ALLTogether pour le clinicien

Réunion POHO

24 novembre 2023

Brest

Pr V Gandemer

ALLTogether-1
Un essai clinique du consortium ALLTogether pour le traitement de première lignee des enfants et jeunes adultes (0-45 ans) atteints de leucémie aigüe lymphoblastique

Investigateurs coordonnateurs : Pr André BARUCHEL
Pr Yves BERTRAND
Dr Marion STRULLU (marion.strullu@aphp.fr)
Dr Carine HALFON-DOMENECH
(Carine.HALFONDOMENECH@ihope.fr)

Laura BLANCHET - Référent projet – DRCI siège
Laure GILLES – Ingénieure de recherche
Anne GOUGE - Référent projet – DRCI URC/ Yacine IBSAIENE–ARC promoteur

ALL Together

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Rationnel

- **<u>Le protocole ALLTogether a conçu des interventions randomisées et non randomisées visant à :</u>**

- **Diminuer le risque d'effets secondaires graves et de mortalité liée au traitement :**

-> Désescalade de dose : pour les patients à faible risque de rechute (Randomisation 1 et 2 pour les patients <16 ans)

- **Augmenter l'efficacité du traitement pour les patients à haut risque :**

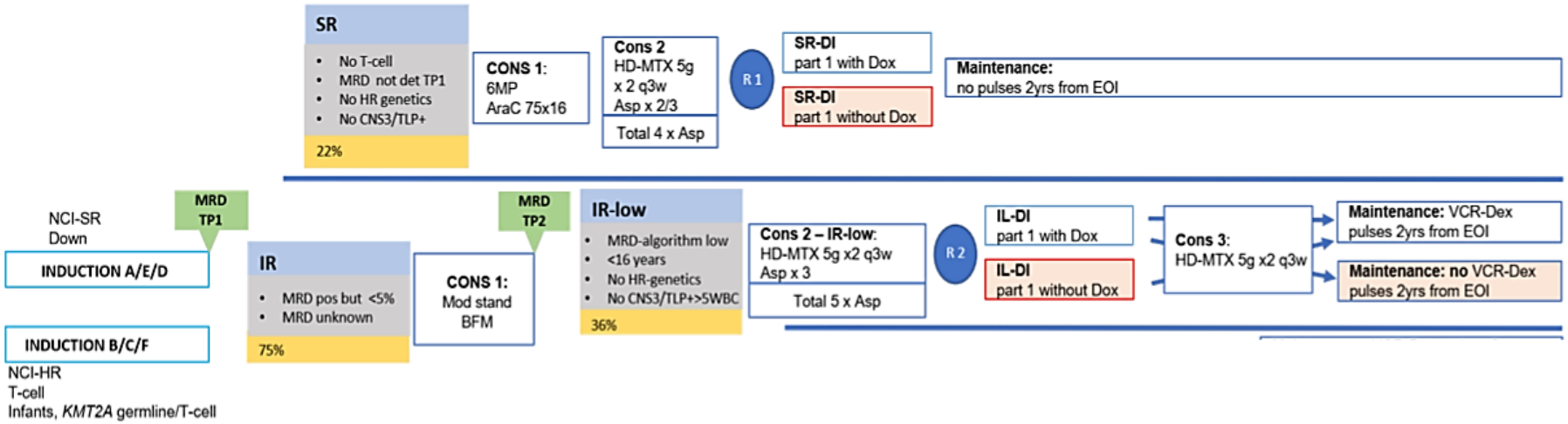
-> Nouvelle association de chimiothérapie : Inotuzumab ou 6-TG ajouté à la maintenance standard (Randomisation R3 Ino-TEAM et R3 TEAM)

-> Thérapie ciblée (Imatinib) pour les patients fusion « de classe ABL »

-> Immunothérapie : Blinatumomab pour les patients DS avec MRD à TP1 détectable

ALL Together

Schéma général de l'étude



Désescalade pour les patients à faible risque de rechute

R1 et R2 : diminution des effets secondaires liés aux traitements sans diminution de la survie globale

R1 – patients SR –désescalade

bras contrôle avec Doxo vs bras experimental sans Doxo

ALL Together

R2 – patients IR-low – désescalade (<16 ans)

Induction
Cons 1

IR-low

- MRD-algorithm low
- <16 years
- No HR-genetics
- No CNS3/TLP+>5WBC

36%

Cons 2 – IR-low:
6MP
HD-MTX 5g x2 q3w
Asp x 3

Total 5 x asp

R 2

Standard DI with Dox

Standard DI without Dox

Cons 3:
HD-MTX 5g x2 q3w

Maintenance: VCR-Dex pulses 2yrs from EOI

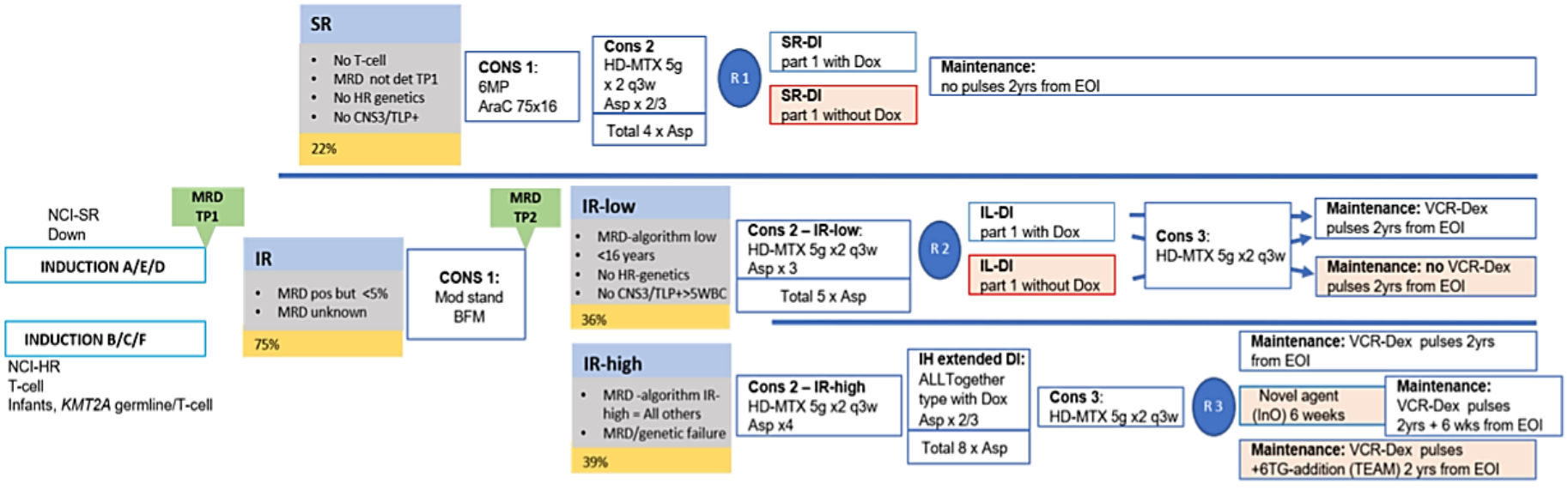
Maintenance: no VCR-Dex pulses 2yrs from EOI

Randomisation à 3 bras

Control: +Dox + Pulses
Exp 1: +Dox - Pulses
Exp 2: -Dox + Pulses

ALL Together

R3-Schéma général de l'étude



Désescalade pour les patients à faible risque de rechute

Intensification pour les patients à risque intermédiaire de rechute

R3 : amélioration de la survie sans évènement et diminution du risque de rechute

ALL Together

LAL-B R3-Inotuzumab TEAM / LAL-T R3-TEAM

Ind
Cons 1

IR-high
- MRD < 0.05% TP2 (NCI LR)
- MRD < 0.01% TP2 (NCI HR)
- All others
- MRD/gentic failures

Cons 2 – IR-high HD-MTX 5g x2 q3w Asp x 4

IH-DI:
ALLTogether type with Dox
Asp x 2/3

Total 8 x Asp

Cons 3:
HD-MTX 5g x2 q3w

R 3

Maintenance: VCR-Dex pulses
2 yrs from EOI

Novel agent **(InO)** 6 weeks

Maintenance:
VCR-Dex pulses
2yrs + 6 wks from EOI

Maintenance: VCR-Dex pulses
+6TG-addition **(TEAM)** 2 yrs from EOI

CD22 positive BCP-ALL
0- 17 years of age

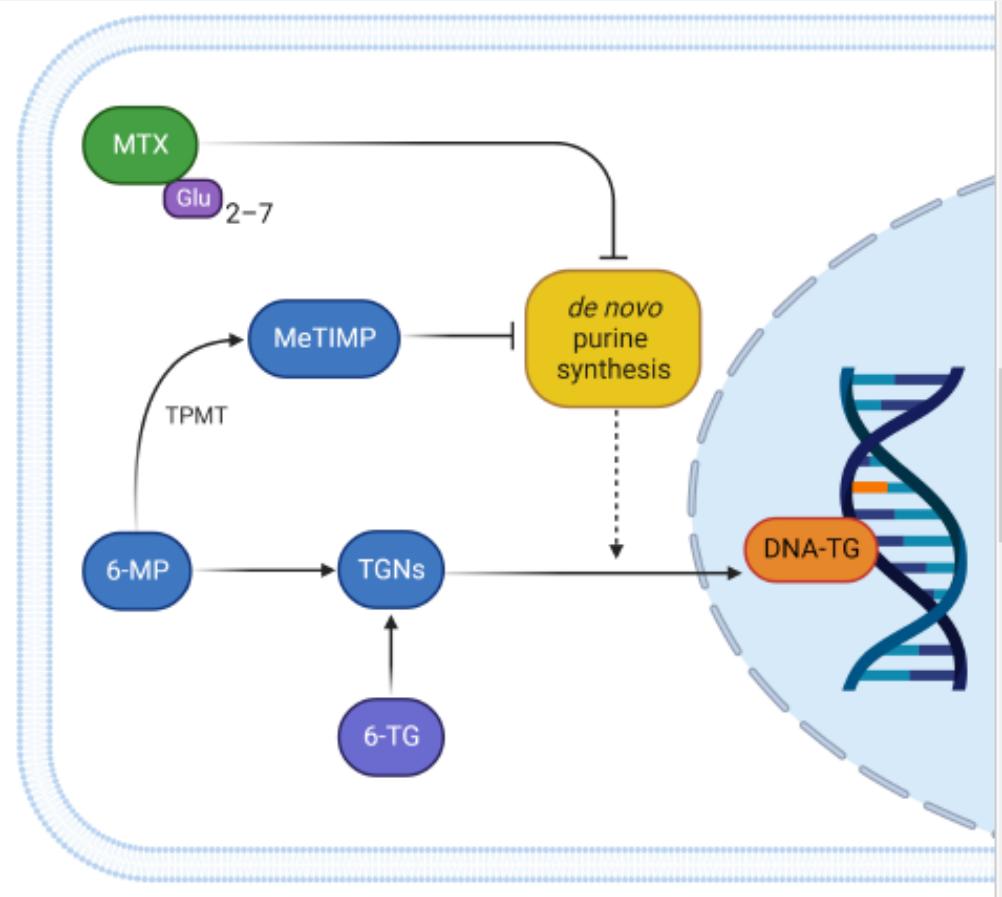
Serum creatinine ≤ 2 x institutional ULN.
Alanine aminotransferases ≤ 3 x institutional ULN.
Total bilirubin ≤ 1.5 x institutional ULN.

Sauf
Patients TPMT/NUDT15 homozygotes
ATCD SOS/VOD or NRH
FR< 30% à ETT

	IR-High Inotuzumab experimental arm																																									
Week	38							39							40							41							42							43						
Day	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301
InO 0.5 mg/m^2																																										
	Cycle 1																					Cycle 2																				

ALL Together

LAL-B R3-Inotuzumab TEAM / LAL-T R3-TEAM



- DNA incorporated thioguanine (DNA-TG) is a metabolite that integrates all upstream methotrexate (MTX)/thiopurine (6MP/6TG) metabolites
- DNA-TG is associated with relapse risk
- 28% decrease for every 100 increase in DNA-TG (EOI MRD+ patients)

Nielsen et al. Lancet Oncology, 2017

ALL Together

LAL-B R3-Inotuzumab TEAM / LAL-T R3-TEAM

Randomization 3 for IR-high patients

- Standard arm
- InO arm
- TEAM - 6TG Intervention arm

@3 months

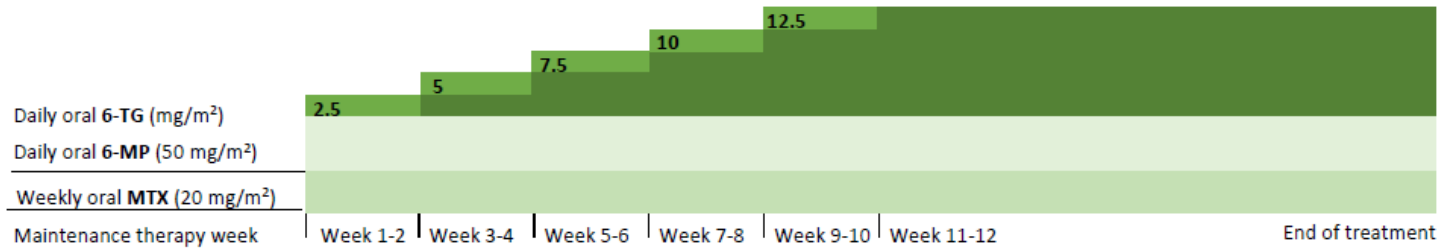
Reporting back to clinicians when:

– DNA-TG > 1,500 fmol/µg DNA in two consecutive samples within three months (patients receiving 6-TG)

– Low metabolites indicating potential non-adherence

Increasing DNA-TG by adding low-dose, slowly titrated 6-TG to the conventional 6-MP/MTX maintenance treatment

