrato in data 13/10/2024 18:30.
In caso di problemi di visualizzazione del messaggio, fare clic qui per visualizzarlo in un Web browser.

Gentile dr. LuKsch,

Le spese per medicinali dotati di A.I.C, utilizzati in una combinazione sperimentale, di cui si valuta l'efficacia e la sicurezza in una sperimentazione clinica senza scopo di lucro, non possono essere sostenute dal SSN, non applicandosi l'art. 2 comma 2 del DM 30 novembre 2021.

Da quanto indicato nella sua email i farmaci usati non sono usati in accordo all'AIC

Il promotore può decidere se fornire i centri dei farmaci o rimborsarne il costo.

Cordiali saluti
Ufficio sperimentazione Clinica

AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Eleonora De Paola
Agenzia Italiana del Farmaco
Via del Tritone, 181 - 00187 Roma

Sistema Socio Sanitario
IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori
Regione Lombardia

20133 milano – via venezian, 1 – tel. 2390 – telex 333290 tumist – codice fiscale 80018230153 – partita i.v.a. 04376350155

Milano, 3 Ottobre 2024

Rif.: Approvvigionamento di vinorelbina e ciclofosfamide per os nell'ambito del trial Inter-Ewing-1

Gentile Collega, il Protocollo Inter-EWing-1 di Euro-EWING Consortium, di cui AIEOP è National Coordinating Center (NCC) prevede - per i Pazienti che concludono la terapia di consolidamento e rispettano i criteri di eligibilità - la possibilità di inclusione in una randomizzazione (randomizzazione "C") per una terapia di mantenimento metronomica (random 1:1), in cui metà dei pazienti riceverà il trattamento di mantenimento e metà concluderà invece il piano di trattamento; non è previsto braccio placebo.

Per i Pazienti randomizzati a ricevere la terapia di mantenimento, il trattamento consiste nella combinazione vinorelbina+ciclofosfamide per os per 6 cicli di 28 settimane ciascuna, secondo la schedula già sperimentata ampiamente nel rabdomiosarcoma nell'ambito degli studi EpSSG. La schedula prevede 6 cicli di 28 giorni ciascuno con vinorelbina 60 mg/m2 x os nei giorni 1, 8 and 15, e ciclofosfamide 25 mg/m2 x os /giorno x 28 giorni.

E' previsto globalmente in Europa l'arruolamento nel protocollo alla randomizzazione "C" di 450 pazienti in 7 anni, di cui la metà randomizzati per ricevere la terapia di mantenimento. Per l'Italia, stimiamo la possibilità di randomizzare per la fase del mantenimento circa 70 pazienti e trattare quindi con la terapia di mantenimento circa 35 Pazienti in tutto l'arco di tempo dello studio dei 7 anni.

I due farmaci, dotati di AIC, sono considerati nell'ambito della sperimentazione e in combinazione come farmaci IMP, e pertanto le spese per l'acquisto non possono essere sostenute dal SSN, non applicandosi l'art. 2 comma 2 del DM 30 novembre 2021 (questo è quanto mi ha risposto AIFA). Il promotore non è in grado di sostenere i costi per questa attività.Per questo motivo, per partecipare al protocollo è fondamentale sapere:

-se il Tuo Centro è in grado di sostenere con fondi propri l'acquisto dei farmaci in questione per i tuoi pazienti

-se il Tuo Centro è in grado di mantenere tracciabilità di lotti dei farmaci utilizzati

Facci sapere le tue risposte attraverso la scheda da compilare per il tuo Centro, grazie.

Un caro saluto e a presto.

