

## **VERBALE DELLA RIUNIONE DEL GdL AIEOP LLA TENUTASI VIA TC IL 15 MARZO 2021**

Partecipanti: Barisone, Biondi, Buldini, Cazzaniga, Conter, Locatelli, Lonigro, Parasole, Putti, Rizzari, Silvestri, Valsecchi

Il Coordinatore del GdL LLA Carmelo Rizzari saluta i partecipanti e ricorda brevemente la figura di Beppe Basso per i contributi dati al GdL LLA nel corso della sua carriera, ai contributi scientifici ottenuti nella sua lunga e brillante carriera e all'amicizia intrattenuta con tutti gli oncoematologi pediatri italiani.

*Aggiornamento su aspetti diagnostici, centralizzazione campioni, studi ancillari, studi genetica, percorso della stratificazione e sua comunicazione, problematiche TRACO. G.Cazzaniga, Buldini (20')*

Cazzaniga riferisce che è stato completato lo studio retrospettivo delle mutazioni di P53 in ipodiploidi (identificati mediante DNAi e altre metodiche, come da protocollo). Nei pazienti ALL low hypodiploid sono stati identificati mutazioni germline di TP53 in 13/20 (65%). Di queste, 4/13 sono varianti di significato incerto (VUS). Valutando le cartelle cliniche disponibili, 5/13 pazienti avevano anamnesi familiari positive per tumori in età giovanile e/o storia di secondi tumori. Si propone di eseguire test prospettico di varianti di TP53 in pazienti ALL ipodiploidi, come previsto anche da linee guida dell'European Reference Network GENTURIS).

Cazzaniga riferisce che relativamente alle spedizioni con TRACO la problematica del trasporto è a livello nazionale e non solo riguardante alcune situazioni locali; pertanto è prevista l'attivazione di altri corrieri a spese nostre nell'eventualità si debbano recuperare dei campioni.

*Aggiornamento su aspetti organizzativi, iter e distribuzione dei farmaci negli studi randomizzati, dati preliminari su reclutamento e studi randomizzati, dettagli testo emendamento ed approvazione. V.Conter (20')*

Conter aggiorna sullo stato di avanzamento dello studio AIEOP-BFM-ALL2017 relativamente ai pazienti diagnosticati entro Dicembre 2019 (file congelato a Marzo 2020). In particolare sono stati arruolati e risultano eleggibili 836 pazienti di cui 129 nel gruppo AIEOP (a Marzo 2021 i pazienti sono 521). Per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti il 99% ha raggiunto la RC alla fine dell'induzione, tra le LLA T il 44% è risultato PPR. La maggior parte dei pazienti è stata stratificata con PCR-MRD al g+78 (110/129 paz) così suddiviso 40% SR, 53% MR e 35% HR (LLA-B:38% SR, 33% MR e 25% HR).

Aspetti organizzativi: - le Site Initiation Visits sono state eseguite via web mentre verranno programmate in base all'evoluzione della pandemia le visite di monitoraggio da eseguirsi nei Centri AIEOP. L'approvvigionamento dei farmaci degli studi randomizzati sta proseguendo, e non ci sono particolari problemi nella distribuzione. - Il flusso dei dati e le consulenze relative alla gestione del protocollo funzionano senza problemi.

Valsecchi aggiorna sul reclutamento dei casi nei diversi centri AIEOP che appare in linea con l'atteso; 2/30 centri (PD e Roma Gemelli) non hanno ancora ottenuto l'approvazione del CE locale per l'adesione al protocollo. Per quanto riguarda gli studi randomizzati, la percentuale di adesione è adeguata ad eccezione dello studio R-MR con una percentuale di adesione più bassa rispetto agli altri due studi (in particolare per l'AIEOP: 97% di adesione per e-HR, 100% HR, 82% R-MR e 96% R-T).

E' stato inoltre approvato a Febbraio 2021 il primo emendamento al protocollo che prevede le seguenti modifiche:

- 1) nuova definizione di resistenza (non risposta molecolare dopo Blina/HR3 o dopo FLA-Myocet);
- 2) sostituzione del farmaco Daunoxome (daunorubicina liposomiale) con Myocet (doxorubicina liposomiale) nel blocco di terapia "DNX-FLA" per indisponibilità del farmaco;

3) modifica delle modalità di segnalazione dei SAE attesi che hanno come unico criterio di SAE il ricovero in ospedale.

4) cambiamento del timing per eseguire il random MR (possibile all'inizio del protocollo II anziché alla fine del IIB).

Si ricorda che è stata inviata una richiesta di aggiornamento follow-up dei pazienti del protocollo per poter preparare un report con i pazienti arruolati entro Ottobre 2020.