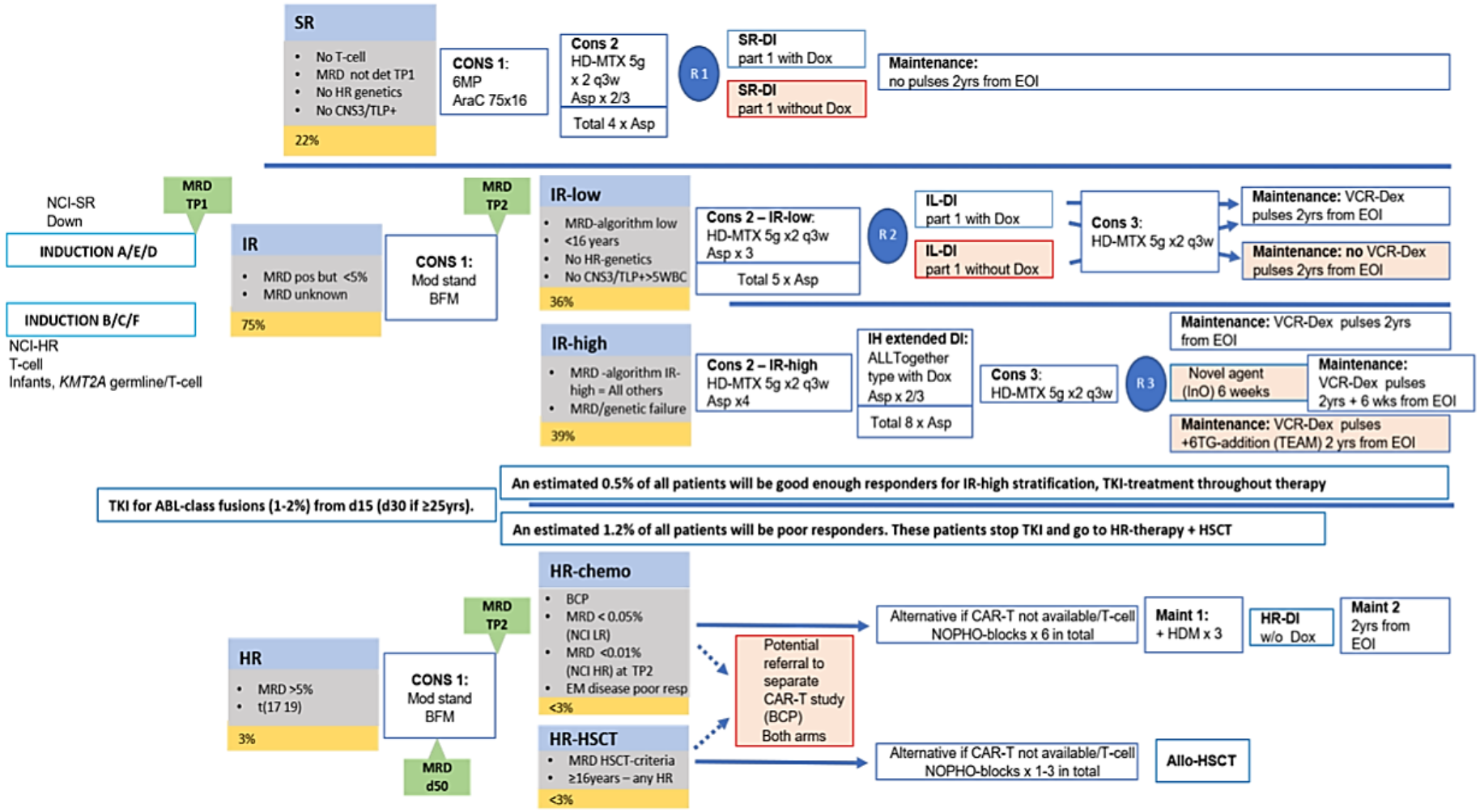
Primary outcome 5-yr DFS by ITT
Expected 50% decrease in relapse risk



Dosing: start at 2.5 mg/m²/day and increase in steps of 2.5 mg/m² every second week until the maximum tolerated dose or 12.5 mg/m²/day is reached (tolerated by 80%). **Maximum dose is 12.5 mg/m²/day and should be attempted throughout maintenance.**

ALL Together

Schéma général de l'étude



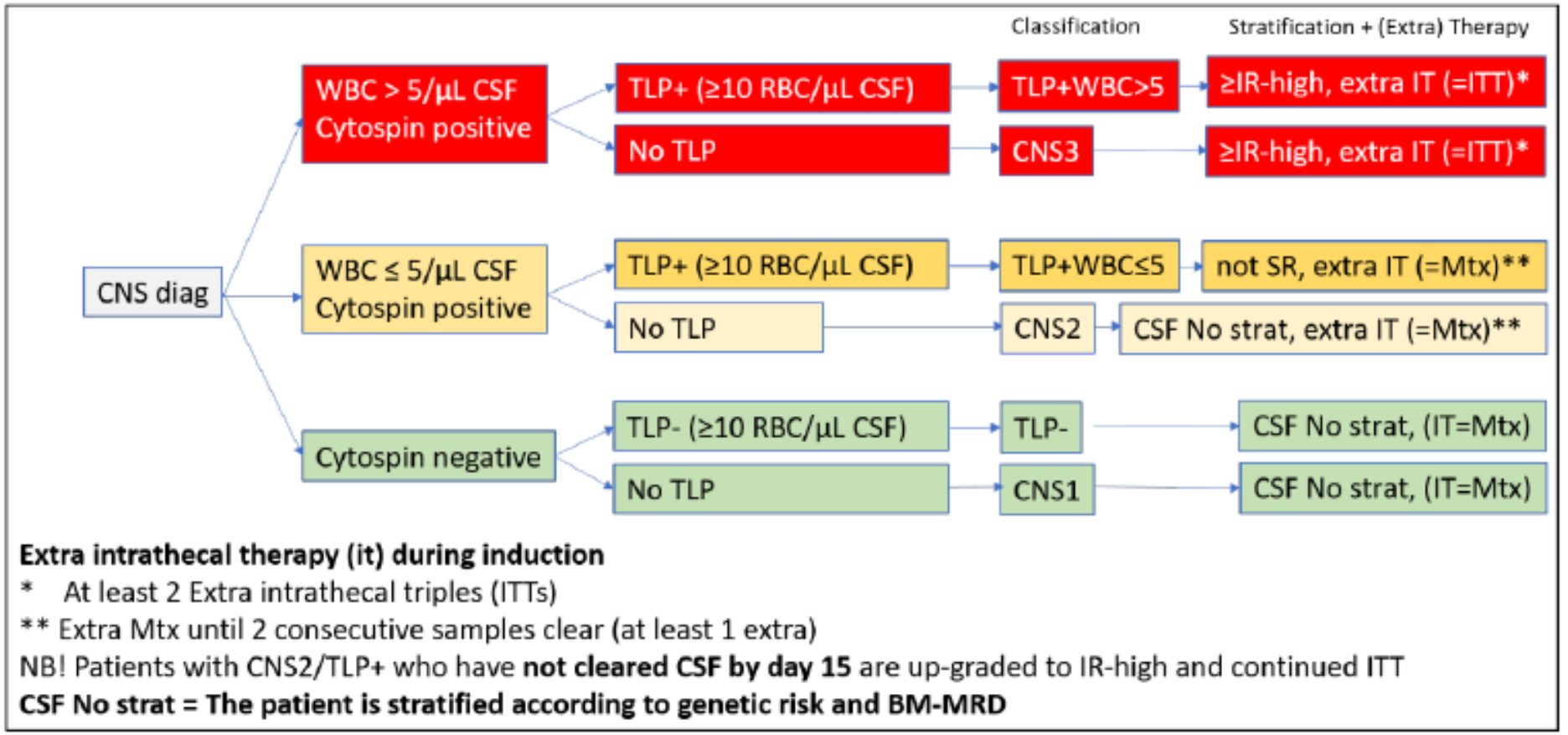
Désescalade pour les patients à faible risque de rechute

Intensification pour les patients à risque intermédiaire de rechute

Chimiothérapie très intensive ou HSCT ou CART, pour les patients à haut risque

ALL Together

SNC classification



Extra intrathecal therapy (it) during induction

* At least 2 Extra intrathecal triples (ITTs)

** Extra Mtx until 2 consecutive samples clear (at least 1 extra)

NB! Patients with CNS2/TLP+ who have **not cleared CSF by day 15** are up-graded to IR-high and continued ITT

CSF No strat = The patient is stratified according to genetic risk and BM-MRD

Intrathécales

	J1 tous	SNC1	SNC2 / TLP+ ≤ 5 elts	SNC3 / TLP+>5elts	SNC2 / TLP+ ≤ 5 elts late response
Induction	IT métho J1	IT métho J15	IT métho J8+J15	TIT J8+J15+J22	TIT J22

Equivalents CNS3 « CNS involvement »

- Cranial nerve palsy or
- CNS-symptoms with mass/meningeal enhancement compatible with CNS-leukaemia on MRI or
- Retinal involvement by fundoscopy or
- Slow response CNS2 ou TLP(+) with no clearance of blasts by d15 or

postinduction

SNC1/ SNC2/TLP+ ≤ 5elts négatif à J15	SNC3/ TLP+ >5elts SNC2/TLP+ ≤ 5elts and réponse lente à J15
IT simple méthotrexate	TIT (Aracytine+méthotrexate+ hydrocortisone)

ALL Together

Présentation de l'étude ALLTOGETHER

- **Caractéristiques de l'étude :** RIPH 1, Phase III, Multicentrique et internationale, randomisée (3 randomisations) + ITK et Blinatumomab , prospective.
- **Recrutement :** 1600 patients
- **Période d'inclusion :** 54 mois, soit 4 ans et 6 mois
- **Période de participation (traitement + suivi) :** 60 mois, soit 5 ans
- **Durée totale de l'étude :** 9 ans et 6 mois
- **Nombre d'inclusion attendu par site par mois :** 1.1 patient/ site/ mois
- **Financement :** PHRC-K 2021
- **Co-financement :** Fondation SERVIER

ALL Together

Population étudiée et centres impliqués

Population étudiée

Enfants et adolescents âgés de **0 à 17 ans inclus**

Centres concernés : 29 centres

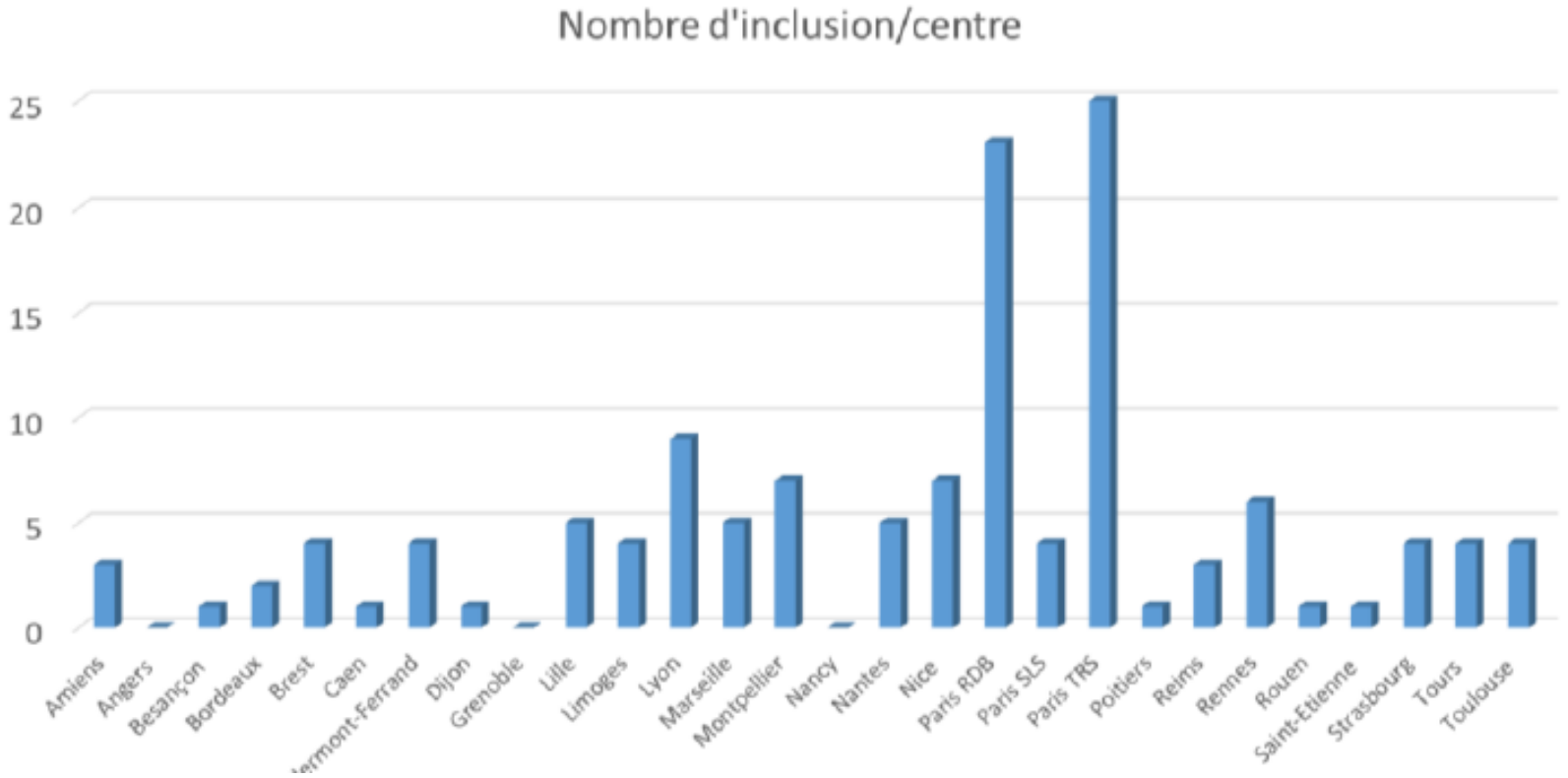
CHU Amiens
CHU Angers
CHRU Besançon
CHU Bordeaux
CHU Brest
CHU Caen
CHU Clermont-Ferrand
CHU Dijon
CHU Grenoble
CHU Lille
CHU Limoges
CHU Lyon (IHOP)
CHU de Saint Denis de la Réunion
CHU Marseille
CHU Montpellier
CHU Nancy
CHU Nantes
CHU Nice
CHU Paris Robert Debré
CHU Paris Saint Louis (AJA)
CHU Paris Armand Trousseau
CHU Poitiers
CHU Reims
CHU Rennes
CHU Rouen
CHU Saint-Etienne
CHU Strasbourg
CHU Tours
CHU Toulouse



+ Ile de la réunion

ALL Together

28 centres sur 29 sont à présent ouverts à l'inclusion. A ce jour, 134 patients ont été inclus dans le protocole en France sur les 1600 attendus. Le rythme d'inclusion est actuellement de 1 inclusion par jour.



