

Chemio-immunoterapia nel neuroblastoma recidivato/refrattario: esperienza real-world del network AIEOP

Francesco Fabozzi

IRCCS Santobono-Pausilipon

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

AIEOP MEDICI
LECCE, 12-14 ottobre 2026
HILTON GARDEN INN

Disclosures of Francesco Fabozzi

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other

BACKGROUND

Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group





Dinutuximab Beta Added to Temozolomide-Based Chemotherapy for Children With Relapsed and Refractory Neuroblastoma: Results of the ITCC-SIOPEN BEACON Immuno Phase II Trial

STUDIO AIEOP CHEMOIMMUNO-NB-24

- Il Dinutuximab beta è stato somministrato in aggiunta alla chemioterapia standard (TEMIRI, TOTEM e Topo/Ciclo) nei pazienti con neuroblastoma recidivo/refrattario in modalità off-label.

- Lo studio raccoglie retrospettivamente i dati che emergono dalla pratica clinica: caratteristiche demografiche, schemi terapeutici, attività antitumorale e dati di sicurezza dei pazienti trattati.

- Periodo dello studio: dal 1/3/2021 al 30/06/2025

STUDIO AIEOP CHEMOIMMUNO-NB-24

Criteri di inclusione

- ❑ Età 0–21 anni
- ❑ Diagnosi istologica di neuroblastoma o ganglioneuroblastoma
- ❑ Neuroblastoma recidivato/refrattario
- ❑ Chemioterapia somministrata in concomitanza con dinutuximab beta
- ❑ Acquisizione del consenso informato (per i soggetti <18 anni il consenso informato deve essere fornito dal tutore legale)

Criteri di esclusione

- ❑ Diagnosi istologica differente
- ❑ Assenza di somministrazione concomitante di chemioterapia e dinutuximab beta
- ❑ Somministrazione di altri farmaci sperimentali in concomitanza con chemioterapia e dinutuximab beta

STUDIO AIEOP CHEMOIMMUNO-NB-24

Endpoint primari

- Tasso di interruzione del trattamento dovuto a tossicità
- Riduzione della dose del trattamento per tossicità

(Valutata secondo la scala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v 5.0)

Endpoint secondari

- Tasso di risposta obiettiva (ORR) comprendente risposta completa (CR), risposta parziale (PR) e risposta minore (MR)
- Outcome clinici in termini di Event-Free Survival (EFS) e Overall Survival (OS) dall'inizio del trattamento.