Roberto Luksch

N	CODICE	Centri che hanno dichiatrato disponibilità all'approvvigionamento di vinorelbina+ciclofosfamide per os con fondi propri
1	0307 INT COORDINATORE	Sì
2	0101 TORINO	Sì
3	0201 GENOVA	Sì
4	0401 PADOVA	Sì
5	0501 TRIESTE	Sì
6	0502 AVIANO	Sì
7	0603 BOLOGNA	No
8	0608 BOLOGNA RIZZOLI	No
9	0707 FIRENZE	Sì
10	0707 PISA	No
11	1114 ROMA OPBG	Sì
12	1308 BARI	Sì
13	1501 PALERMO	Sì
14	1602 CAGLIARI	Sì
15	ROMA Regina Elena - IFO	No
16	TORINO CANDIOLO	Sì
17	PADOVA IOV	Sì

5. International Site Set-Up

NCC and International Site Set-Up progress is summarised in the table below.
The initial CTIS submission to open the trial in Europe was made on 20th March 2025.

Table 5: Summary of National Coordinating Centre Set-up

NCC	Country	Date country Activated	Date NCC Contract Fully Signed	Date sent for CA Approval	Date gained CA Approval	Date Sent for EC Approval	Date Gained EC Approval	No. of Sites Activated/ planned	Comments
CRCTU	UK	N/A	N/A	16-Dec-22	14-Aug-23	16-Dec-22	19-Jul-23	25/33	See Tables 4 & 5 for UK site specific updates.
GEIS	Spain	**22-Sep-25**	01-Aug-25	20-Mar-25	14-Jul-25	20-Mar-25	30-Jun-25	0/19	NCC contracting with sites.
AIEOP	Italy		With UoB					0/19	Preparing for second wave of CTIS application.
Oslo University Hospital	Norway		16-Oct-25	20-Mar-25	14-Jul-25	20-Mar-25	07-Jul-25	0/7	Pending PIS update in first CTIS amendment. NCC SIV on 01-Dec-2025
University Hospital Copenhagen	Denmark	**23-Sep-25**	16-May-25	20-Mar-25	14-Jul-25	20-Mar-25	07-Jul-25	2/3	See table 2 for open sites
Princess Máxima Center for Paediatric Oncology	Netherlands		21-Nov-25	20-Mar-25	14-Jul-25	20-Mar-25	07-Jul-25	0/2	Paediatrics funded only. The 4 Adult sites will need to seek funding to open. SIV date TBC
UNICANCER	France		With UoB	20-Mar-25	14-Jul-25	20-Mar-25	04-Jul-25	0/45	NCC SIV Completed. Contract negotiations ongoing. Amendment via CTIS required to address IMP supply
Mother and Child Institute	Poland		07-Nov-25					0/1	Preparing for second wave of CTIS application
SPOG	Switzerland		24-Jul-25	09-Sep-25	Expected Dec 2025	02-Sep-25	Expected Dec 2025	0/15 9 Paed (SPOG) and 6 Adult (SAKK)	SPOG need to contract with sites. With initial submission, lead site Zürich to open. All other Sites will open via an amendment. Rand B and C SIV on 10-Nov-2025.
ANZCHOG	Australia	**31-May-24**	26-Apr-24	29-May-24	12-Jun-24	30-Oct-23	24-Nov-23	11/12	See table 2 for open sites
	New Zealand	**14-Oct-24**	26-Apr-24	12-Aug-24	09-Sep-24	12-Aug-24	12-Sep-24	2/2	See table 2 for open sites
Children's Health Ireland Crumlin	Ireland		Never received					0/1	Preparing for second wave of CTIS application.
University Hospital Brno	Czech Republic		With UoB					0/1	Preparing for second wave of CTIS application.
National Cancer Center Hospital (NCCH)	Japan		With UoB			23-Jul-25		0/10	Required to open and recruit x2 patients by Apr-2026. SIV scheduled 09-Jan-2026. 1 site included in initial application

Collaborazioni

Italian Sarcoma Group

FIGHT OSTEOSARCOMA THROUGH EUROPEAN RESEARCH
FOSTER

FIGHT
OSTEO-
SARCOMA
THROUGH
EUROPEAN
RESEARCH

EURO EWING Consortium
EEC

Paediatric Ambispective **It**alian **Bo**ne **S**arcoma patients **Reg**ister - PItBoS Reg