Au 13/10/23

25/10/23

		Age groups (years)				
		0-9	10-15	16-24	25-45	Total
Country	Sweden	185	40	32	16	273
	Denmark	90	24	17	10	141
	Norway	80	27	10	14	131
	Finland	88	27	16	10	141
	Iceland	2	1	0	0	3
	Estonia	8	0	0	1	9
	Lithuania	21	4	1	0	26
	Germany	86	9	5	0	100
	Netherlands	217	73	26	0	316
	Belgium	132	36	11	0	179
	UK	305	74	24	2	405
	France	100	36	8	0	144
	Portugal	18	5	0	0	23
Total		1332	356	150	53	**1891**

Critères d'inclusion/exclusion : points principaux

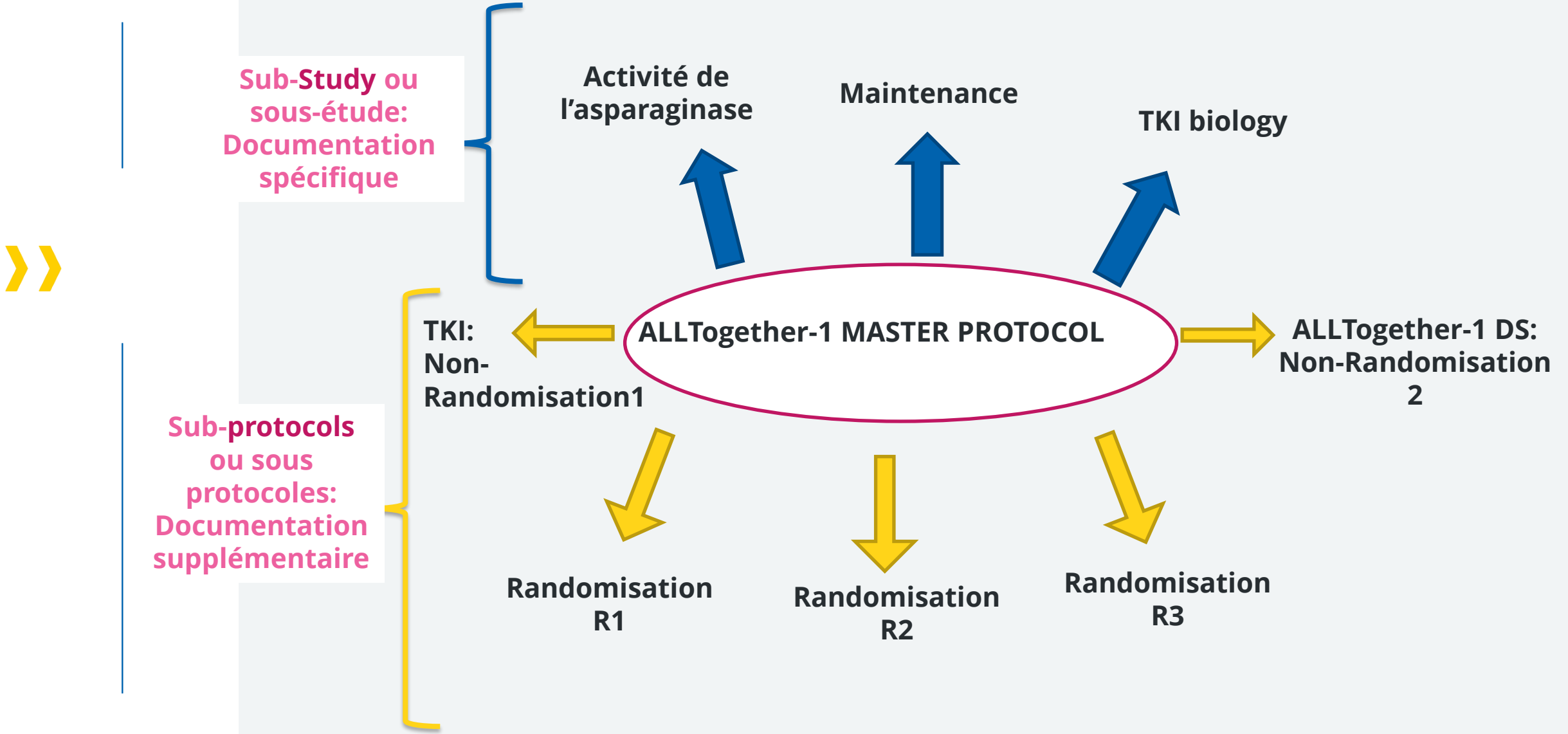
- Patients nouvellement diagnostiqués avec une LAL-B ou T
- Âge < 18 ans au moment du diagnostic en France.

SAUF

- Âge <365j avec LAL-B et réarrangement *KMT2A : INTERFANT 2021*
- Leucémie secondaire ou Rechute LAL
- LAL-B mature (telle que définie par la positivité des Ig de surface ou la présence documentée de l'un des translocations impliquant le gène MYC).
- LAL Ph-positive.
- Syndromes de prédisposition aux LAL (par exemple, syndrome de Li-Fraumeni, mutation germinale ETV6), à l'exception du syndrome de Down.
- corticostéroïdes systémiques (>10 mg/m^2/jour) > 1 semaine et/ou chimio dans le mois avant le diagnostic

ALL Together

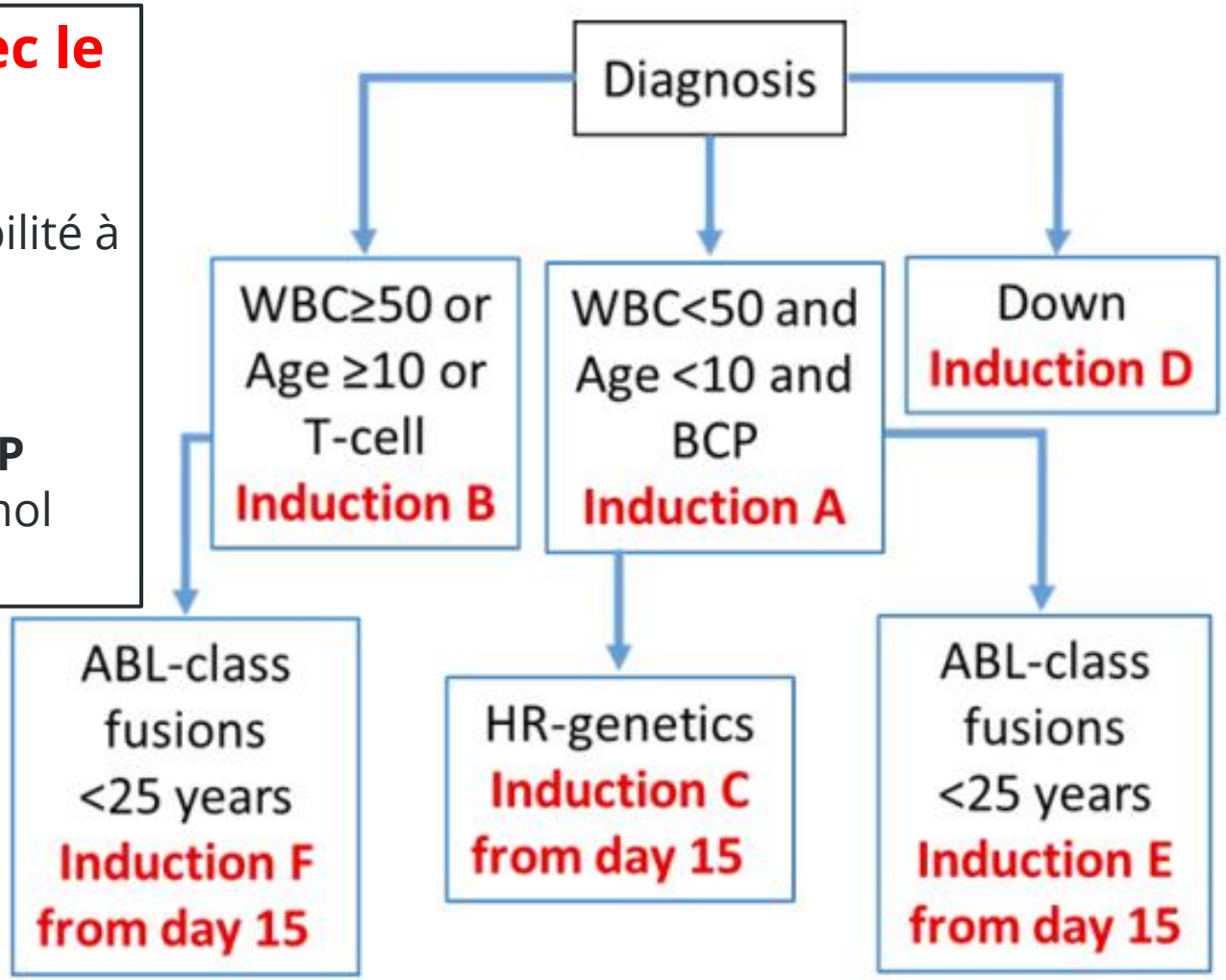
ALLTogether-1: schéma général



Algorithme du traitement d'induction de ALL-Together

Différences majeures avec le CAALL F-01:

- **Pas de préphase** (et donc pas d'évaluation de la corticosensibilité à J8)
- **Vincristine dès J1**
- Durée: 28 jours pour tous
- **Myélo: J29 quelque soit la NFP**
- Résultats cytogénétiques/bio mol ++++ à J15



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Induction A – NCI standard risque – 3 drogues

	Induction A (NCI Standard Risk BCP patients)																									
Week	1							2							3							4				
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Dexa 6 mg/m²																												
VCR 1.5 mg/m²																												
PEG-Asp 1500 IU/m² TDM				1														2										
IT according to CNS/age								*														*						
*CNS2/3/TLP+ (see above and CNS-algorithm)																												
BM	X														X													

Eligible Patients:

This regimen is the initial therapy for patients with NCI Standard -Risk ALL.
Thus, patients starting on Induction A must have:
- BCP immunophenotype and
- be before their 10th birthday at diagnosis and
- have a highest white cell count before starting treatment of <50x10⁹/L.

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Induction C – NCI standard risque et lésions génétiques de haut risque

	Induction C (NCI Standard Risk patients with high-risk genetics except ABL-class fusions)																									
Week	1							2							3							4					
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Dexa 6 mg/m²																												
VCR 1.5 mg/m²																												
DNR 45 mg/m²																												
PEG-Asp 1500/1000 IU/m²-TDM				1														2										
IT according to CNS/age								*														*						
*CNS2/3/TLP+ (see above and CNS-algorithm)																												
BM	X														X													

Eligible Patients:

Induction C is for BCP patients, with NCI standard -risk, who started on Induction A, but were found to carry high-risk genetic lesions: in the leukaemic clone for patients with:

- KMT2A-rearrangements or
- low hypodiploid ALL (30-39 chromosomes) or
- near haploid ALL (<30 chromosomes or
- iAMP21

Patients are shifted from Induction A to Induction C from day 15/16.

Induction B – NCI haut risque et LAL T– 4 drogues

	Induction B (NCI High Risk/T-cell patients)																									
Week	1							2							3							4				
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Dexa 6 mg/m²																												
VCR 1.5 mg/m²																												
DNR 25 mg/m²																												
PEG-Asp 1500/1000 IU/m²-TDM				1(0)														2(1)										
IT according to CNS/age								*														*						
*CNS2/3/TLP+ (see above and CNS-algorithm)																												
BM	X														X													

Eligible Patients:

Induction B is the initial therapy for patients with:

- BCP ALL aged ≥10 years at diagnosis and/or

- a highest white cell count before starting treatment of ≥50x10^9/L or

- T-cell ALL

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Autres inductions

D

	Induction D (All Down patients)																										
Week	1							2							3							4						
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Dexa 6 mg/m²																												
VCR 1.5 mg/m²																												
PEG-Asp 1500/1000 IU/m² TDM				1														2										
IT according to CNS/age								*														*						
*CNS2/3/TLP+ (see above and CNS-algorithm)																												
BM	X														X													

E

	Induction E (NCI Standard Risk patients with ABL-class fusions)																										
Week	1							2							3							4						
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Dexa 6 mg/m²																												
VCR 1.5 mg/m²																												
PEG-Asp 1500 IU/m² TDM				1														2										
IT according to CNS/age								*														*						
IMA 340 mg/m²/d																												
*CNS2/3/TLP+ (see above and CNS-algorithm)																												
BM	X														X													

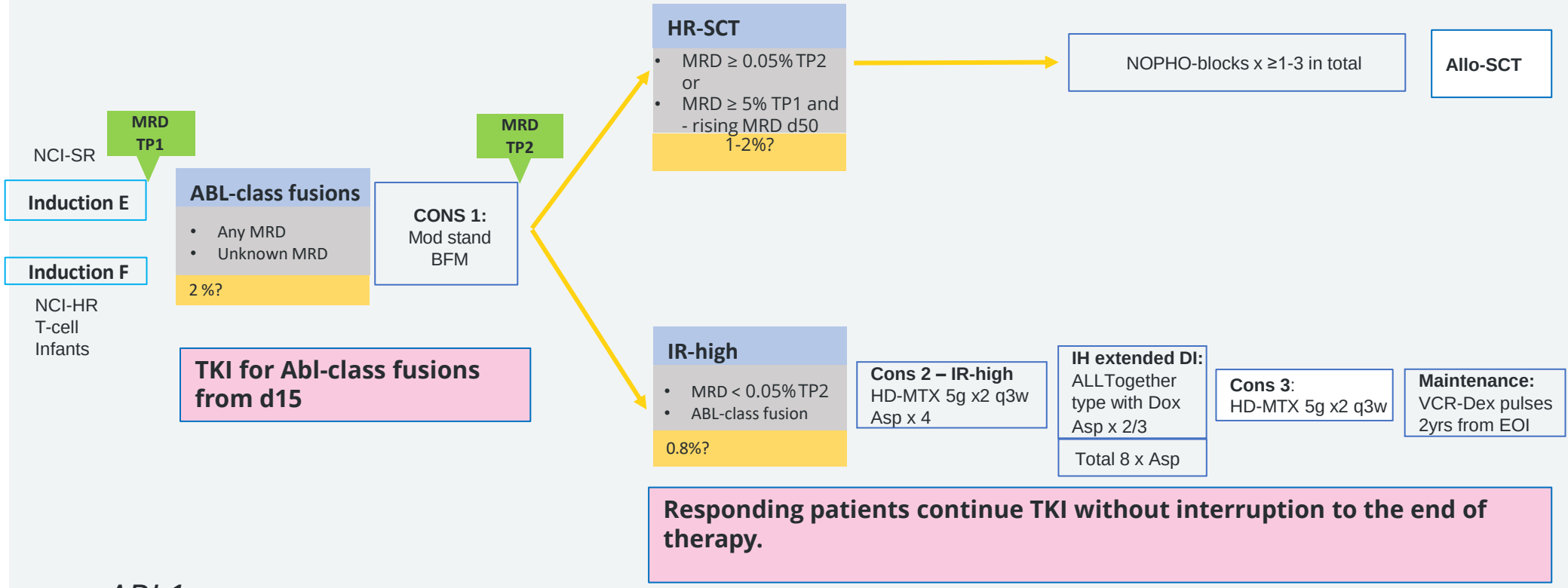
F

	Induction F (NCI HR-patients <25 years with ABL-class fusions)																										
Week	1							2							3							4						
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Dexa 6 mg/m²																												
VCR 1.5 mg/m²																												
DNR 25 mg/m²																												
PEG-Asp 1500/1000 IU/m² TDM				1														2										
IT according to CNS/age								*														*						
IMA 340 mg/m²/d																												
*CNS2/3/TLP+ (see above and CNS-algorithm)																												
BM	X														X													