RISULTATI

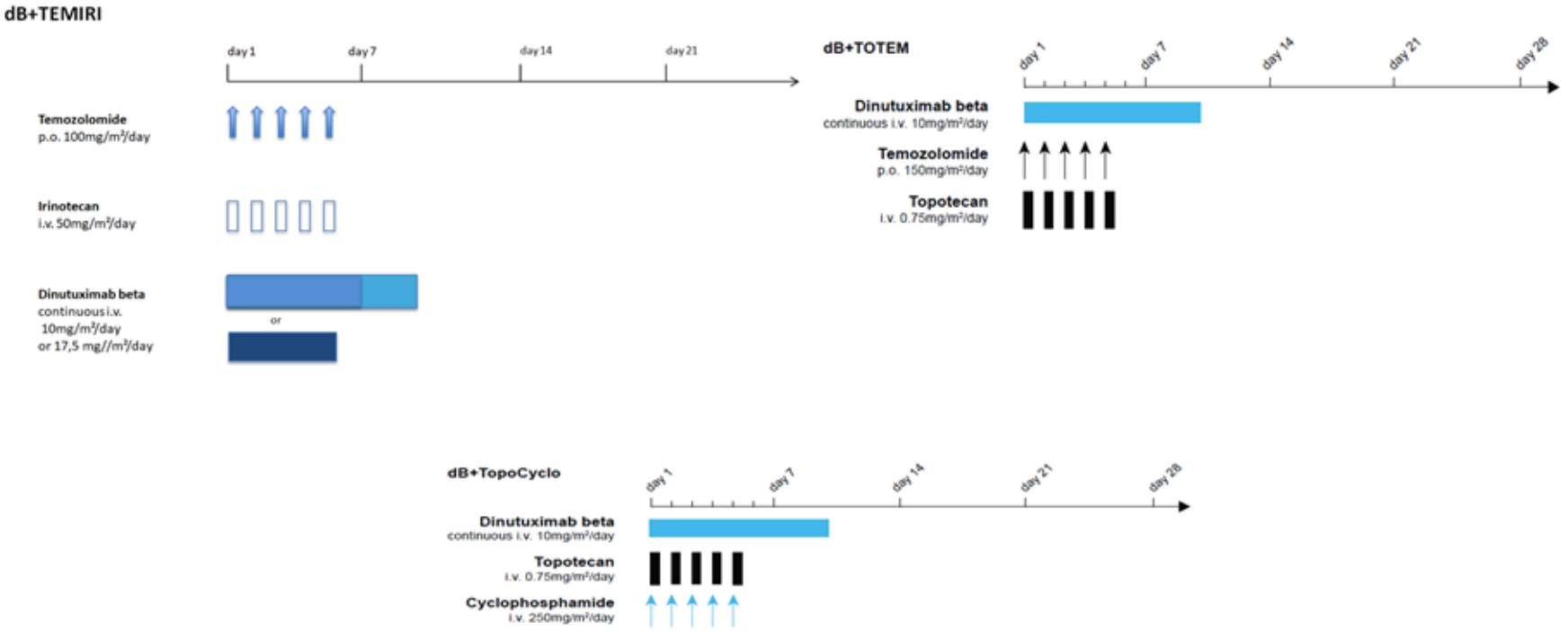
PAZIENTI INCLUSI: 55

Età mediana alla diagnosi (range; IQR), anni	5.6 (1.5-19.2; 3.8-7.6)
Sesso, N (%)	
Maschi	34 (62%)
Femmine	21 (38%)
BMI z-score mediano alla diagnosi (range; IQR)	-0.8 (-4.1 a 1.7; -1.7 a 0.03)
Stadio INRG alla diagnosi, N (%)	
L2	5 (10%)
M	50 (90%)
Amplification Myc-N, N (%)	
Presente	18 (34%)
Assente	35 (63%)
Non nota	2 (4%)
Induzione in prima linea	
COJEC	44 (80%)
GPOH	7 (13%)
LINES	3 (5%)
Altro	1(2%)

Precedente chemioterapia mieloablativa, N (%)	34 (63%)
Precedente radioterapia, N (%)	30 (55%)
Precedente somministrazione di DB, N (%)	25 (46%)
Precedente terapia radiometabolica	11 (20%)
Stato di malattia all'arruolamento, N (%)	
Recidivata	38 (70%)
Refrattaria	17 (30%)
Stato di malattia all'arruolamento (dettagliato), N (%)	
PD	24 (43%)
SD	18 (32%)
PR	13 (29%)
Sedi metastatiche all'arruolamento, N (%)	
Osso	34 (61%)
Midollo osseo	28 (50%)
Fegato	5 (9%)
Linfonodi	18 (32%)
Altro	5 (11%)

Unpublished data – Please do not post

SCHEMI DI TRATTAMENTO



Modified by Raiser Patricia et al. Eur J Cancer. 2024 May;202:114001

SCHEMI DI TRATTAMENTO

Schedule	Number of courses
TEMIRI (Temozolomide 100mg/m2/day + Irinotecan 50mg/m2 /day) d1-5 + DB 17,5mg/mq/day d2-5 q21	113
TEMIRI d1-5 + DB 10 mg/mq/day d2-8 q21	50
TEMIRI d1-5 + DB 10 mg/mq/day d2-6 q21	27
TEMIRI d1-5 + DB 10 mg/mq/day d1-10 q28	10
TEMIRI d1-5 + DB 10 mg/mq/day d2-6 q28	8
TEMIRI d1-5 + DB 10 mg/mq/day d1-10 q21	3