Sponsor: Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)

Centro coordinatore: Ospedale Infantile “Regina Margherita” - AOU Città della Salute e della Scienza Torino

PI: Prof. Franca Fagioli

Disegno dello studio: Osservazionale, multicentrico, ambispettico, non farmacologico

Tipo di studio: No profit

Paediatric Ambispective **It**alian **Bo**ne **S**arcoma patients **Reg**ister - PItBoS Reg

Obiettivo primario

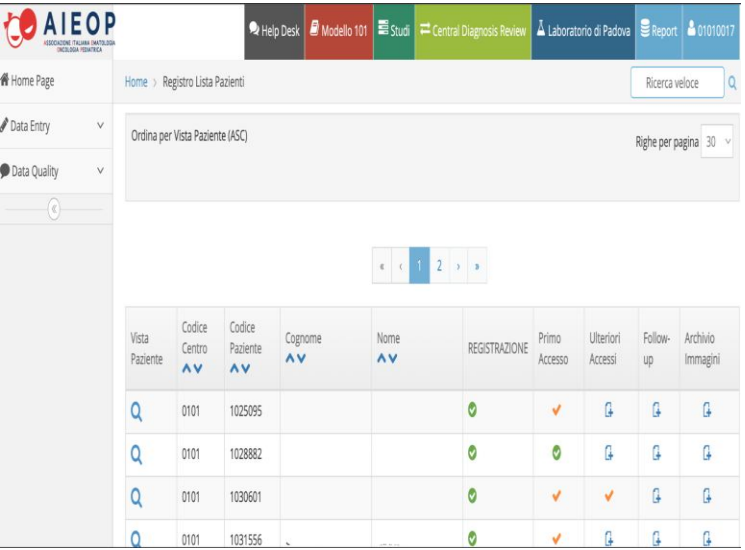
- sviluppare un registro italiano ambispettico di pazienti pediatrici con diagnosi di sarcoma osseo diagnosticati in Italia dal 01/01/1989.

Obiettivi secondari

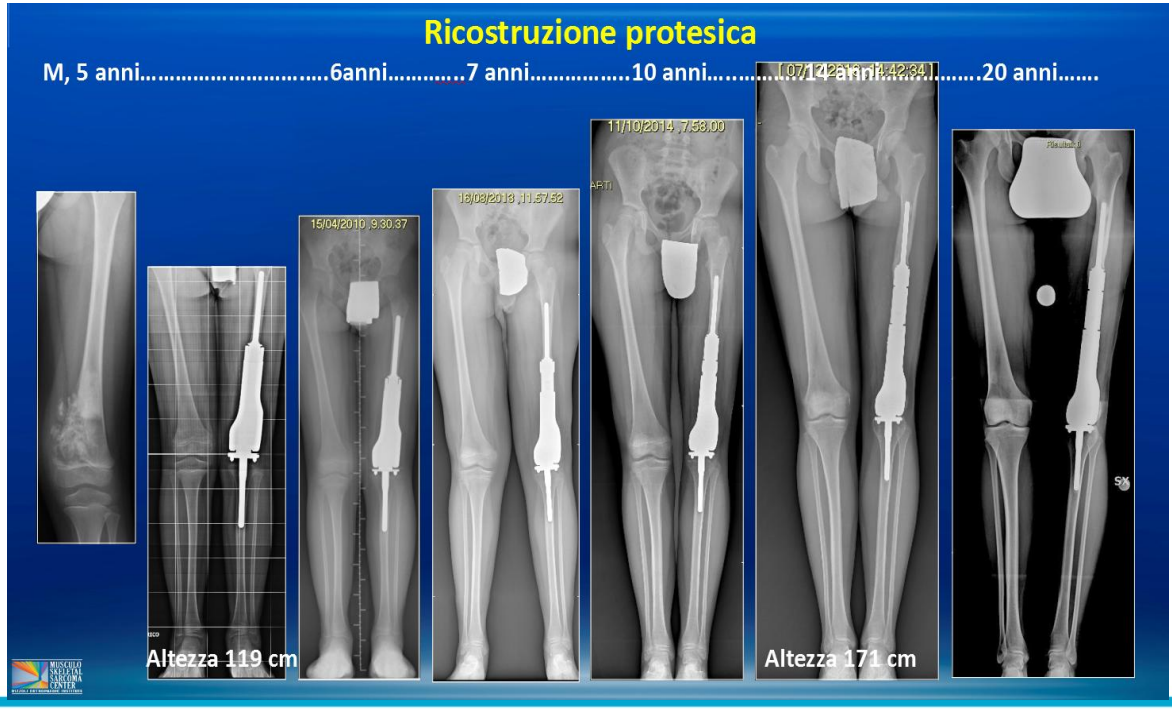
- analisi dei dati clinici, terapeutici e di follow up dei pazienti inclusi nel registro nazionale, fruibili eventualmente per futuri studi prospettivi
- comparare le differenti strategie terapeutiche applicate nei centri italiani con quelle adoperate nei diversi centri di ricerca europei.