ALL Together

Intervention non randomisée – ABL-class fusions

Ajout du TKI à J15 de l'induction



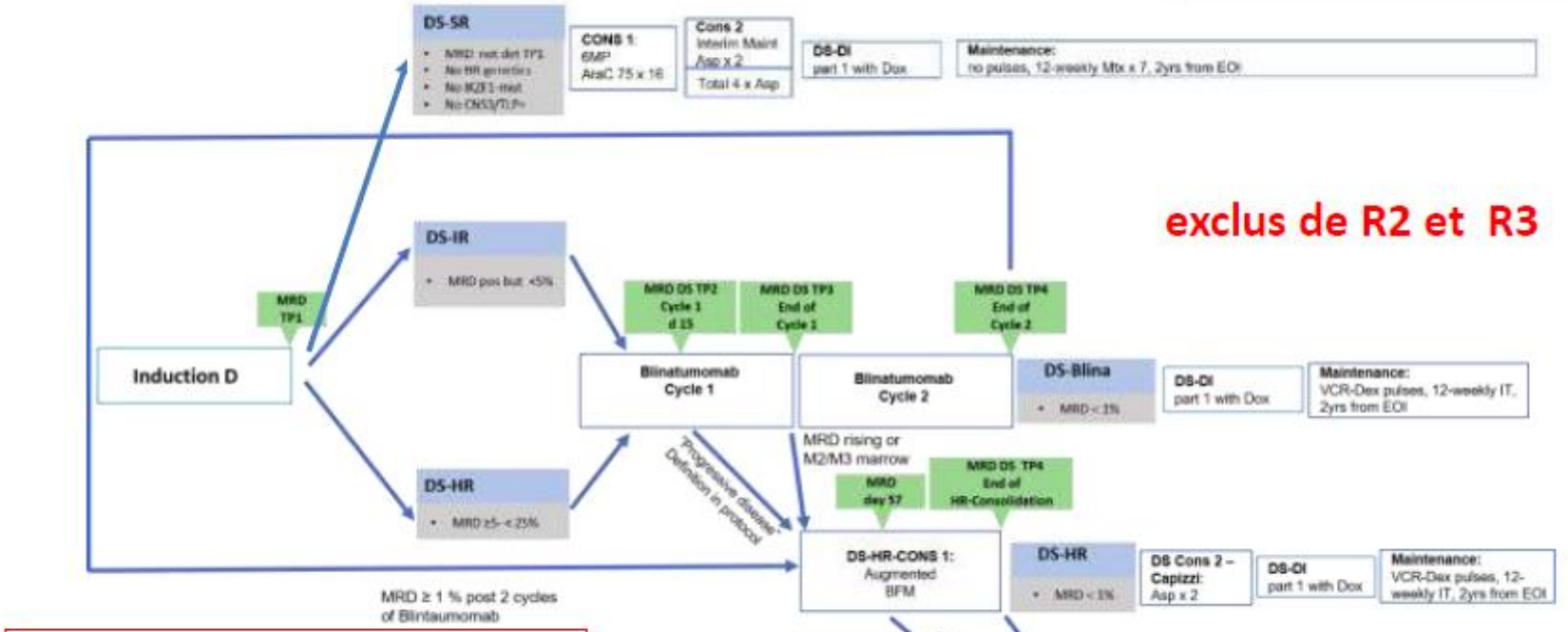
- *ABL1*
- *ABL2*
- *PDGFRB*
- *CSF1R*

Trisomie 21

Objectif principal :
Proportion de patient avec MRD nég après 2 cycles

exclus de R1

exclus de R2 et R3

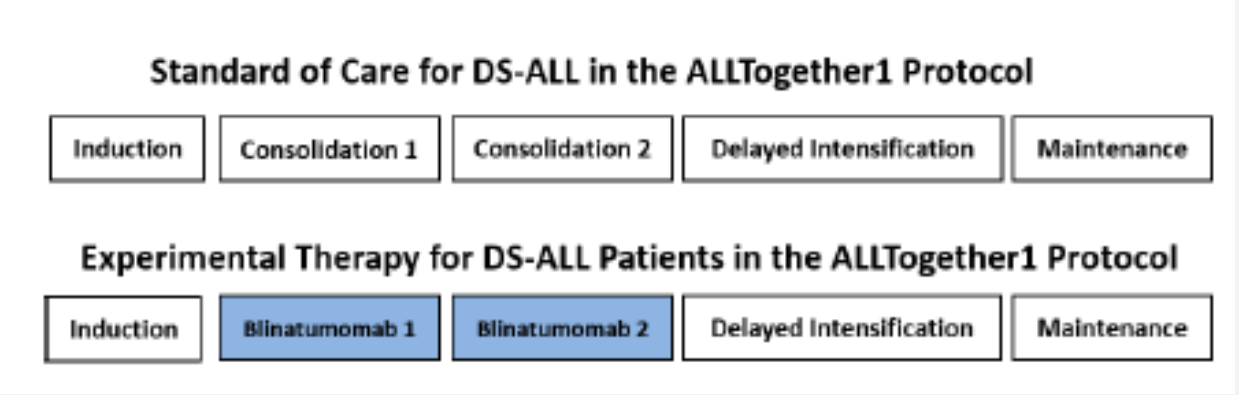


* Durée totale : 13 semaines
* Recrutement sur 36 mois
- 50 patients
- Fin des inclusions en Janvier 2024
- 64 centres en Europe

ALL Together

Trisomie 21

MRD detectable with MRD < 25 % i.e., Intermediate risk or High Risk patients will have 2 consolidation blocks replaced with blinatumomab



Amendement 2: En raison d'un sur-risque de décès à l'induction chez les patients atteints du syndrome de Down, la dexaméthasone a été remplacée par la prednisolone. (version 4.1)

Amendements

Partage du bureau | Arrêter le partage

Amendement 4 : Blinatumomab pour patients HR

AMM européenne

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 en rechute ou réfractaire. Les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif doivent être en échec d'au moins deux traitements avec inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et n'avoir aucune autre option de traitement.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1 %.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation (voir rubrique 4.2).

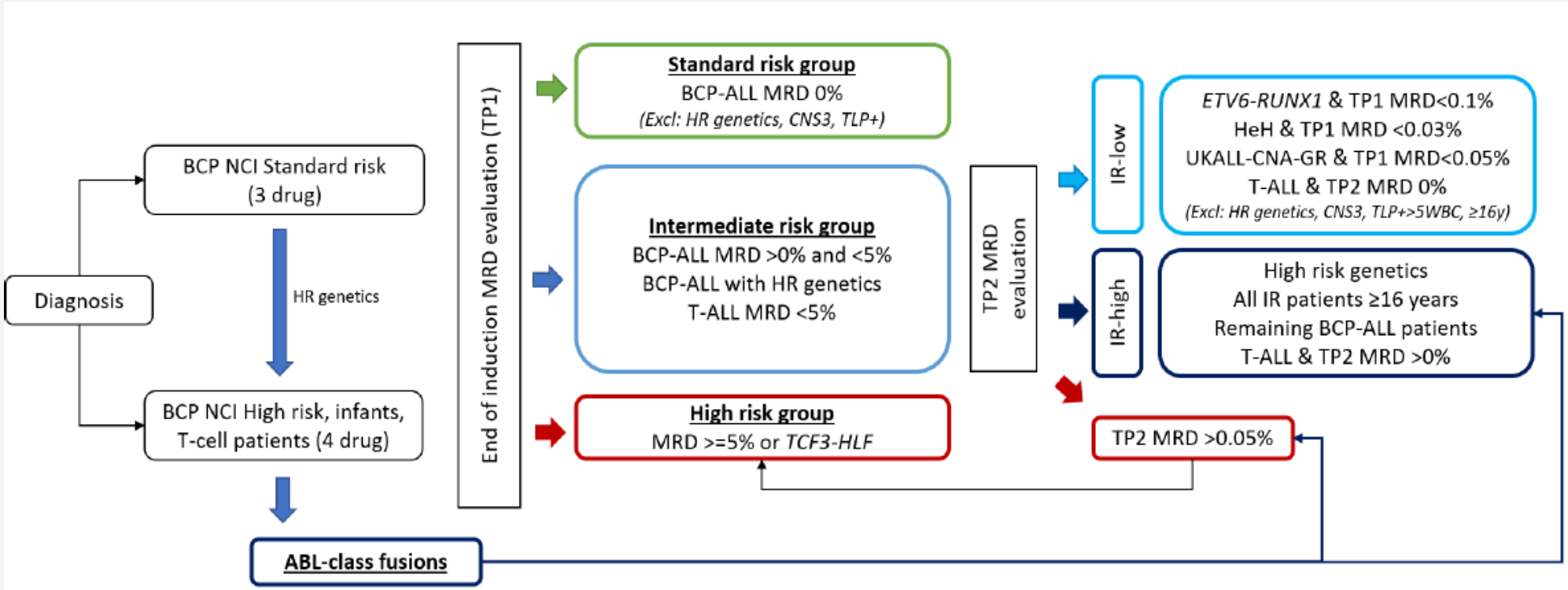
Accord ANSM pour Blina post conso 1 en France

Proposition dans A2G de définir une **maladie réfractaire** comme tout patient du bras HR-greffe :
2 propositions selon accord des autorités dans chaque pays

1. Children (>1 year) with HR BCP-ALL with MRD+ at EOC may be treated after Consolidation 1
2. Children (>1 year) with HR BCP-ALL with MRD+ after block A, A+B or A+B+C



Stratification des LAL



MRD 0%: undetectable MRD by IG/TCR PCR or high resolution FCM (FCM cannot call T-cell=0);
High risk genetics: *KMT2A/MLL* fusions, near haploidy, low hypodiploidy, iAMP21.
ABL-class: *ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1R* fusions

UKALL-CNA Good Risk profile:

- no deletion of *IKZF1, CDKN2A/B, PAR1, BTG1, EBF1, PAX5, ETV6, RB1*;
- isolated deletions of *ETV6, PAX5, BTG1*;
- *ETV6* deletions with a single additional deletion of *BTG1, PAX5, CDKN2A/B.*

Anthony Moorman
John Moppett
Mats Heyman

ALL Together

Table 10: Definition of actionable chromosomal and genomic abnormalities in the ALLTogether paediatric ALL study

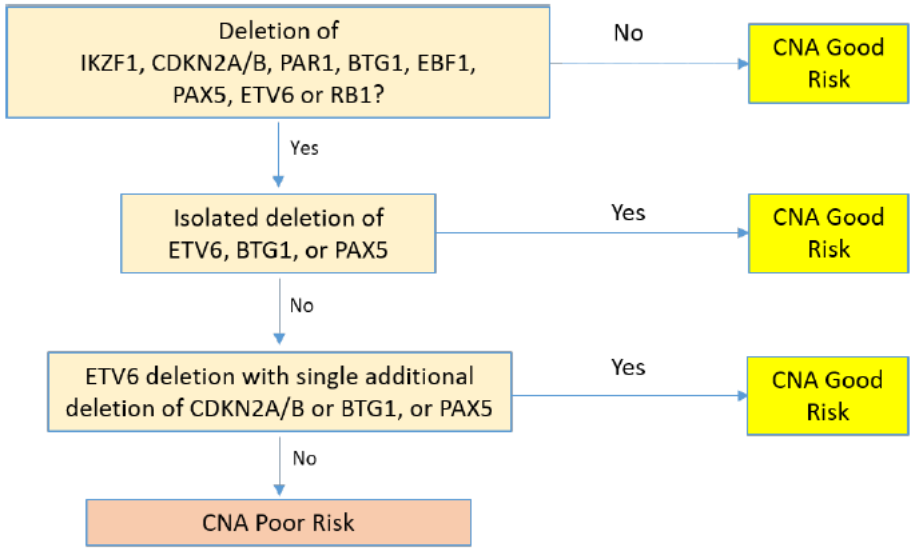
Full name	Abbreviation	Definition	Notes
ETV6-RUNX1	*ETV6-RUNX1*	t(12;21)(p13;q22)/*ETV6-RUNX1*	
High hyperdiploidy	HeH	51-67 chromosomes	
KMT2A gene fusions	*KMT2A*-r	Any genetic rearrangement that results in the fusion of the 5' portion of *KMT2A* with the 3' portion of a partner gene. The most prevalent partner genes are: *AFF1/AF4*, *MLLT3/AF9*, *MLLT1/ENL*, *MLLT10/AF10* and *MLLT4/AF6/AFDN*. Collectively they account for >90% *KMT2A*-r cases in paediatric ALL.	1) *KMT2A* was previously named *MLL*. 2) For the purpose of treatment allocation, the identification of the partner gene is not required. All *KMT2A*-r patients will be classified in the same manner.
Near-haploidy	NH	Clones with fewer than 30 chromosomes	Doubled-up sub-clones which have 48-58 chromosomes will be included in the subgroup.
Low hypodiploidy	HoL	Clones with 30-39 chromosomes	Doubled-up sub-clones whose karyotypes have 60-78 chromosomes (i.e. near-triploidy) will be included in the subgroup.
Intrachromosomal amplification of chromosome 21	iAMP21	Three or more extra copies of a FISH probe to the *RUNX1* gene on a single abnormal chromosome 21	iAMP21 can be defined using a DNA array
t(17;19)(q22;p13)/*TCF3-HLF*	t(17;19)	t(17;19)(q22;p13)/*TCF3-HLF*	
Gene fusions involving *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB* and *CSF1R*	ABL-class fusions	Any genetic rearrangement that results in the fusion of a variable 5' partner gene with the 3' portion of *ABL1*, *ABL2*, *PDGFRB* and *CSF1R*. Numerous partner genes have been described. The most frequent are *EBF1* and *ETV6*.	Patients with *BCR-ABL1* fusion are excluded from this subgroup and from the protocol. Identification of the partner gene is not required for classification.
CNA profile*		*BTG1*, *CDKN2A/B*, *EBF1*, *ETV6*, *IKZF1*, *PAX5*, *RB1*, and PAR1 Isolated deletion of *BTG1* or *ETV6* or *PAX5* deletion Only two deletions - *ETV6* and *BTG1*, *ETV6* and *CDKN2A/B*, *ETV6* and a *PAX5* deletion	
Poor risk UKALL CNA profile*	CNA PR	Any other deletion profile including all deletions of *IKZF1*, *EBF1*, *PAR1*, *RB1*	

* MLPA was used to develop the CNA profile and is published in Moorman et al (2014)

Génétique des blastes

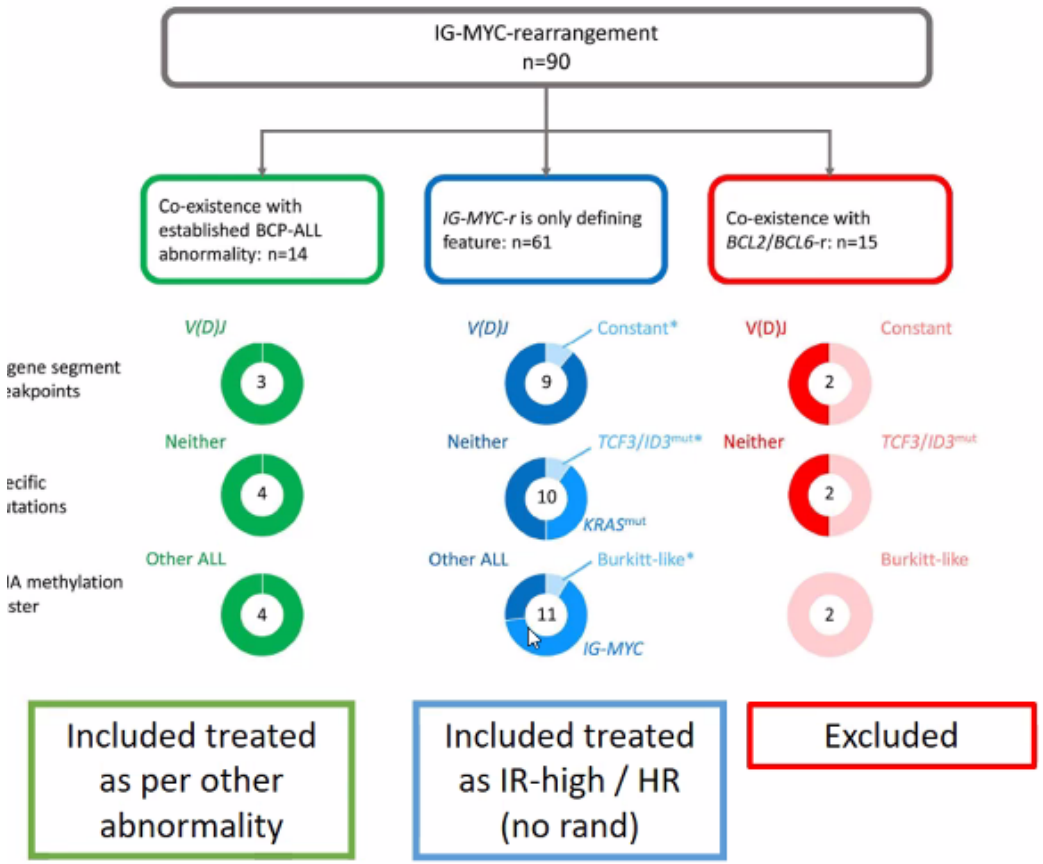
Anomalies de nombre et de structure (transcrits) +

High risk genetics: *KMT2A/MLL* fusions, near haploidy, low hypodiploidy, iAMP21.