TOTALE CICLI: 240

- Mediana cicli/paziente: 4,3 (range 1-10)

Schedule	Number of courses
TOTEM (Topotecan 0.75mg/m2 /day + Temozolomide 150mg/m2/day) d1-5 + DB 10 mg/mq/day d2-6 q28	17

Schedule	Number of courses
Topo/Cy (Topotecan 0.75mg/m2 /day + Cyclophosphamide 250mg/m2 /day) d1-5 + DB 17,5mg/mq/day d2-5 q28	9
Topo/Cy d1-5 + DB 10 mg/mq/day d2-6 q28	3

DB ≥70 mg/m² nel 75% dei cicli

Unpublished data – Please do not post

SICUREZZA

CTCAE Category (% of patients experiencing AE in arm)	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Overall
Hematological				
Neutropenia	83 (35%)	62 (26%)	43 (18%)	188 (78%)
Anaemia	152 (63%)	28 (12%)	3 (1%)	183 (76%)
Thrombocytopenia	81 (34%)	45 (19%)	23 (10%)	149 (62%)
Low WBC	84 (35%)	59 (25%)	25 (10%)	168 (70%)
Lymphopenia	60 (25%)	85 (35%)	45 (19%)	190 (79%)
Febrile neutropenia	12 (5%)	11 (5%)	1 (0%)	25 (10%)
Metabolism and nutrition disorders				
Anorexia	64 (27%)	11 (5%)	0	75 (31%)
Hyponatremia	7 (3%)	0	0	7 (3%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhoea/vomiting	83 (35%)	4 2%)	0	87 (36%)
GGT increased	73 (30%)	13 (5%)	0	86 (36%)
Alanine aminotransferase increased	105 (44%)	28 (12%)	1 (0%)	134 (56%)
Aspartate aminotransferase increased	105 (44%)	28 (12%)	1 (0%)	134 (56%)
Infections and infestations				
Catheter related infection	5 (2%)	5 (2%)	0	10 (4%)
Abdominal infection	6 (3%)	2 (1%)	0	8 (3%)
Upper respiratory infection	5 (2%)	1 (0%)	0	6 (3%)
General disorders and administration site conditions				
Fever	47 (20%)	0	0	47 (20%)
Pain	10 (4%)	0	0	10 (4%)
Hypotension	1 (0%)	0	0	1 (0%)
Bronchospasm	9 (4%)	6 (3%)	0	15 (6%)
Capillary Leak syndrome	1 (0%)	6 (3%)	1 (0.5%)	8 (3%)
Hypoxia	0	3 (1%)	0	3 (1%)
Nervous system disorders				
Peripheral sensory neuropathy	5 (2%)	0	0	5 (2%)
Renal and urinary disorders				
	3 (1%)	2 (1%)	0	5 (2%)
Skin disorders				
Rash	8 (3%)	0	0	8 (3%)
OTHERS	9 (4%)	0		9 (4%)

- Tossicità ematologiche (190/240 cicli -79%)
  - Neutropenia 78%
  - Anemia 76%
  - Leucopenia 70%
  - Trombocitopenia 62%
- Tossicità Severa (Grado 4): 26/55 pz (47.2%)
- Tossicità G4 non ematologiche in 3/240 cicli (2 aumento delle transaminasi, 1 neutropenia febbrile severa)
- Capillary Leak Syndrome (CLS) in 8/240 cicli, 7 dei quali inferiore al G3

Unpublished data – Please do not post

SICUREZZA

- Solo **un ciclo è stato interrotto prematuramente** al 5° giorno di 6 per sepsi urinaria
- **La chemioterapia è stata ridotta** in 30/240 cicli (13%, 95CI 9-17%) per:
  - 29 episodi di tossicità ematologica severa G4
  - 1 episodio CLS G3