Regi-Sarc-Ped

ARCHIVIO MULTIMEDIALE MULTICENTRICO DEI TRATTAMENTI CHIRURGICI NEI PAZIENTI IN ACCRESCIMENTO CON SARCOMI DELL'APPARATO MUSCOLO SCHELETRICO



Database online dal Luglio 2020



Regi-Sarc-Ped

CENTRO COORDINATORE	REFERENTE	CASI INSERITI	*EXCEL*
Istituto Ortopedico Rizzoli Clinica Ortopedica e Traumatologica III a prevalente indirizzo Oncologico **Bologna**	**Dott.ssa Laura Campanacci**	**180**	***893***
CENTRI PARTECIPANTI	**REFERENTE**		
Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi Unità Complessa di Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva **Firenze**	**Prof. Domenico Campanacci**	-	***179***
Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - SSD Ortopedia Oncologica Pediatrica **Firenze**	**Dott. Giovanni Beltrami**	**1**	***40***
ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini – CTO - Unità operativa complessa (UOC) Ortopedia Oncologica **Milano**	**Dott. Stefano Bastoni**	-	***?***
Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino - S.C. di Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva **Torino**	**Dott. Raimondo Piana**	**67**	***40***
IRCCS - Istituto Nazionale Tumori Regina Elena Struttura Complessa di Oncologia Ortopedica **Roma**	Prof. Roberto Biagini	-	***?***
CASI TOTALI		**248**	***1152***
CASI TOTALI (INSERITI+DA INSERIRE): 1400			

Studi in corso:

- Studio osservazionale multicentrico comparativo in pazienti affetti da Sarcoma di Ewing localizzato e metastatico nelle fasce di età 0-18 anni *vs* 19-39 anni: analisi retrospettiva ISG/AIEOP - Referente scientifico L. Coccoli – PI R. Luksch

- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo sulla valutazione delle differenze cliniche, biologiche e di outcome nei pazienti affetti da osteosarcoma: confronto tra le fasce d'età 0–18 e 19–39 anni nei protocolli ISG/AIEOP OS1, Oss e OS2 - Referente scientifico F. Mercolini – PI T. Ibrahim

- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo: Sarcomi ultra rari dell'osso dalla presentazione clinica all'outcome (proponente C. Meazza)

- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo: Osteosarcoma e sindromi predisponenti: focus sulla terapia, tossicità ed outcome (proponente C. Meazza)

- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo: Neurotossicità indotta da HD IFO nei pazienti affetti da OS e EW trattati con i protocolli AIEOP-ISG OS2, AIEOP-ISG EW1 ed EW2 (proponente A. Tamburini)