MLPA was used to develop the CNA profile and is published in Moorman et al (2014) Blood;124(9):1434-44.

Inclusion of patients with *IG::MYC* rearrangements

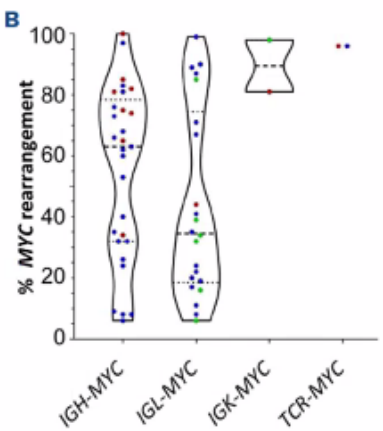


Haematologica. 2023 Mar 1;108(3):717-731

Inclusion criteria 2.3. Patients with surface immunoglobulin IG negative (sIG-) BCP-ALL and an IG::MYC rearrangement, unless they have a concurrent BCL2/6 rearrangement. T-ALL patients with MYC translocations.

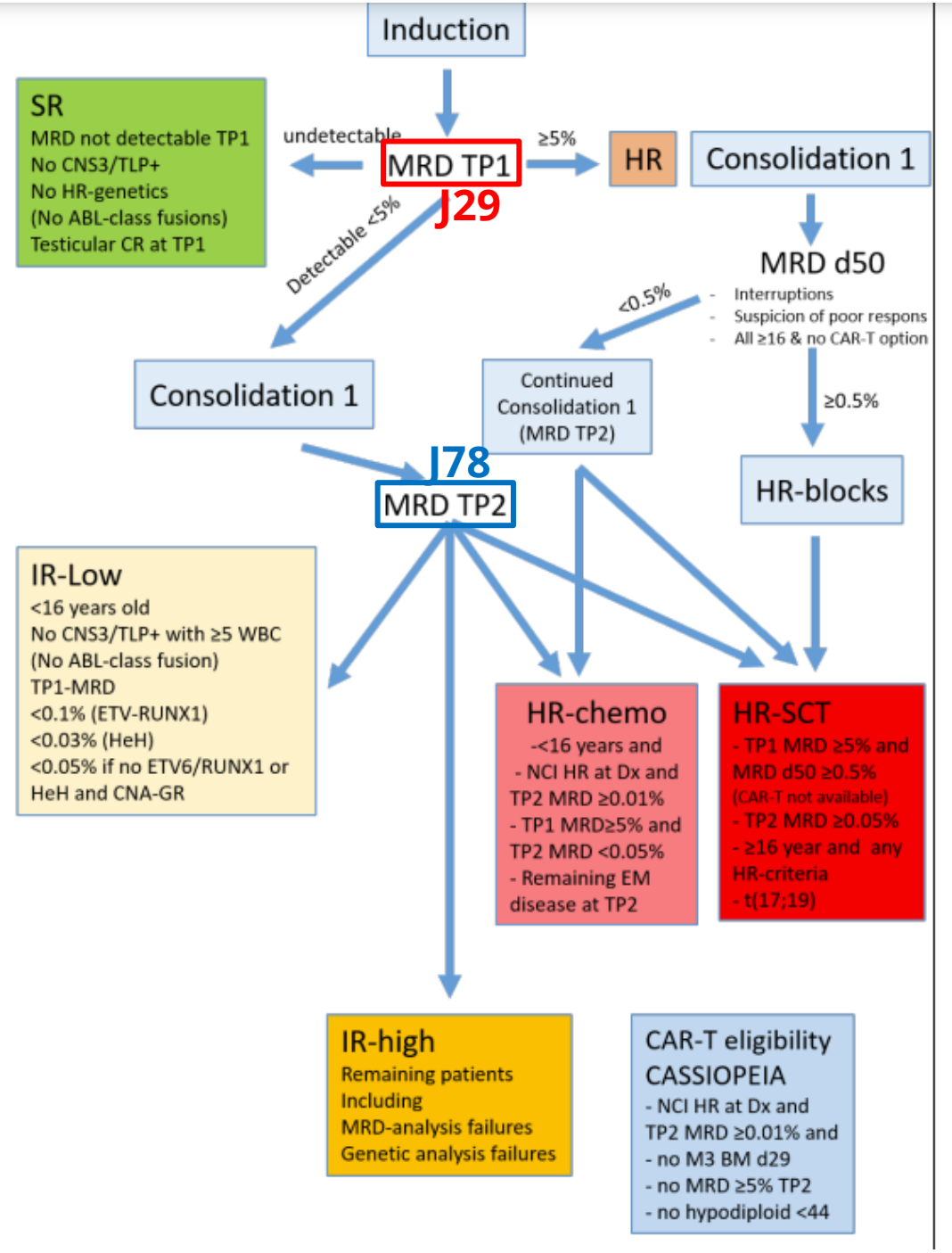
Implications for screening strategy

- Only BCP-ALL cases without an established subgroup need to be screened – 15-20% cases
- FISH is preferred method (1 extra probe)
- Guidelines revised, approved and circulated



High risk genetics: *KMT2A/MLL* fusions, near haploidy, low hypodiploidy, iAMP21.

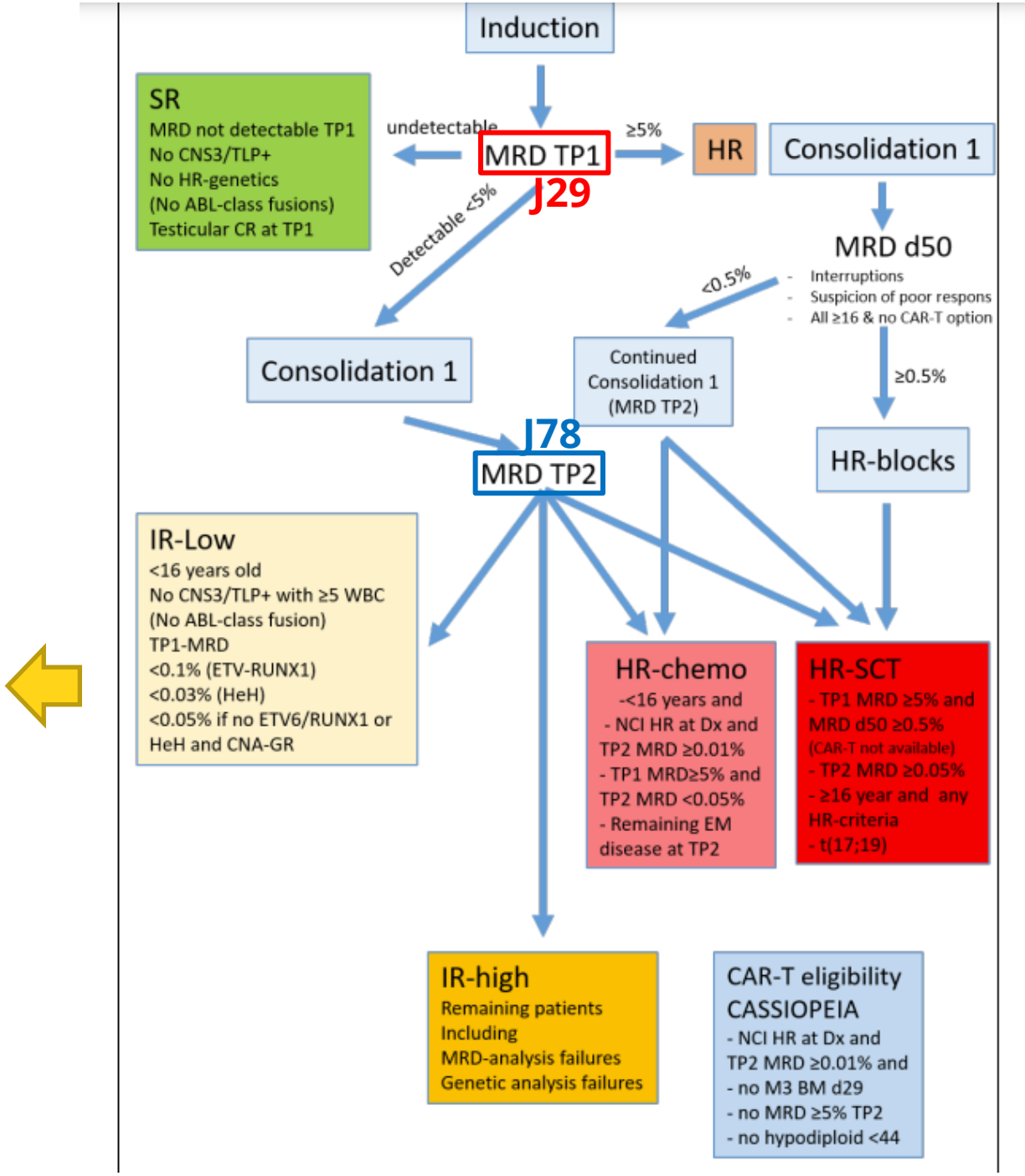
Et la MRD
dont le pc dépend de la génétique



Le pc de la MRD dépend de la génétique

Table 11. – Final optimum thresholds for each genetic subgroup examined.

Genetic Subgroup*	Optimum MRD time point	Optimum MRD threshold	Number (%) cases	Risk of relapse at 5 years % (95% CI)
ETV6-RUNX1	post-induction	<0.1%	648 (84)	3.6 (2.3-5.7)
		≥0.1%	122 (16)	13.3 (7.7-22.5)
High hyperdiploidy	post-induction	<0.03%	570 (61)	5.5 (3.7-8.0)
		≥0.03%	369 (39)	11.3 (8.3-15.9)
B-other	post-induction	<0.01%	302 (38)	7.3 (4.6-11.5)
		≥0.01%	488 (62)	18.0 (14.4-22.4)
CNA GR Profile **	post-induction	<0.05%	332 (77)	2.0 (0.9-4.5)
		≥0.05%	97 (23)	11.8 (6.7-20.3)
CNA PR Profile **	post-induction	<0.05%	131 (47)	4.2 (1.8-9.9)
		≥0.05%	151 (54)	16.8 (11.4-24.3)
IKZF1 deletion**	post-induction	<0.01%	50 (37)	7.2 (2.3-20.7)
		≥0.01%	85 (63)	23.0 (15.1-34.2)
T-ALL	post-consolidation	Undetectable (0%)	47 (47)	4.3 (1.1-16.0)
		Detectable (>0%)	53 (53)	12.7 (5.9-26.5)



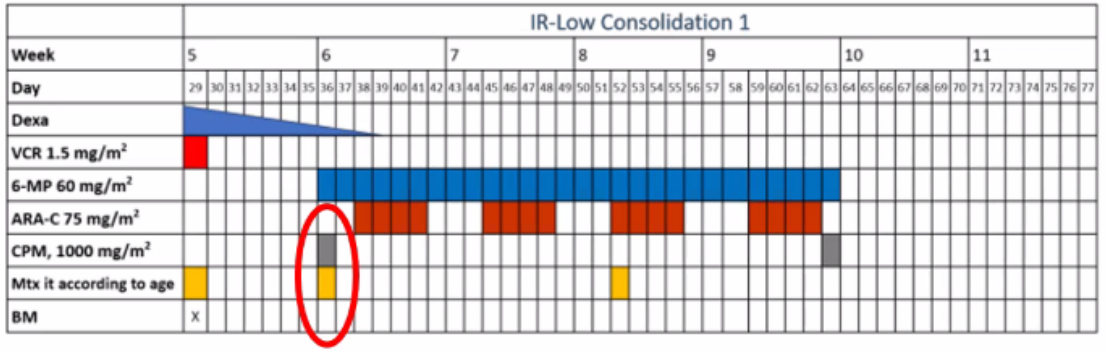
Stratification des LAL: vraie vie

Délai rendu MRD D29 et stratification

Délai de 7 jours pour les patients qui sont potentiellement SR

Ne concerne pas les patients : HR genetics, SNC3, TLP+, >16 ans, LAL-T qui seront IR ou HR





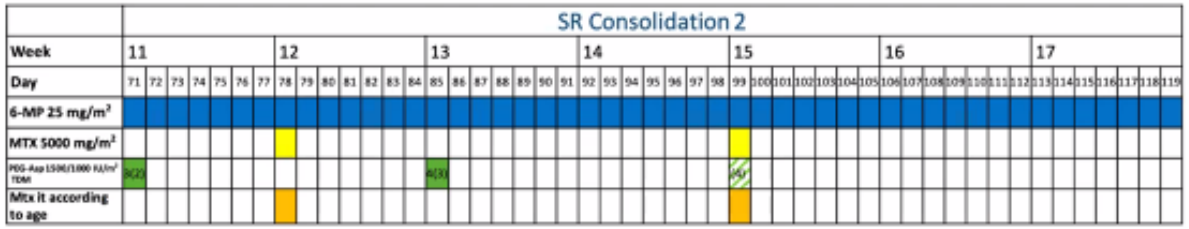
Si MRD Ig-TCR non disponible et MRD CMF est indétectable = patient potentiellement SR

- **Option 1** : attendre qq jours
- **Option 2** : commencer SR et rattraper Endoxan et PL dès que possible si MRD Ig-TCR détectable

ALL Together

Stratification des LAL: vraie vie

Critères Consolidation n°2 et 3



13.9.3.1 Starting criteria

The patient should be in good clinical condition and free of serious infection.