-SAE: Colombini aggiorna sugli eventi segnalati nel protocollo AIEOP-BFM ALL in particolare 403 eventi in 262 pazienti di cui 72 sono LT e 15 decessi per l'evento (pari a 2.1%). La maggior parte degli SAE sono di tipo infettivo di cui 4 decessi x infezione (pari a 0.6%). In questa analisi non sono stati inseriti i SAE del gruppo AIEOP che verranno analizzati successivamente dopo l'aggiornamento del follow-up. Si ribadisce che occorre segnalare i SAE rispettando i tempi di segnalazione previsti in particolare entro un mese dalla fine della fase e entro 24 ore x i LT e negli studi randomizzati). A partire da Aprile 2021 dovrà essere compilata la nuova scheda di segnalazione x i SAE attesi che abbiano il ricovero come unico criterio di SAE (ad es. ricovero x aplasia, x mucosite etc).

CINECA: vengono segnalati alcuni problemi di lentezza nell'evadere le richieste di aggiustamento del database AIEOP ad esempio follow-up LLA. Tali problemi sembrano comunque in via di risoluzione.

#### ***Protocolli INTREALL SR ed HR e progetto INTREALL 2020. F.Locatelli (15')***

Locatelli aggiorna sullo studio immunologico per il monitoraggio nei pazienti trattati con Blina negli studi randomizzati MR e HR. Obiettivi dello studio sono la determinazione dello stato di attivazione immunologica, la generazione di T linfociti con citotossicità specifica per i blasti leucemici dopo la somministrazione di Blina. Queste valutazioni sono eseguite su campioni di midollo o sangue periferico raccolti in determinati punti della fase di terapia e inviati poi a Roma BG. A breve verranno coinvolti in questo studio alcuni centri AIEOP a più alto reclutamento di pazienti.

Locatelli aggiorna sul protocollo IntReALL-SR: la seconda randomizzazione con Epratuzumab è stata sospesa a Gennaio 2019 mentre il protocollo è chiuso al reclutamento dei pazienti da Giugno 2020 in quanto è stato raggiunto il numero adeguato di pazienti che dovevano essere randomizzati. L'analisi dei dati verrà eseguita dopo un follow-up di 1.5 anni.

Per quanto riguarda lo studio IntReALL-HR è ancora aperto l'arruolamento e la randomizzazione dei pazienti mentre è stato chiuso lo studio randomizzato Amgen 215-HR ALL relapse che prevedeva una randomizzazione Blina vs HC3 in quanto è stata dimostrata la superiorità di EFS e OS nel gruppo trattato con Blina (Jama, 2021).

Futuro protocollo IntReALL-BCP: in via preliminare l'ipotesi è che la stratificazione potrebbe prevedere 3 gruppi di rischio introducendo il gruppo VHR oltre a SR e HR. Vengono classificati come VHR i pazienti che presentano ipodiploidia, alterazione TP53, t(1;19), t(17;19) e recidiva molto precoce (<18 mesi). Nel gruppo SR e HR è prevista la randomizzazione tra Inotuzumab e Mitoxantrone su un backbone UK-R3. I pazienti invece allocati nel gruppo VHR potrebbero essere trattati con Inotuzumab, a seguire "bridge therapy" derivante da Hem-SMART e poi tutti con CAR-T attraverso una collaborazione con Miltenyper la manifattura di cellule CART.

#### ***Proposte di studio e/o iniziative scientifiche in ambito LLA, iLTB/Hem-iSmart. B.Buldini, L.Lo Nigro, G.Cazzaniga, F.Locatelli (20')***

Cazzaniga presenta l'iniziativa dell'International Leukemia Target Board (ILTB), un gruppo avente lo scopo di collaborare a livello internazionale con esperienze di diversi gruppi per identificare possibili target terapeutici sulla base di analisi da eseguire sui campioni dei pazienti resistenti. Tale iniziativa è interconnessa con HEM-SMART che ha lo scopo di individuare dei possibili protocolli clinici in cui poi far confluire i

pazientiche derivino dalla decisione del ILTB. ILTB è finanziato da Onco Institute che mette a disposizione il database. L'obiettivo è discutere i casi che ricadono dopo trattamento di 1 linea con prognosi sfavorevole che non abbiano alternative terapeutiche. Il gruppo AIEOP ha iniziato a partecipare a questa iniziativa da Gennaio 21.

E' stato inoltre ribadito che per soddisfare la necessità di arruolamento precoce dei pazienti 'ABL-class' e Ph+ (entro giorno +15 del protocollo EsPhALL-COG) si sta procedendo a Monza alla validazione clinica di NGS RNAseq su tutti gli esordi di ALL dei centri AIEOP. Una volta ottimizzata la procedura (si stima entro Luglio 2021) verrà dismessa l'analisi di multiplex RT-PCR per i principali trascritti di fusione all'esordio e di targeted RNA NGS per i casi con elevata MRD a TP1/TP2. La RT-PCR verrà mantenuta per conferma diagnostica dei casi identificati.