- Studio osservazionale multicentrico retrospettivo e prospettico: Osteosarcoma in recidiva e Regorafenib (proponente E. Tirtei)

- Studio osservazionale multicentrico prospettico (trasversale GdL Psicologia AIEOP): Analisi dello stato psicologico e delle esigenze dei pazienti pediatrici affetti da sarcoma osseo e dei loro caregiver, dalla diagnosi all'off-therapy (proponente G. Zucchetti)

Raccomandazioni Cardiotossicittà - GdL Sarcomi Ossei

Gruppi di lavoro

Dott.ssa Nicoletta Bertorello
Dott.ssa Rossella Mura
Dott. Paola Berchialla
Dott. Alice Pozza

- WG1: Baseline + monitoraggio on-treatment
- WG2: Biomarcatori
- WG3: Farmacogenetica/farmacodinamica
- WG4: Terapia cardiologica (primaria/secondaria)
- WG5: Integrazione cardio-onco (infusion time, equivalenze, modulazione oncologica)
- WG6: Dexrazoxane
- WG7: Survivorship/FUP (7A monitoraggio, 7B esercizio)
- **WG0 (trasversale, piccolo): definizioni/outcome/metodologia (GRADE)**

Timeline Working Groups

Ruolo dei polimorfismi genetici nella suscettibilità alla cardiotossicità indotta da trattamento nei sarcomi dell'osso (M Serra, M Rabusin)

Valutazione Ototossicità - GdL Sarcomi Ossei

Survey sull'incidenza e la prevenzione dell'Ototossicità indotta da Cisplatino nei SARCOMI OSSEI nei centri AEIOP

Dott.ssa Cristina Meazza
Dott.ssa Maria Grazia Pionelli
Dott. Federico Mercolini
Dott. Enrico Opocher

Pubblicazioni

Cancer Medicine

WILEY

Cancer Medicine

REVIEW OPEN ACCESS

Prognostic Factors in Newly Diagnosed High-Grade Osteosarcoma—A Systematic Review

Elisa Tirtei[1] | Sascha Wilk Michelsen[2] | Lianne M. Haveman[3] | Cristina Meazza[4] | Joana F. Oliveira[5] | Ayesha Rasool[6] | Emanuela Palmerini[7,8] | Will Wilson[9] | Nathalie Gaspar[10] | Sandra J. Strauss[11] | Andri Papakonstantinou[12,13] | Fredrik Baecklund[14,15] | on behalf of the FOSTER Consortium (Fight OsteoSarcoma Through European Research), work package 4 on trials in newly diagnosed osteosarcoma

[1]Department of Pediatric Oncology, Regina Margherita Children's Hospital, Turin, Italy | [2]Department of Pediatric and Adolescence Medicine, Clinic for Pediatric Oncology and Hematology, University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark | [3]Princess Maxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, the Netherlands | [4]Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy | [5]Pediatric Department, Portuguese Institute of Oncology of Lisbon, Lisbon, Portugal | [6]UCL Cancer Institute, London, UK | [7]Osteoncology, Bone and Soft Tissue Tumors and Innovative Therapies, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy | [8]Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida, USA | [9]Cancer Research UK and UCL Cancer Trials Centre, London, UK | [10]Department of Oncology for Child and Adolescent, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France | [11]Department of Oncology, UCL Cancer Institute, London, UK | [12]Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden | [13]Department of Breast Cancer, Endocrine Tumors and Sarcoma, Karolinska Comprehensive Cancer Center, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden | [14]Pediatric Oncology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden | [15]Department of Molecular Medicine and Surgery, Rare Disease Group, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Article type:
Guideline – systematic review

Title:
European guideline for imaging of primary osteosarcoma and Ewing Sarcoma in the paediatric and adult population; systematic review and joint statement by the FOSTER consortium, Euro Ewing Consortium (EEC), European Society of Paediatric Radiology (ESPR) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM).