Before the start of of the phase:
- WBC should be ≥1.5x10^9/L **or**
- ANC ≥0.5x10^9/L **and**
- platelets ≥50x10^9/L and rising.

Each dose of HD-MTX can be given, when:
- ANC is ≥0.5x10^9/L **and**
- platelets are ≥50x10^9/L and rising **and**
- renal function should be normal **and**
- aminotransferases should not exceed >10 x the ULN.
- Patients should be free of significant infection, diarrhoea, mucositis and effusions (second compartments).

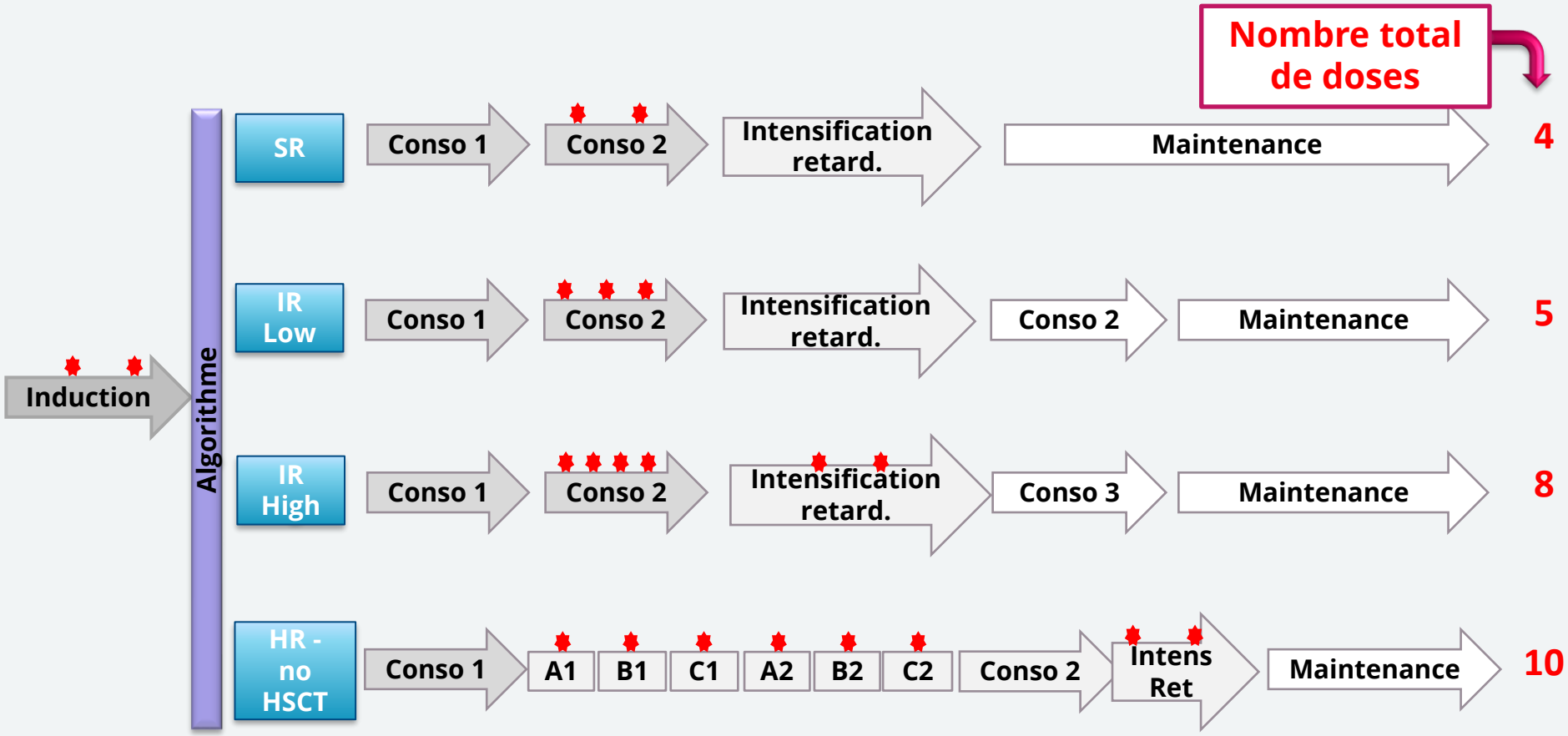
Si début phase consolidation n°2 avec PNN à 300/mm3, peu de chances d'avoir les critères pour le 1er MTXHD….

Mieux vaut attendre que les PNN soient vraiment >500/mm3 pour débuter la conso 2 et 3

ALL Together

Asparaginase dans le protocole ALLTogether-1

- **PEG-Asparaginase** : 1500 UI/m ^{2} (tous les bras, pour patients <16 ans), 1000 UI/m^2 pour les patients >=16 ans



PEGASPA

Critères pour injection de PEG-Asparaginase

Critères A2G pour l'administration de la PEG-Asparaginase

Before each administration of PEG-Asp total bilirubin should be < 3 x upper limit of normal (ULN) for patients <25 at diagnosis and < 2 x ULN for patients ≥25 years at diagnosis. Individual assessment for patients with congenital haemolysis.

In addition, there should also be a clinical assessment without signs of pancreatitis, severe hepatic toxicity or thrombosis. However, PEG-Asp therapy may be continued after a previous thrombotic event if adequate anticoagulation has been instituted and the patient is assessed as stable and fit for

Pas d'adaptation de ces critères en France

- Plutôt prendre en compte la Bilirubine conjugée que libre (hémolyse, M de Gilbert)
- Ne pas hésiter à faire un dosage de lipase, écho abdo au moindre doute sur la possibilité d'une pancréatite
- L'hypofibrinogénémie n'entraine pas ou peu de signes hémorragiques

ALL Together

Recommandations actuelles : prémédication

Recommandation protocole ALLTogether-1 :

- **PEG-Asparaginase**
- **Administration sur 1h, IV**
- **Prémédication systématique**

DRUGS	TIMING
Hydrocortisone hemisuccinate (IV)	30 minutes before PEG infusion
Anti-H1 (IV)	30 minutes before PEG infusion

Recommandation pour la France :

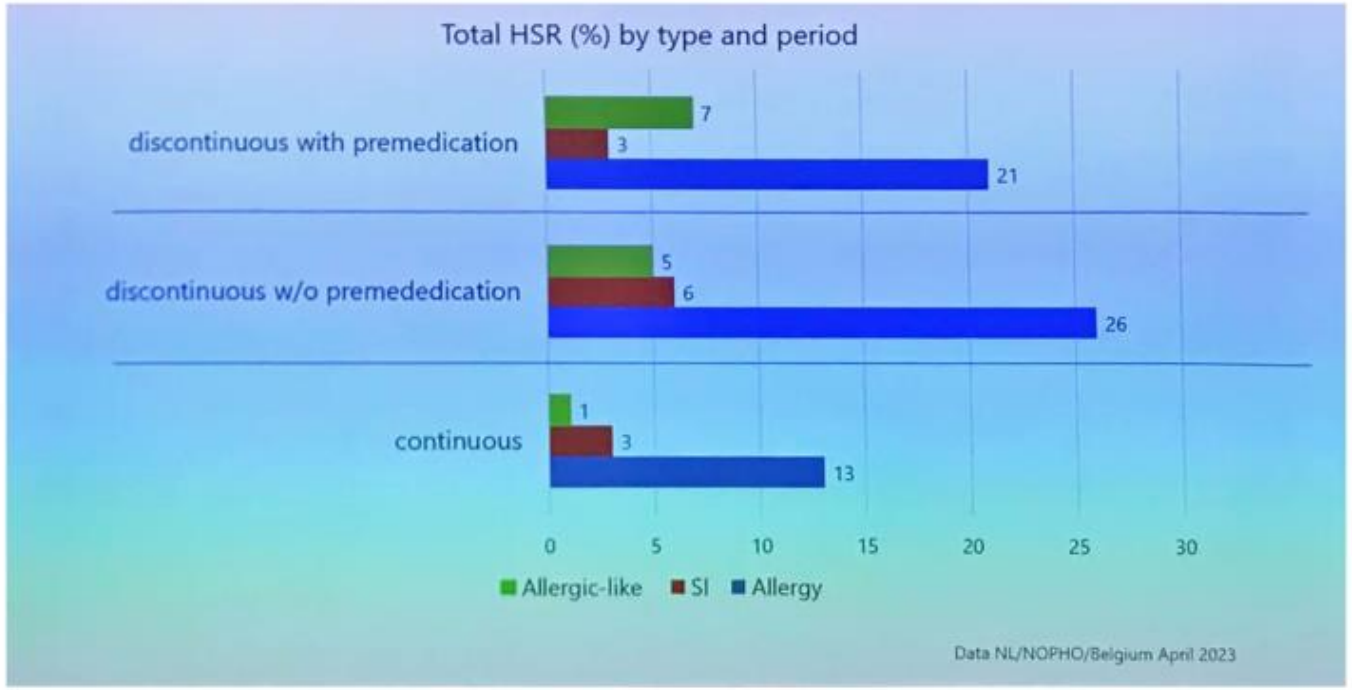
- **PEG-Asparaginase**
- **Administration sur 2h, IV**
- **Prémédication systématique**

DRUGS	TIMING
Montelukast (PO)	at H-3 or H-2 before PEG infusion
Hydrocortisone hemisuccinate (IV)	30 minutes before PEG infusion
Dexchlopheniramine (IV) (POLARAMINE®)	30 minutes before PEG infusion
Paracetamol (IV)	30 minutes before PEG infusion

Prémédication systématique identique au CAALL-F01 avant chaque PEG-Asparaginase

PEGASPA

Allergie à la PEG-Asparaginase



- Allergies à l'Asparaginase = autour de 25%
- Faible impact de la prémédication

Risque hyperammoniémie avec erwiniase

Erwiniase en 4h
En IM (en 2 sites)
Benzoate de na

ALL Together

TDM Asparaginase : résultats et adaptation en temps réel

- **Prélèvements MINIMUM**
- Prélèvements OPTIONNELS

	Induction	Consolidation 2	IR	Total
SR	**D11** **D18 résiduel** **D32**	**D78** **D85 résiduel** **D99**		**6**
IR Low	**D11** **D18 résiduel** **D32**	**D85 résiduel** **D92** **D106**		**6**
IR high	**D11** **D18 résiduel** **D32**	**D85 résiduel** **D92** **D106** **D120 résiduel** D127	**D134 résiduel** D148 D155 **D162 résiduel** D169	**9**
HR	**D11** **D18 résiduel** **D32**	A1: **D13** B1: **D14** C1: **D14** A2: **D13** B2: **D14** C2: **D14**	**D316** **D323** D330	**11**

-> Envoyé à RDB via le circuit du soin courant

Une copie de la fiche de prélèvement sera conservée dans le classeur investigateur du service.

ALL Together

En pratique : TDM Aspa dans le protocole A2G en France

- 3 à 5 séries par semaine suivant la disponibilité de l'automate

- Modalités d'envoi identiques à celles du CAALL F01
  - Attention aux délais d'acheminement

- **Les délais de rendu**
  - **Si activité inférieure à 100 U/L ou si suspicion d'allergie, les résultats envoyés dans la journée par FAX ou email si sécurisé**
  - **Si activité élevée, les résultats envoyés par email sous 48 heures**.

En cas de question biologique : Pr Nicolas de Roux (nicolas.deroux@aphp.fr)

Patients obèses

Pas d'adaptation de doses pour les patients obèses

- Sauf pour VCR max 2mg/injection, DEX max 10mg/j
- Mais patients à risque de complications

- **Prudence** pour les patients >2m2, obsèses
- Cf observation patient de Nice

Premiers résultats

Sur 1089 pts

Répartition des inductions

	Induction A NCI SR n=532	Induction B (BCP, NCI HR) n=368	Induction B T-cell n=152	Induction D (Down) n=36	Total n=1089*
Induction death	5 (0.9)	6 (1.6)	0	4 (11.1)	15 (1.4)
Induction RD	-	2 (0.5)	2**		5 (0.5)
CR (%)	527 (99.1)	360 (98.4)	150 (98.7)	32 (88.9)	1069 (98.2)*

- Autant d'inductions A que de B
- 0,5% de décès en induction
- RC en fin d'induction 98.2%

ALL Together

RESULTATS

Stratification

Risk-Groups	SR, n=226	IR-low, n=326	IR-high, n=393	High-risk, n=92	Down, n=32	Total, n=1069
Induction A	142 (62.8)	230 (70.6)	141 (36.0)**	14 (15.2)	(SR=5)	527 (50.9)
Induction B	84 (37.2)	96 (29.4)	251 (64.0)**	78 (84:4)	(IR=27)	509 (49.1)
BCP	226 (100)	308 (94.5)	288 (73.3)	65(70.7)	32 (100)	919 (86.0)
T-cell	0	18 (5.5)	105 (26.7)	27 (29.3)	0	150 (14.0)
ABL-class	-	-	13 (100)	0	-	13 (1.2)
HSCT-ind	-	-	-	80 (87.0)	-	80 (7.4)

- Induction A n'empêche pas d'avoir une MRD négative et d'être SR (26%)
- ABL class sont tous IRHigh. Stratégie ITK efficace
- Indications de greffe en RC1 =7.4%
- Par rapport aux prévisions
  - Plus de LAL T dans les bras IR High et HR
  - Plus de LAL B HR

Distribution	SR	IR-low	IR-high	HR	HSCT-ind
BCP					
Estimated	25%	35%	37%	3%	?
Current	226/887=25%	308/887=35%	288/887=32%	65/887=7%	53/887=6%
<16	218/797=27%	308/797=39%	235/797=29%	36/797=5%	24/797=3%
TYA≥16	8/90=9%	-	53/90=59%	29/90=32%	29/90=32%
T-cell					
Estimated	0%	31%	60%	9%	?
Current	-	18/150=12%	105/150=70%	27/150=18%	27/150=18%
<16	-	18/120=15%	80/120=67%	22/120=18%	22/120=18%
TYA≥16	-	-	25/30=83%	5/30=17%	5/30=17%