Backbone Chemotherapy	Reduced courses
TEMIRI	28/211
TOTEM	0/17
TopoCy	2/12

p=0.53

- La **dose e lo schema di somministrazione di DB** (p=0.652) non hanno influenzato il profilo di tossicità del trattamento

Non è mai stata necessaria una riduzione della dose di DB

Unpublished data – Please do not post

EFFICACIA

✓L'82% delle risposte (IC95% 63,1–93,9) è stato ottenuto entro il quarto ciclo di trattamento

✓Un numero limitato di pazienti ha raggiunto la migliore risposta dopo almeno 5 cicli di trattamento, incluso un paziente che l'ha ottenuta dopo 10 cicli. Questo suggerisce che alcuni pazienti possano beneficiare di un'esposizione prolungata alla chemio-immunoterapia, come già riportato in altri studi.

Best Response	**n (% - 95CI)**
Objective response rate (including minimal response)	28 (**49.1 % -** 95CI 35.6 – 62.7%)
Complete response	4
Partial response	8
Minimal response	16
Stable deseanse	17
Desease control rate	45 (**78.9% -** 95CI 66.1 – 88.1%)
Progression of disease	12

Unpublished data – Please do not post

Confronto dell'ORR con la letteratura

L'**ORR** osservata nel nostro studio è in linea con quella riportata in precedenti esperienze che hanno utilizzato schemi terapeutici simili:

- **Studi con ORR comparabile**
  - ✓ **49%** – Studio real-world **COG** (TEMIRI come backbone).
  - ✓ **42,6%** – Coorte **COG**: rechallenge con Topotecan/Ciclofosfamide + dinutuximab dopo fallimento della prima chemio-immunoterapia.
  - ✓ **40–42%** – Coorte **SACHA** (Francia).
  - ✓ **48%** – Esperienza tedesca (**Lode**; N5–N6 + dinutuximab beta).

Questi studi includevano prevalentemente pazienti con malattia controllata; fa eccezione la coorte di Raiser, che comprendeva esclusivamente pazienti con malattia recidivata o progressiva.

- **Studi con ORR superiore**
  - ✓ **64%** – Studio di Wieczorek.
  - ✓ **63%** – Studio di Olgun.

In entrambe le casistiche era presente un'elevata quota di pazienti con malattia controllata.

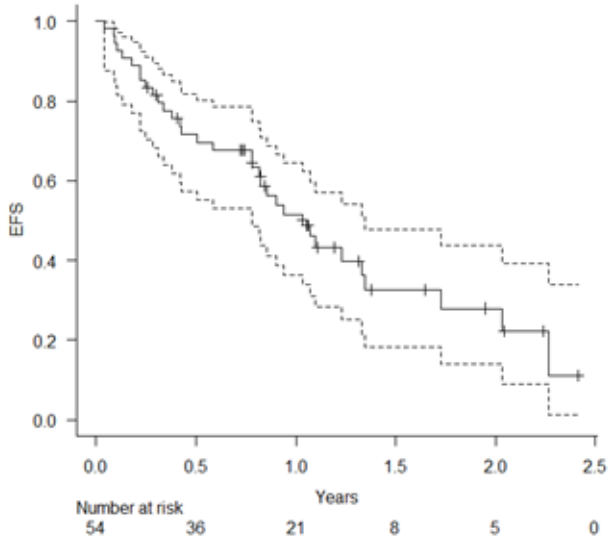
- **Studio con ORR inferiore**
  - ✓ **30,2%** – Trial **Beacon Immuno**.

In questo studio la risposta minore (MR) non era considerata una risposta obiettiva.