***Protocollo Interfant ed Interfant Blina: stato di avanzamento e prospettive dello studio. F.Locatelli, A.Biondi (15')***

INTERFANT 2021: Locatelli aggiorna sulla nuova proposta del protocollo Interfant 2021 nel quale verranno arruolati pazienti di età inferiore a 1 anno di età con riarrangiamento KMT2A (esclusi quindi i germline verranno trattati nel protocollo frontline AIEOP-BFM-ALL2017). Verranno stratificati in 4 gruppi di rischio: HR, MR, MR-low, MR-high in funzione della MRD a fine induzione. Dopo la fase di induzione tutti i pazienti riceveranno un ciclo di 4 settimane di Blinatumomab; i pazienti MR se al termine del ciclo avranno una MRD >0.01% passeranno al gruppo HR mentre se MRD <0.01% verranno randomizzati per un secondo ciclo Blina o chemioterapia di consolidamento. I pazienti HR possono ricevere CAR-T prima del trapianto o chemioterapia come bridge al trapianto.

Attualmente il protocollo Interfant-Blina è aperto in alcuni centri italiani.

***Protocollo ESPHALL2010-COGAALL1631, stato avanzamento, prospettive e approvazione emendamento per LLA Ph-like. A.Biondi, V.Conter, G.Cazzaniga (15')***

Valsecchi aggiorna sullo stato di avanzamento dello studio: AIEOP è stato il primo gruppo che ha attivato questo studio a luglio 2017 mentre l'ultimo gruppo è la Polonia a Marzo 2021. Ad oggi sono stati arruolati 266 pazienti di cui il 94% è SR e solo il 6% HR (atteso era il 15%) probabilmente per l'utilizzo del TKI precocemente prima del g+15. La percentuale di randomizzazione è soddisfacente (pari all'86%). Il primary endpoint è la DFS a 3 anni dove nello standard arm dell'EsphALL è atteso il 70%. E' stato effettuato un emendamento per estendere arruolamento a questo protocollo ai pazienti ABL-class fusion positive BCP-ALL mantenendo il primary endpoint ai Ph pos veri e includendo nel secondary endpoint i pazienti ABL-class fusion positive

Biondi aggiorna sul prossimo protocollo per pazienti con ABL-class fusion positive insieme al COG. La domanda è mirata a valutare se la combinazione di un approccio immunoterapico quale il Blina in aggiunta a TKI possa avere risultati analoghi della chemioterapia e TKI riducendo però la tossicità soprattutto negli adolescenti e giovani.

Locatelli si attiverà per poter arruolare nel protocollo INTREALL-HR i pazienti del protocollo EsPhALL

***Aggiornamento trials su CAR-T accademici e pharma-driven. A.Biondi, F.Locatelli (20')***

CART (Biondi): a Monza finora sono stati trattati 10 pazienti con prodotti commerciali (Kymriah) e altri 10 nello studio Eliana. Sono aperti anche 2 studi accademici per le LLA, lo studio JCAR-company driven (Celgene) mentre per i LNH gli studi Novartis e JCAR. Per quanto riguarda gli studi accademici il primo studio, insieme agli adulti di Bergamo, è di feasibility e prevede l'uso di cellule CAR-CIK da sangue fresco del donatore in pazienti recidivati dopo trapianto. Lo studio è stato chiuso a Dicembre 2020 perchè studio fase 1/2 ed è stato raggiunto il target ma è stato riaperto come studio compassionevole. Il secondo studio accademico prevede invece la possibilità di usare il prodotto CAR-CIK e se non è raggiunta la remissione molecolare; l'altro approvato da AIFA e in approvazione nei CE di Bergamo e MZ dà la possibilità di usare il prodotto

CAR-CIK quando il paziente non ha ottenuto RC molecolare, reinfondendo al 28° giorno una seconda dose per rinforzare efficacia del prodotto; è aperto Celgene \_BMS x LLA e Novartis x LNH.

CART (Locatelli): a Roma è aperto lo studio Kymriah di Novartis, lo studio Bianca x LNH , lo studio CASSIOPEIA in pazienti frontline con livelli di MRD molto alta alla fine induzione; lo studio JCAR-17. E' stata ottenuta approvazione per produzione di cellule CART con approccio Milteny. Con questo approccio il tempo di manifattura è di soli 14 giorni tra inizio di produzione ed infusione e verranno usati linfociti freschi e non congelati. cosache potrebbe migliorare la funzione di queste cellule. Primo paziente sarà infuso il 24 marzo.

PROGETTI DI STUDIO: si allegano per approvazione da parte dei componenti del GdL i progetti ricevuti da Buldini, Cazzaniga, Lo Nigro e Gotti

***Varie:***

Rizzari si impegna a preparare i contributi relativi ai temi discussi nel GdL da presentare durante le giornate AIEOP che si terranno ad Aprile.

Si decide di programmare Assemblea Generale virtuale a Ottobre 2021 solo per i centri AIEOP.

Chiusura dei lavori alle ore 18.15