Clinica Pediatrica
Direttore
Prof.ssa Adriana Balduzzi

Segreteria Direzione:
Tel. 039.233.3513
Fax 039.233.6827
Mail: segreteriadirezionecp@fondazionembbm.it

Centro Trapianto Midollo Osseo
Dr.ssa Sonia Bonanomi
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. Roberto Panceri
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
piastrine.dhe@fondazionembbm.it

Day-Hospital /Ambulatori Pediatrici
Dr.ssa C. Vimercati
Segreteria: Tel. 039.233.3279
Fax 039.233.9121
Mail:
dhped@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:geneticaped@fondazionembbm.it

Centro "Fondazione Mariani"
per le Malattie Metaboliche RareEreditarie
Dr.ssa S.Gasperini
Segreteria: Tel. 039.233.3286
Fax 039.233.4364
Mail: metabolismo.dhped@fondazionembbm.it

Centro Ricerca M. Tettamanti
Prof. A. Biondi / Prof. G. Cazzaniga
Segreteria: Tel. 039.233.3661
Fax 039.233.2167
Mail:fondazione.tettamanti@asst-monza.it

Monza, 16.11.2026

Riunione in presenza ed online del GdL AIEOP LLA
14/10/2026
Tenutasi presso la sede del LI Congresso AIEOP Lecce 12-14.10.2026

Presenti: Adriana Balduzzi, Barbara Buldini, Giovanni Cazzaniga, Grazia Fazio, Franco Locatelli, Luca Lo Nigro, Rossana Parasole, Carmelo Rizzari, Elena Varotto.

Collegati via web: Nicoletta Bertorello, Andrea Biondi, Paola De Lorenzo, Valentino Conter, Daniela Silvestri, Maria Grazia Valsecchi

1. Saluti ed apertura del meeting (Rizzari)

2. AIEOP-BFM ALL 2017, randomizzazione R-HR: vengono brevemente presentati i risultati, pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, dello studio randomizzato condotto nei pazienti con LLA-B ad alto rischio del protocollo AIEOP-BFM ALL 2017. Lo studio ha confrontato la chemioterapia standard con due cicli di blinatumomab al posto dei blocchi HR-2' e HR-3'.
All'analisi ad interim, con un follow-up mediano di 2,9 anni, il braccio sperimentale ha ottenuto un EFS a 4 anni significativamente migliore rispetto al braccio di controllo (83,0% vs 70,3%; HR 0,51). Questo vantaggio è dipeso soprattutto dalla riduzione delle ricadute, sia midollari sia a carico del SNC, passate globalmente dal 21,4% all'11,8%. Il braccio con blinatumomab ha mostrato anche una tossicità complessivamente inferiore, con eventi fatali nello 0.5% dei casi contro il 4,7% e infezioni nel 24% contro il 69%. È stata invece osservata neurotossicità nel 12% dei pazienti nel braccio Blina, con alcuni episodi convulsivi nei primi giorni di trattamento. La sopravvivenza globale (Overall Survival) non è risultata diversa tra i due bracci, a conferma dell'efficacia delle terapie di salvataggio.
L'editoriale di commento sullo stesso numero del NEJM ha definito questo studio come un "landmark trial" nel campo emato-oncologico pediatrico. Il lavoro apre la strada alla sostituzione con blinatumomab delle componenti chemioterapiche più tossiche della prima linea della LLA-B pediatrica.
Sulla base di questi risultati, la strategia del braccio sperimentale, cioè due cicli di blinatumomab al posto di due blocchi di polichemioterapia intensiva è diventata lo standard per la LLA-B ad alto rischio nelle linee guida AIEOP-BFM LLA 2026.

3. Protocollo Osservazionale LLA 2026 e problematiche contrattuali ed organizzative (Rizzari, Valsecchi, Biondi). L'iter è iniziato a dicembre 2023 con la richiesta ad AIEOP di fungere da National Coordinating Center

(NCC). L'iter ha avuto ritardi ripetuti ritardi legati alla attesa deo risultati del precedente trial, ad aspetti regolatori ed alla implementazione delle CRF:

- il preventivo CINECA purtroppo pervenuto molto tardivamente (ottobre 2024) aveva un costo di 9.000 € + IVA;
- Successivamente il CINECA ha dismesso qualunque rapporto di collaborazione con AIEOP e la gestione è passata a DATARIVER, provider che è stato individuato da AIEOP per tutti i protocolli in atto.

