

VERBALE DELLA RIUNIONE DEL GdL AIEOP LLA TENUTASI VIA TC IL 08 MARZO 2023

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

Osservatori: Bettini, Fazio, Gotti

AIEOP-BFM-ALL2017

Aggiornamento su aspetti diagnostici, centralizzazione campioni, studi ancillari, studi genetica, percorso della stratificazione. (B. Buldini, G. Cazzaniga)

1. Buldini riferisce lo stato di arruolamento di pazienti con leucemia acuta a fenotipo misto (12 pazienti arruolati fino ad oggi – data frozen Marzo 2022) e quello di pazienti con LLA B-IV (3 pazienti arruolati fino ad oggi – data frozen Marzo 2022).

La valutazione MRD in citofluorimetria non ha particolari criticità; viene ricordato l'utilizzo della piattaforma Flowinlab per il caricamento dei file grezzi di citofluorimetria dei centri. Ad oggi la piattaforma è stata utilizzata per la revisione di 25 casi: 9 casi per campione non valutabile o non disponibile per il centro di Padova, 19 casi per necessità di revisione dovuta a una differente stratificazione tra la revisione centralizzata a Padova e quella del centro.

L'MRD in citofluorimetria è stata utilizzata in 16 pazienti B-ALL e in 19 pazienti T-ALL con assenza o inadeguatezza di marker MRD. Buldini ha ricordato che l'analisi MRD in citofluorimetria al g+33 e al g+78 viene eseguita per tutti i pazienti arruolati al protocollo.

Buldini ricorda ai centri che in caso di arruolamento di un paziente con quota blastica bassa, è necessario inviare una notifica esplicativa a Padova per procedere con arruolamento

2. Cazzaniga ripercorre l'introduzione dello screening di geni di fusioni correlati a LLA attraverso analisi trascrittomiche (RNA seq). L'analisi trascrittomica è stata introdotta come screening di tutti i casi di LLA arruolati al protocollo da dicembre 2022. Ad oggi sono stati analizzati 371 nuove diagnosi di LLA; sono stati identificati 141 trascritti di fusione; i trascritti tradizionali identificati sono stati confermati anche con metodica tradizionale (Multiplex PCR), confermando un'ottima concordanza tra le due metodiche. Oltre a questi trascritti tradizionali, ne sono stati identificati altri, che sono stati poi validati con un'altra tecnica (MLPA, PCR e Sanger). Cazzaniga ha sottolineato che dati interessanti sono stati ottenuti nel sottogruppo di LLA-T, dove sono stati identificati anche trascritti ABL-class. L'obiettivo attuale è di ridurre i tempi di validazione delle fusioni, in modo da poter garantire tempi di refertazioni adeguati, come richiesto ad esempio dal protocollo ESPHALL.

Cazzaniga ha ricordato che la tecnica trascrittomica attualmente può essere eseguita solo in campioni con una percentuale di blasti > 20%.

Aggiornamento su dati preliminari del reclutamento e studi randomizzati, (V. Conter, M. Valsecchi)

1. Conter aggiorna sullo stato di avanzamento dello studio AIEOP-BFM-ALL2017 relativamente ai pazienti diagnosticati entro Ottobre 2021. In particolare sono stati arruolati e risultano eleggibili 2896 pazienti di cui 736 nel gruppo AIEOP. Nel contesto AIEOP, solo dal 2020 tutti i centri hanno ottenuto l'approvazione del protocollo da parte del comitato etico. Sono state ripercorse le caratteristiche della coorte dei pazienti arruolati. Dal punto di vista delle caratteristiche genetiche, è stato sottolineato che in AIEOP vengono identificate una percentuale inferiori di pazienti con t(12;21) rispetto al BFM (19% vs 24%); questo dato è stabile negli anni e rispecchia verosimilmente degli aspetti popolazione-specifici.

Per quanto riguarda la stratificazione MRD con PCR-MRD al g+78 i pazienti sono così suddivisi: 33% SR, 54% MR, 5,4% MR-SER, e 4% HR; viene sottolineata una percentuale lievemente maggiore di pazienti stratificati HR per MRD rispetto al BFM.

La stratificazione finale mostra delle differenze nei pazienti con LLA-T dove si osserva una percentuale maggiore di pazienti HR (62% in AIEOP vs 47% nel BFM).