Authors:
L.M.E. Adriaansen*, J.H.M. Merks*, E.C. van Dalen, K.F. Andersen, S.D. Asaftei, D. Bernabeu, K. Boye, A. Campello, M. Capra, S. Costa Dias, R. Dávila Fajardo, M. Dziuk, R. van Ewijk, N. Gaspar, C. Gerrand, K. Hermann, V. Isnardi, N. Jehanno, T. von Kalle, A. Lancharro Zapata, K. van Langevelde, D. Morland, R.L. Mulder, E. Palmerini, K. Rajesparan, J. Rogash, A. Safwat, S. Sivent-Cerdá, P. Spinnato, S.J. Strauss, V. Vieth, S. Vöö, M.P. Woering, S.A.J. ter Horst, A.J.A.T. Braat**, R.R. van Rijn**
* Shared first author
** Shared last author

THE LANCET
Oncology

Dear FOSTER members,

We are thrilled to officially announce that the Massimo Abate Grant, dedicated to ECIs, is being renewed for this year !
This prize will be awarded to **two ECIs** from the FOSTER consortium and will include:

- **€500** dedicated to participation in the FOSTER physical meeting, which will take place in Vienna on **September 21st and 22nd, 2026.**
- An opportunity to present their work **during the plenary session of the meeting.**
- **€1,000** to support the winner's research, including abstract submissions to journals, laboratory equipment, and other research-related expenses.

To apply, please submit a **short CV** (1 page) and **an abstract of your work on osteosarcoma** (clinical, translational, or biological) to FosterConsortium@gustaveroussy.fr by **April 30th.** The abstract should be limited to 300 words. The FOSTER Executive Committee (EC) will select the two best abstracts.

We would also like to thank the EC and the Bone Cancer Research Trust (BCRT) for making this great opportunity possible!
Don't forget to apply before April 30th!

We hope to hear from many of you.
Best regards,

Florian GAGNEUX
Scientific Project Manager
Clinical Operations Office / Department of Child and Adolescent Oncology
Gustave Roussy / FOSTER consortium (Fight OsteoSarcoma Through European Research)
9th floor - Office 830
www.gustaveroussy.fr
Follow us on *Facebook* *X* *LinkedIn* *Instagram*
Make a donation to support cancer research at Gustave Roussy

GUSTAVE ROUSSY CANCER CAMPUS GRAND PARIS
THE HOPE OF CURING CANCER HAS A NAME.

Prospettive future

- Continuare l'integrazione e il consolidamento nei gruppi di ricerca EuroEwing e FOSTER

- Standardizzare i metodi di prelievo e gestione del materiale biologico, anche in allineamento con gli studi ancillari previsti nei futuri trial

Gruppo di Lavoro Allargato Sarcomi Ossei
Torino, 27–28 novembre 2025

Grazie !!!

Gruppo di Lavoro Sarcomi Ossei AIEOP:
Dr.ssa Cristina Meazza, Milano – Istituto Nazionale Tumori
Dr.ssa Marilena Cesari, Bologna – Istituto Ortopedico Rizzoli
Dr. Giuseppe Maria Milano, Roma – Ospedale Bambino Gesù
Dr.ssa Marta Pierobon, Padova – Azienda Ospedaliera
Dr. Paolo D'Angelo, Palermo – ARNAS Civico
Dr.ssa Angela Tamburini, Firenze – Ospedale Meyer

Consulenti:
Ortopedia - Dr. Raimondo Piana, Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza Ospedale Regina Margherita
Radioterapia - Prof.ssa Silvia Cammelli, Bologna – IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria
Anatomia Patologica – Prof.ssa Antonina Parafioriti, Milano – Istituto Ortopedico G. Pini
Genomica – Dr.ssa Elisa Tirtei, Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza Ospedale Regina Margherita