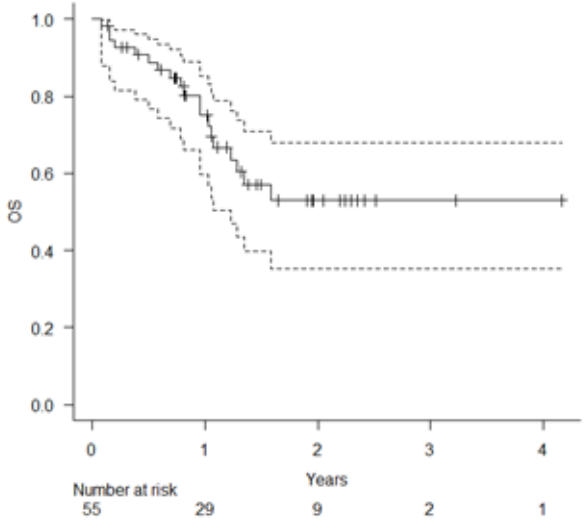
EFFICACIA

Tempo mediano di follow-up: 12 mesi (range 1-49; IQR 8-18)

1-yr EFS: 51.3% (95CI 36.7-64.2%)



1-yr OS: 75% (95CI 60.6-85.4%)



Unpublished data – Please do not post

EFFICACIA

Nel nostro studio, l'**OS a 1 anno** è risultata pari al **75%**:

- inferiore rispetto allo studio **ANBL1221** (84,9%)
- superiore rispetto al trial **Beacon Immuno** (63%) e alle principali **coorti europee real-world**:
  - Wieczorek: 47%
  - Coorte tedesca (Lode): 44%
  - SACHA (OS a 9 mesi): 53%

Differenti strategie di consolidamento???

Unpublished data – Please do not post

EFFICACIA

La sola **chemio-immunoterapia** non è sufficiente a garantire una sopravvivenza a lungo termine e dovrebbe essere inserita in una **strategia terapeutica multimodale**, comprendente trattamenti di consolidamento quali:

- CAR-T anti-GD2
- Trapianto allogenico aploidentico (HSCT)
- Terapia radio metabolica

EFFICACIA

Non ci sono differenze statisticamente significative nel 1-yr OS, né nel 1-yr EFS valutando:

- Stato di malattia (recidivi vs refrattari)
- Numero di recidive (prima vs seconda o successive)
- Trattamento precedente con DB
- Presenza del tumore primitivo
- Schema di chemioimmuno

L'amplificazione di Myc-N, non è associato ad una peggiore risposta alla chemoimmuno, tuttavia è associato a peggiore 1-yr OS (53.1% vs 86.5%; p = 0.03)

Unpublished data – Please do not post

LIMITI DELLO STUDIO

- **Studio retrospettivo**.
- Possibile **bias di selezione**, con arruolamento basato sulla decisione clinica dei singoli centri.
- **Eterogeneità** nella gestione clinica tra i centri:
  - modifiche o riduzioni di dose;
  - interruzione del trattamento per tossicità;
  - terapie di supporto;
  - protocolli di sorveglianza della malattia non standardizzati.
- Differenti schemi terapeutici, che hanno determinato **coorti di piccole dimensioni**, limitando la generalizzabilità dei risultati.

PUNTI DI FORZA

- L'analisi ha un rilevante valore **real-world**, poiché riflette la pratica clinica quotidiana dei centri **AIEOP**.

Unpublished data – Please do not post

TAKE HOME MESSAGES

- La chemio-immunoterapia con DB ha presentato un profilo di tossicità favorevole ed è risultata fattibile nella pratica clinica
- Ha ottenuto tassi di risposta superiori rispetto tassi di risposta superiori a quelli ottenuti storicamente con la sola chemioterapia
- La maggior parte delle risposte si osserva dopo i primi 2-4 cicli di trattamento
- L'attività terapeutica è risultata indipendente dal backbone chemioterapico e dallo schema di somministrazione di DB
- I dati real world supportano l'utilizzo della chemio-immunoterapia con DB come strategia di reinduzione e ponte a successivi trattamento di consolidamento nel neuroblastoma R/R
- Studi clinici prospettici randomizzati sono necessari per confermare l'efficacia, chiarire i meccanismi di resistenza e ottimizzare la selezione dei pazienti

Unpublished data – Please do not post

GRAZIE MILLE A TUTTI!!!

GDL Neuroblastoma