HSCT-indication for children: 46/917=5%
HSCT-indication for TYAs: 34/120=28%

er

Selon stratification du risque

Anomalies génétiques

Genetic Abnormalities	Total	SR	IR-low	IR-high*	HR#
	1108 (100%)	**260 (100%)**	**364 (100%)**	**411 (100%)**	**73 (100%)**
ETV6::RUNX1	241 (22%)	88 (34%)	133 (45%)	17 (4%)	3 (4%)
High hyperdiploidy (51-67 chromosomes)	345 (31%)	89 (34%)	163 (37%)	89 (22%)	4 (5%)
Low hypodiploidy (30-39 chromosomes)	12 (1%)	-	-	10 (2%)	2 (3%)
Near haploidy (25-29 chromosomes)	7 (1%)	-	-	7 (2%)	-
iAMP21	24 (2%)	-	-	24 (6%)	-
KMT2A rearrangement	30 (3%)	-	-	18 (4%)	12 (16%)
ABL-class fusion (*ABL1, ABL2, CSF1R, PDGFRB*)	14 (1%)	-	-	14 (3%)	-
TCF3::HLF	1 (0.1%)	-	-	-	1 (1%)
TCF3::PBX1	37 (3%)	15 (6%)	9 (2%)	12 (3%)	1 (1%)
B-other	262 (24%)	68 (26%)	37 (10%)	131 (32%)	26 (36%)
T-other	135 (12%)	-	22 (6%)	89 (22%)	24 (33%)

Notes: * IR-high → IR-high & IR-high + TKI; # HR → HR-chemo & HR-HSCT-indication

ALL Together

Selon stratification du risque

Distribution des Copy number alterations

Copy Number Alterations	Total (n=922)	SR (n=250)	IR-low (n=333)	IR-high (n=300)	HR (n=39)
ETV6 deletion	249 (27%)	70 (28%)	108 (33%)	64 (21%)	7 (18%)
Deletion of CDKN2A/2B	241 (26%)	78 (31%)	54 (16%)	97 (32%)	12 (31%)
Deletion of PAX5	187 (20%)	52 (21%)	56 (17%)	72 (24%)	7 (18%)
IKZF1 deletion	106 (12%)	13 (5%)	11 (3%)	73 (24%)	9 (23%)
BTG1 deletion	77 (8%)	23 (9%)	24 (7%)	27 (9%)	3 (8%)
RB1 deletion	75 (8%)	18 (7%)	11 (3%)	41 (14%)	5 (13%)
P2RY8::CRLF2 Fusion	34 (4%)	9 (4%)	4 (1%)	21 (7%)	-
EBF1 deletion	22 (2%)	3 (1%)	3 (1%)	13 (4%)	3 (8%)
UKALL CNA profile					
Good risk	549 (60%)	155 (63%)	255 (78%)	123 (42%)	16 (41%)
Poor risk	361 (40%)	92 (37%)	74 (22%)	172 (58%)	23 (59%)

ALL Together

Décès en RC1 après l'induction

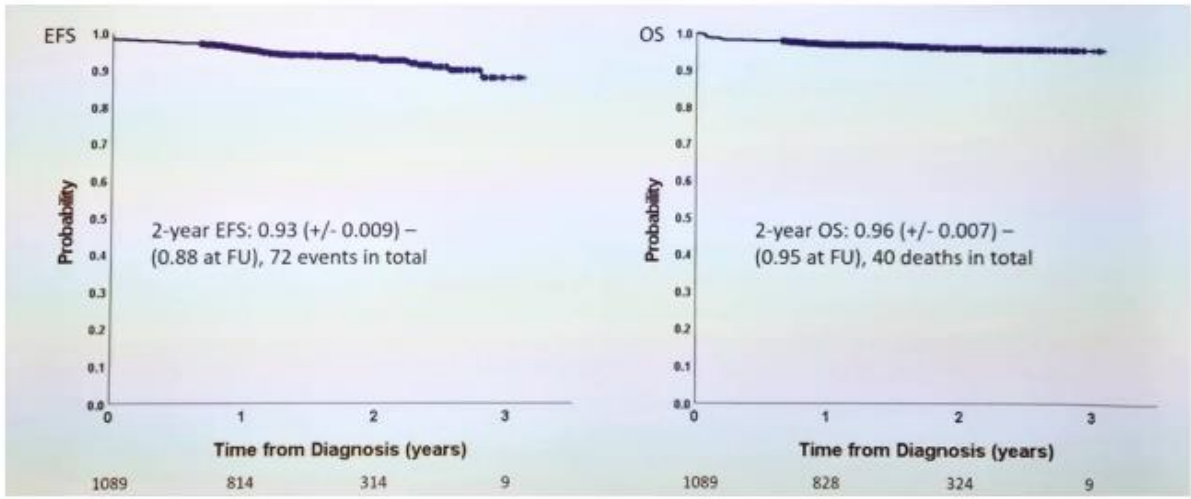
Castor nr	Age	Sex	Phase	Risk-group	Comment
900629	45	M	Maint	IR-high TKI	Not protocol related
900263	3	F	Cons1	IR-high	Pancreatitis, fungal infection, sepsis
900349	2	F	Cons1	IR-high	HLH
900796	11	M	Cons2	IR-low	Septic shock
900903	4	F	Cons1	Before RG	Pancreatitis, asystole during intubation
900922	0	F	Maint	HR-chemo	CMV pneumonitis
900942	23	M	Post HSCT	IR-high	Outlier, ind-tox, Blina, HSCT-infection
900953	23	M	Maint	IR-highTKI	Not protocol related
900956	13	F	Cons1	IR-high	CNS fungal infection, bleed
901222	42	M	DI	IR-high	Sino-venous thrombosis
901376	17	F	Cons1	IR-high	CNS fungal infection

ALL Together

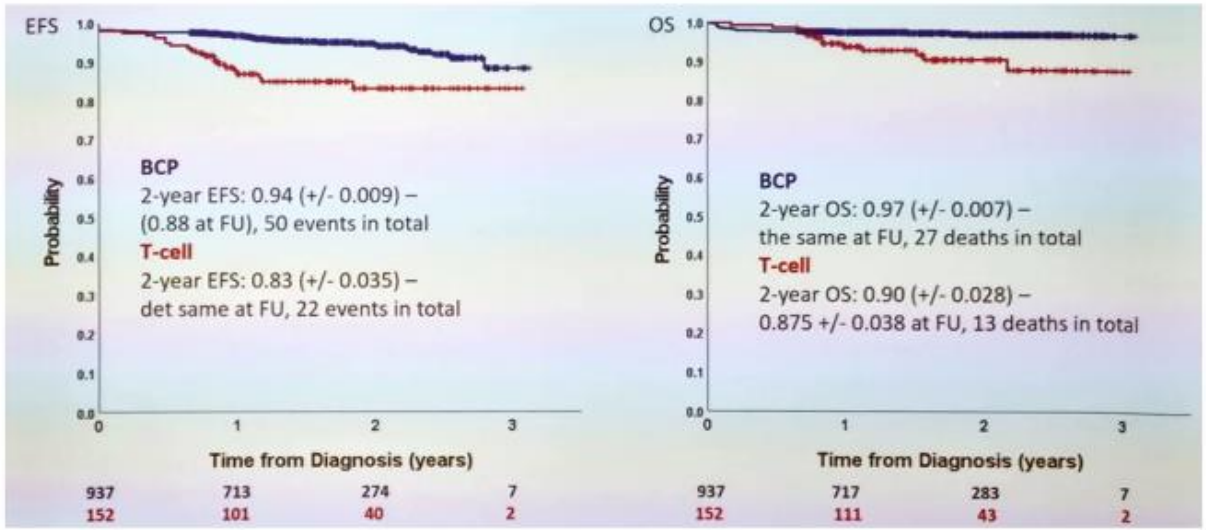
RESULTATS

Survie

Cohorte Globale



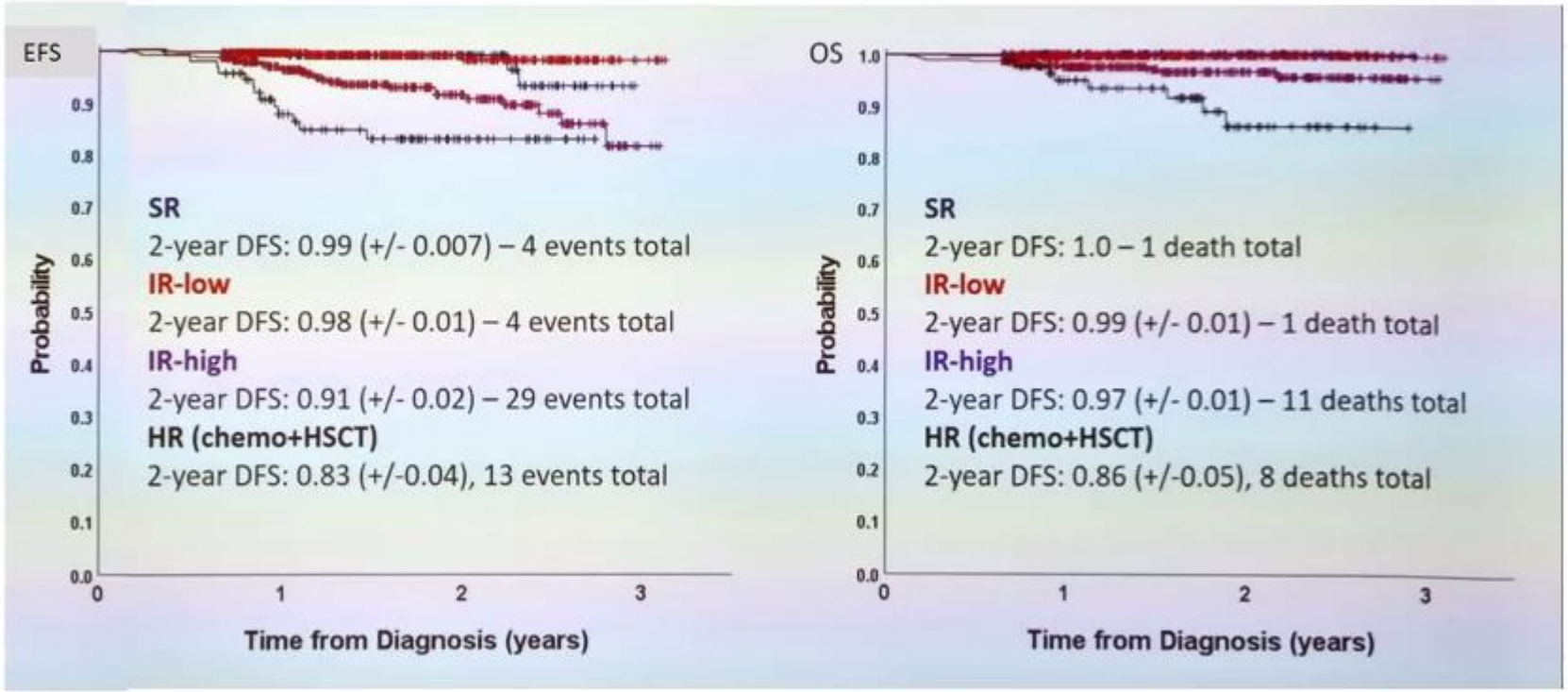
BCP versus T-cell



ALL Together

Selon Stratification des LAL

Survie dans les différents bras de traitement



ALL Together

Remarques

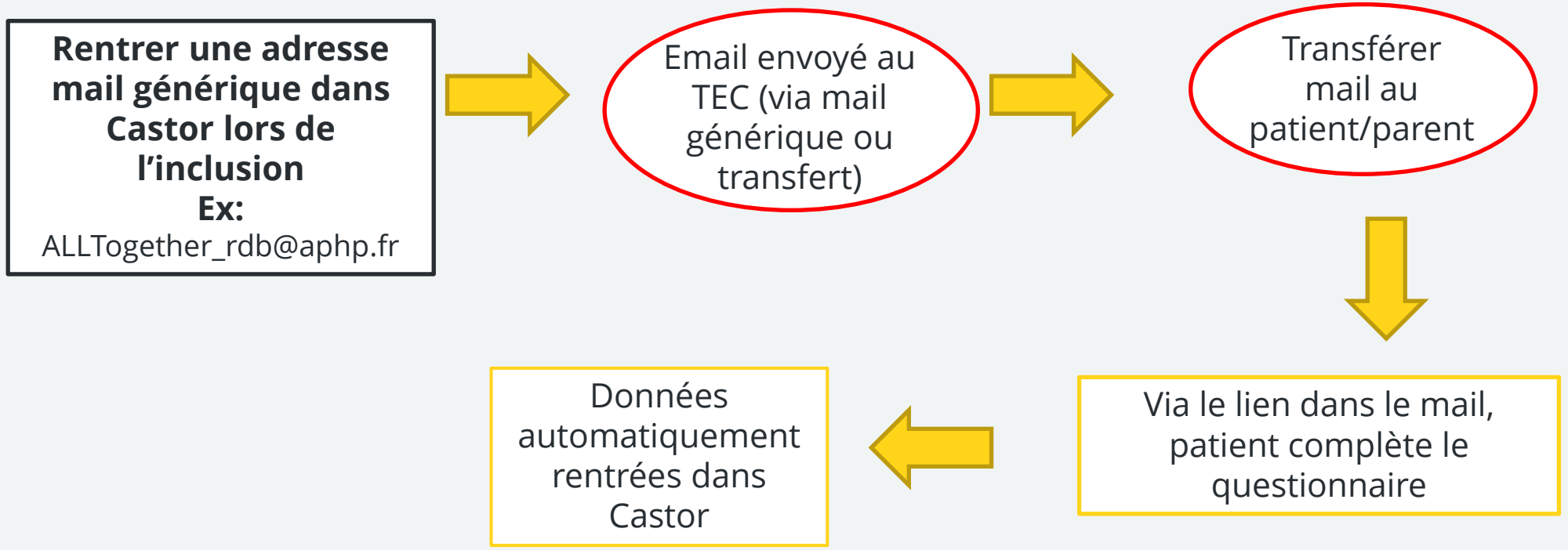
Questionnaire qualité de vie (protocole p130)

SCHEDULE 9_ALLTogether1 - Survey collections							
Completion of EQ5D							
Phase/Timepoint	Start of Inducion (at diagnosis) EQ5D TP1	At the end of Consolidation 2 / at randomisation [1] EQ5D TP2	Before Maintenance/start of InO therapy EQ5D TP3	Afer treatment with InO or corresponding timepoint for R3 standard /TEAM arm EQ5D TP4[2]	End of treatment (EOT) EQ5D TP5	6 months after EOT EQ5D TP6	12 month after EOT EQ5D TP7
EQ5D Form	X	X	X	X[2]	X	X	X
Foot notes to Schedule 9							
1. R1 and R2							
2. R3 patients							
EQ5D TIME POINTS							
TP1: As soon as a patient has been registered, during the first week of induction therapy (all groups)							
TP2: At the end of consolidation 2 therapy (before start DI and/or R1/R2)							
TP3: At day 1 of the maintenance or InO therapy							
TP4[2]: After InO therapy or corresponding timepoint for patients in R3 standard/TEAM arm							
TP5: End of treatment (EOT)							
TP6: 6 months after EOT							
TP7: 12 months after EOT							