Stato attuale:

- **Protocollo osservazionale e approvazione:** versione finale pronta a febbraio 2026, sottomissione al CET Monza (x tutti i centri della Lombardia) il 04/06/26. Lo studio è stato approvato dal CET Monza ed è in corso l'invio a tutti i centri AIEOP aderenti per la prevista approvazione locale. Il contratto è in revisione sia presso l'amministrazione IRCCS San Gerardo di Monza che presso il Clinical Trial Office (CTO) di AIEOP.
- **Accordi e deleghe:** il 05/10/26 sono stati inviati l'accordo di collaborazione AIEOP–Fondazione Tettamanti e il nuovo modulo di delega delle attività di NCC.
- **Criticità aperta:** inaspettatamente DATARIVER ha comunicato in data 22/09/26 che le schede CRF create in precedenza (vedi punti precedenti) e che erano state derivate da quelle migrate dal CINECA erano state implementate su una piattaforma non validata. Questa comunicazione è stata appresa con dispiacere (e disappunto) da parte del centro di Monza che coordina lo studio in quanto per poter procedere in maniera conforme alle regole di conduzione dei CT, la raccolta di dati per il Protocollo Osservazionale dovrà essere effettuata su piattaforma certificata il che comporterà la loro reimplementazione sulla piattaforma validata (myHealth) di DATARIVER con un costo di ulteriori 11.000 € +IVA (costo che verrà sostenuto da Monza)
- Viene presentato lo stato di progressione del protocollo AIEOP-BFM ALL 2025 (Master Protocol e Subprotocol SR). L'attivazione è stata fortemente rallentata da ritardi regolatori legati alla internazionalità del trial, alla necessità di ottemperarre alla regole prevista dall'ordinamento europeo sui CT e dalle difficoltà nella stipula del contratto tra lo sponsor internazionale Kiel e l'NCC AIEOP (da sottolineare che AIEOP ha comunque previsto di delegare tutte le *duties* regolatorie e cliniche al centro di Monza). Tali interazioni sono di fatto iniziate A partire da Gennaio 2026 e nei mesi a seguire c'è stata un'intensa corrispondenza tra la Presidente, CTO e DPO di AIEOP da una parte e Università di Kiel dall'altra, quest'ultimo in qualità di Sponsor internazionale dello studio. AIEOP ha chiesto numerose modifiche su alcuni punti che sono stati descritti come necessari al fine di ottemperare ad alcune richieste del regolamento AIFA sulla conduzione dei clinical trials (come mero esempio i diritti da far valere limitatamente ai dati italiani, la proprietà dei dati e la gestione dei campioni biologici e il loro eventuale trasferimento a partner commerciali, la governance del trial e le pubblicazioni, la trasparenza degli accordi con le aziende farmaceutiche). Il confronto è tuttora in corso.

- La conseguenza principale di questo ritardo è stata, in estrema sintesi e purtroppo, che per l'Italia non è stato possibile rientrare nella "*first wave*" di sottomissione CTIS effettuata per le nazioni aderenti al consorzio AIEOP-BFM ALL, la cui scadenza era il 15 ottobre 2026. La Germania ha già attivato il master protocol e attiverà al più presto il sub protocol SR; Austria, Repubblica Ceca, Slovacchia e Slovenia partiranno all'inizio del 2027. L'Italia potrà essere inclusa non prima della "second wave", quindi prevedibilmente a partire da maggio 2027, sempre che si risolvano i problemi descritti in precedenza, con un avvio dello studio verosimilmente prevedibile non prima dell'estate 2027: quindi con circa un anno di ritardo rispetto ai Paesi della *first wave.*

4. Risultati R-MR presentati al TSC del 30/09/2026 (Valsecchi, Rizzari)
Dei 5.068 pazienti arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2017, 1.993 sono stati stratificati nel gruppo a rischio intermedio e 1.812 sono risultati eleggibili alla randomizzazione R-MR. Sono stati randomizzati 1.292/1812, pari al 71% degli eleggibili; 324 di questi (25%) provenivano da centri AIEOP. Il braccio sperimentale con blinatumomab conta 643 pazienti, il braccio di controllo 649.
Nell'ottobre 2025 il DSMC aveva ricevuto la valutazione preliminare dei risultati e dei dati più in generale e aveva raccomandato cautela nella diffusione dei risultati della coorte MR rispetto alla coorte HR, perché il follow-up era più breve e il numero di eventi osservati più basso. Il follow-up è stato quindi successivamente aggiornato a gennaio 2026. L'analisi presentata ha raggiunto un follow-up mediano di 3,5 anni e l'85% degli eventi attesi.
I risultati hanno evidenziato anche in questa coorte di pazienti un vantaggio significativo per il braccio con blinatumomab, con una DFS a 5 anni del 91,8% contro l'85,7% del braccio di controllo (p=0,01; HR 0,60). Il beneficio è derivato dalla riduzione delle ricadute, la cui incidenza cumulativa a 5 anni è scesa dal 14,1% al 6,7% (p=0,0004). Da notare che nel braccio sperimentale si sono verificati 5 decessi in remissione completa continua (0,8%), contro nessuno nel braccio di controllo (p=0,02). Si tratta per lo più di decessi da cause infettive, più un caso di HLH insorto peraltro prima dell'inizio di blinatumomab. La sopravvivenza globale a 5 anni non è risultata diversa tra i due bracci: 98,9% contro 98,2% (p=0,35).
Sulla scorta di questi risultati, è prevista la finalizzazione della sottomissione di richiesta ad AIFA di inserimento del blinatumomab in 648 anche per i pazienti MR in modo da facilitare il rimborso a carico del SSN.

5. Aggiornamento altri studi (Locatelli, Balduzzi)

- Interfant-21(Locatelli)

Dopo le modifiche apportate all'induzione dopo gli eventi tossici (anche mortali) osservati nella prima parte di applicazione del protocollo erano state apportate delle modifiche mirate a ridurre la tossicità e proteggere i pazienti da eventuali gravi complicanze di tipo infettivo. Purtroppo anche l'induzione così modificata è risultata comunque gravata da una forte tossicità. In sintesi: nei primi 39 pazienti arruolati, 8 avevano richiesto il ricovero in terapia intensiva e 4 erano deceduti. Dopo la riapertura dello studio, sui 33 pazienti successivi, 9 sono stati ricoverati in terapia intensiva e 2 sono deceduti. Alla luce di questi eventi è stato proposto di effettuare una ulteriore modifica e di sostituire l'induzione Interfant con quella del protocollo AIEOP-BFM.
Intreall (Locatelli): A causa del tempo ridotto a disposizione è' stata effettuata una assai breve ricognizione di una situazione di protocolli peraltro non particolarmente evoluta rispetto alle ultime informazioni diffuse ai centri, rimandando la comunicazione di ulteriori novità e dettagli ad una prossima riunione.

- EsPhALL2017/COG AALL1631 (Balduzzi)

Sono stati illustrati i risultati del protocollo dopo averne ripercorso l'outline. Lo studio ha chiuso il reclutamento con 609 pazienti con LLA Ph+ arruolati. Con un follow-up mediano di 4 anni, la EFS a 5 anni è

del 50,4% e la sopravvivenza globale dell'85,6%. Nei pazienti a rischio standard randomizzati, il braccio COG non ha dimostrato la non-inferiorità rispetto al braccio EsPhALL, con una DFS a 5 anni del 42,9% contro il 52,8%.
Il braccio COG ha però registrato meno decessi in prima remissione (1,3% contro 7,7%) e una sopravvivenza globale a 5 anni sovrapponibile o lievemente superiore (88,8% contro 84,2%). Il dato più critico è risultata l'elevata incidenza di ricadute: ne sono state osservate 208, pari al 34,1% dei pazienti arruolati, e 40 di questi pazienti sono poi deceduti. L'incidenza cumulativa di ricadute a 5 anni raggiunge il 42,7%, e la curva di EFS non ha ancora raggiunto un plateau, perché si osservano ricadute anche oltre i 5 anni dall'arruolamento. Anche i decessi in remissione completa restano rilevanti.

6. Aggiornamento studi biologici (Cazzaniga, Buldini)
Viene sottolineata l'intensa e sempre positiva collaborazione tra i centri clinici e i principali laboratori di diagnostica e di ricerca (Monza e Padova) grazie alla quale gli ultimi decenni di collaborazione del consorzio AIEOP-BFM ha portato come detto in precedenza a risultati assai lusinghieri che nel caso dei pazienti HR trattati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2017 hanno portato alla pubblicazione su NEJM del 2026.
Vengono rapidamente ricordati alcuni studi biologici recentemente sottomessi e i progetti in corso (progetti PdL: infant KMT2A germline, CDX2/UBTF, ipereosinofilia)

7. Meeting 2027 (PdL, Interim Meeting IBFMSG, SIOPE) (Rizzari). Sono stati illustrati i prossimi meetings di PdL e IBFMSG Interim che si terranno a Bergamo a fine Gennaio 2027, si ricorda che in entrambi i casi si tratta di meetings nei quali la partecipazione è basata su inviti decisi dai Board dei rispettivi consorzi. Il meeting SIOPE del 2027 non si terrà in presenza ma probabilmente se ne terrà una edizione ridotta online in data ancora da destinarsi.

8. Conclusioni e saluti (Rizzari)

Redatto da: Colombini-Gotti-Bettini
Rivisto da: Rizzari
Monza, 16.11.2026