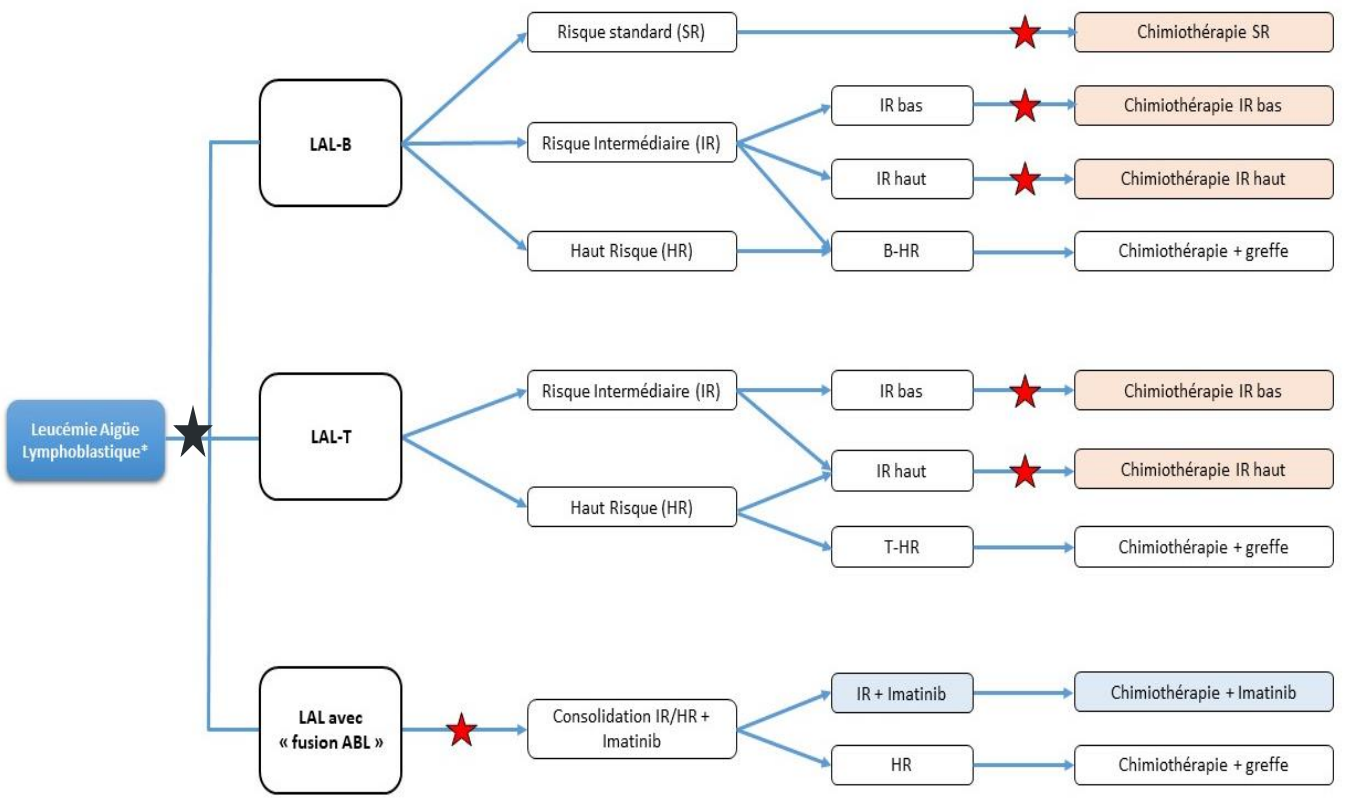
ALL Together

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Questionnaire qualité de vie: Modalités



Consentements A2G



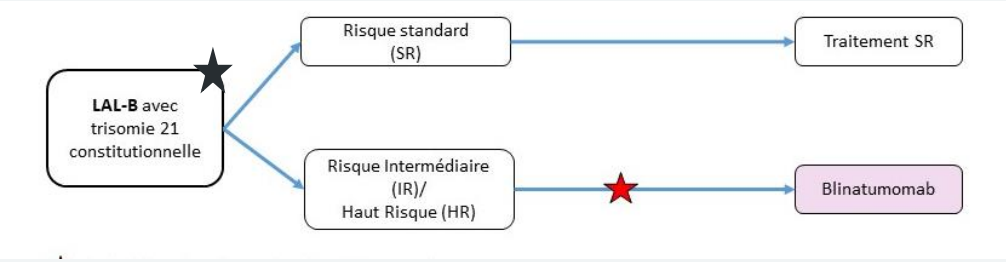
Randomisation 1

Randomisation 2

Randomisation 3 (R3-Ino)

Randomisation 2

Randomisation 3 (R3-TEAM)



★ **Pour tous les patients, note d'info dite « générale »**

★ **Pour tous les patients éligibles, note d'info « spécifique »**

ALL Together

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Consentements général A2G

Par tranches d'âge

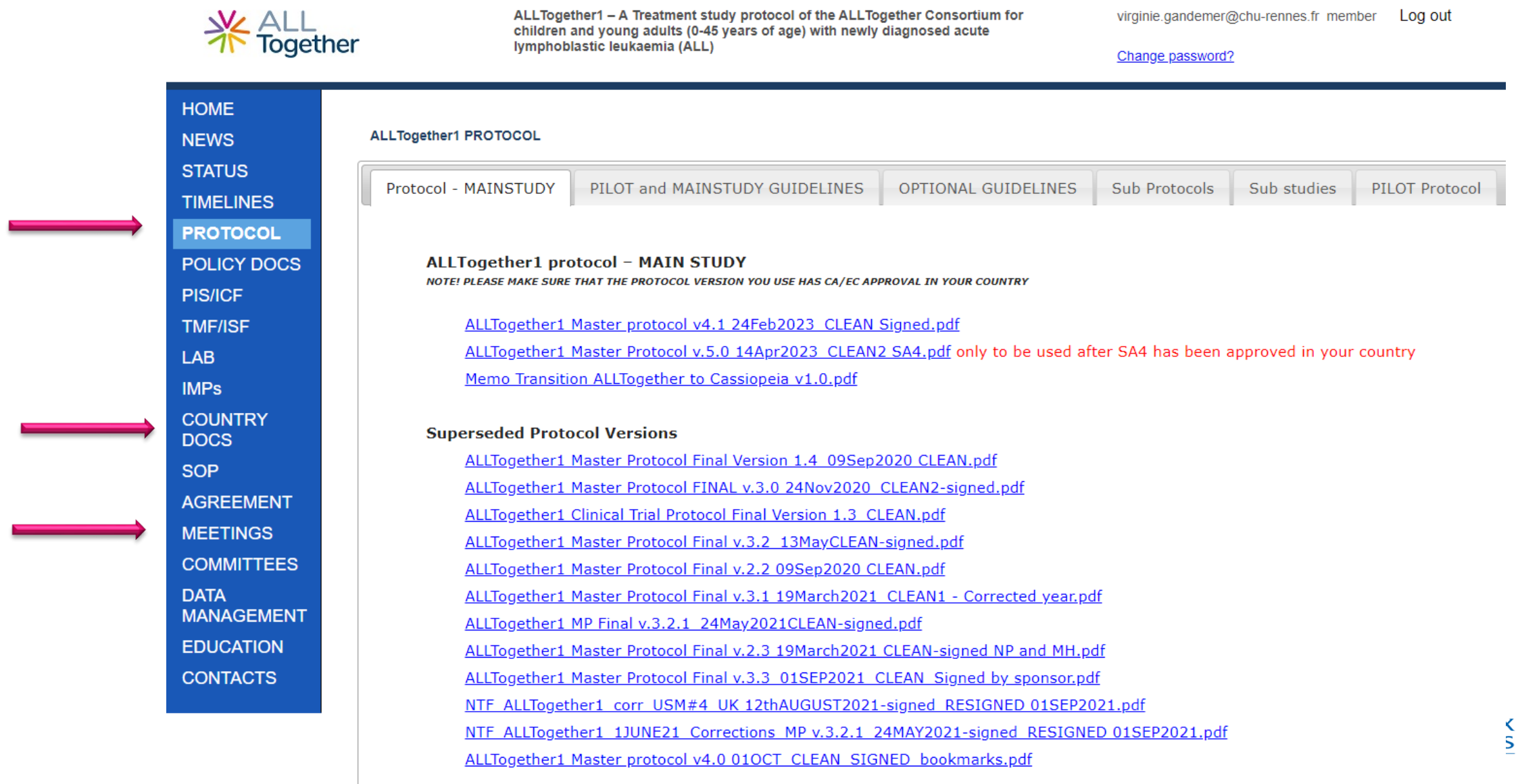
Signature des titulaires de l'autorité parentale	Signature du médecin
Nom, Prénom Date Signature Nom, Prénom Date Signature	Nom, Prénom Date Signature
Signature du mineur [si l'accord du mineur n'est pas recherché, en préciser les raisons] Nom, Prénom Date Signature	

Ne pas laisser vide !!

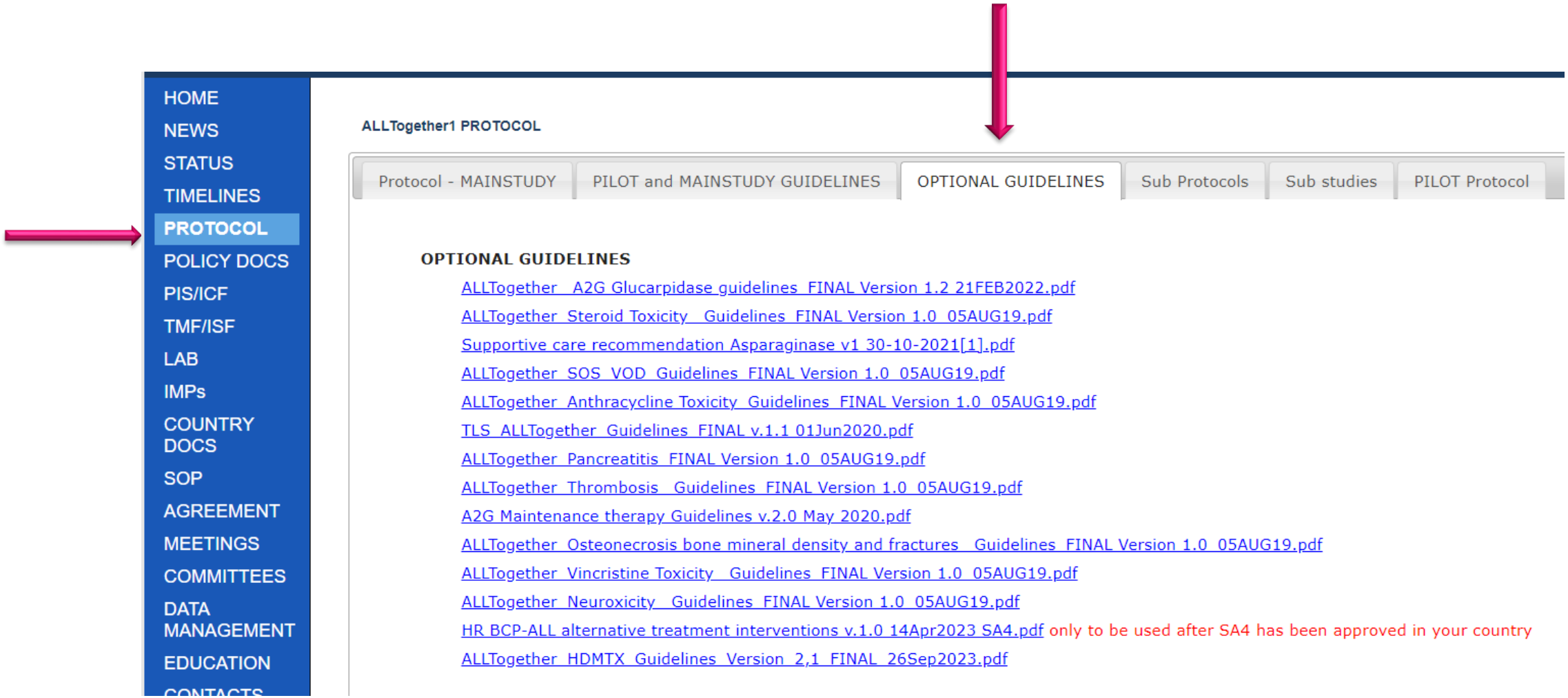


Remplir la partie spécifique à la biobanque

Web Portal


ALL Together
ALLTogether1 – A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (0-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL)
virginie.gandemer@chu-rennes.fr member
Log out
Change password?
HOME
NEWS
STATUS
TIMELINES
PROTOCOL
POLICY DOCS
PIS/ICF
TMF/ISF
LAB
IMPs
COUNTRY DOCS
SOP
AGREEMENT
MEETINGS
COMMITTEES
DATA MANAGEMENT
EDUCATION
CONTACTS
ALLTogether1 PROTOCOL
Protocol - MAINSTUDY
PILOT and MAINSTUDY GUIDELINES
OPTIONAL GUIDELINES
Sub Protocols
Sub studies
PILOT Protocol
ALLTogether1 protocol – MAIN STUDY
NOTE! PLEASE MAKE SURE THAT THE PROTOCOL VERSION YOU USE HAS CA/EC APPROVAL IN YOUR COUNTRY
ALLTogether1_Master protocol v4.1 24Feb2023_CLEAN Signed.pdf
ALLTogether1_Master Protocol v.5.0 14Apr2023_CLEAN2 SA4.pdf only to be used after SA4 has been approved in your country
Memo Transition ALLTogether to Cassiopeia v1.0.pdf
Superseded Protocol Versions
ALLTogether1_Master Protocol Final Version 1.4_09Sep2020 CLEAN.pdf
ALLTogether1_Master Protocol FINAL v.3.0 24Nov2020_CLEAN2-signed.pdf
ALLTogether1_Clinical Trial Protocol Final Version 1.3_CLEAN.pdf
ALLTogether1_Master Protocol Final v.3.2_13MayCLEAN-signed.pdf
ALLTogether1_Master Protocol Final v.2.2 09Sep2020 CLEAN.pdf
ALLTogether1_Master Protocol Final v.3.1 19March2021_CLEAN1 - Corrected year.pdf
ALLTogether1_MP Final v.3.2.1_24May2021CLEAN-signed.pdf
ALLTogether1_Master Protocol Final v.2.3 19March2021 CLEAN-signed NP and MH.pdf
ALLTogether1_Master Protocol Final v.3.3_01SEP2021_CLEAN_Signed by sponsor.pdf
NTF_ALLTogether1_corr_USM#4_UK 12thAUGUST2021-signed_RESIGNED 01SEP2021.pdf
NTF_ALLTogether1_1JUNE21_Corrections_MP v.3.2.1_24MAY2021-signed_RESIGNED 01SEP2021.pdf
ALLTogether1_Master protocol v4.0 01OCT_CLEAN_SIGNED_bookmarks.pdf

Web Portal



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Merci pour votre attention

Questions ?