2. Valsecchi ha aggiornato lo stato degli studi randomizzati. La percentuale di adesione si conferma adeguata ad eccezione dello studio R-MR delle LLA-B dove si evidenzia una percentuale di adesione più bassa rispetto all'atteso (70% vs 80%). Viene sottolineato che si riscontra ancora un'ampia eterogeneità sul tasso di randomizzazione del random MR fra i vari centri e che il dato non si è modificato (migliorato) nel tempo. Verrà ribadita a tutti i centri durante le giornate AIEOP l'importanza della randomizzazione nei pazienti MR.

Per tutti gli studi randomizzati, fatta eccezione del random delle LLA-T, si è raggiunto/si sta raggiungendo il *target sample size* stabilito; per quanto riguarda il random LLA-T, invece, è stato necessario ricalcolare il *target sample size*, estendendo quindi il tempo di reclutamento a fine marzo 2024. Questa variazione è stata approvata dal *Safety Monitoring Committee*.

Viene comunicato che a breve riprenderanno le visite on-site da parte dei monitor; verrà data priorità alla valutazione degli studi randomizzati.

Aggiornamento SAE (A. Colombini, V. Conter, C. Putti)

1. Colombini ha ripercorso brevemente lo stato della segnalazione di SAE. Ad oggi sono stati riportati 7 decessi (1%), 35 (4,8%) segnalazioni di eventi *life-threatening*. Questi dati sono in linea con quelli riportati dal BFM. Considerando le segnalazioni di SAE nella fase Ia, la maggior parte degli eventi sono infettivi. Focalizzandosi sui decessi per SAE del gruppo AIEOP: dei 7 pazienti deceduti in induzione 3 sono per infezione, 1 per emorragia GI, 1 per TEP e 1 per progressione di malattia. Mentre dei sei decessi avvenuti in CCR, 3 sono per infezione, 1 per emorragia cerebrale, 1 per aritmia cardiaca e 1 per progressione di malattia.
2. Conter e Putti hanno riportato in dettaglio la recente segnalazione di 4 pancreatiti avvenute nello stesso centro in un breve lasso di tempo; uno di queste pancreatiti ha avuto caratteristiche *life-threatening*. Tutti i casi sono stati trattati con PEG-L-ASP dello stesso lotto, comune peraltro a molti altri centri e paesi dove non sono state riportate anomalie di sorta. Nel complesso, ad oggi, le segnalazioni di pancreatite all'interno del protocollo AIEOP-BFM-ALL2017 sono risultate sostanzialmente in linea con quanto osservato nel precedente protocollo AIEOP-BFM-ALL2009 dove peraltro il numero di dosi era significativamente più alto a causa degli studi randomizzati su PEG-ASP (MR ed HR).

Contrattazione AMGEN (A. Biondi)

Andrea Biondi ha aggiornato lo stato di contrattazione con AMGEN relativamente al prossimo protocollo front line o ad altri in itinere. E' stato sottolineato come, a fronte di una cambio della normativa europea, entrata in vigore in Italia ad inizio 2023, ci si trovi oggi in una fase di transizione importante. In futuro dovrà infatti essere definito in modo puntuale e nel rispetto della normativa la eventuale possibilità di dati clinici derivanti da studi IIT (Investigator Initiated Study) nei quali l'azienda possa aver avuto un ruolo di fornitore gratuito del farmaco e con il quale è stato stipulato il contratto. Naturalmente non si tratterà di cedere i dati ma di fornire un clinical report cumulativo, pur con analisi ad hoc, che pur non essendo dettagliato come i Pharma-driven studies potrà essere eventualmente utilizzato per la registrazione dell'uso innovativo del farmaco. In questo senso AMGEN ha già manifestato la propria disponibilità ad affiancare AIEOP-BFM nella fornitura del Blinatumomab anche per il prossimo controllo AIEOP-BFM-ALL2025.

Protocollo INTERFANT21. (F. Locatelli)

Locatelli ha aggiornato sullo studio Interfant21 (già approvato in Olanda), dove verranno arruolati pazienti infant LLA o MPAL esclusivamente con riarrangiamento KMT2A. Il protocollo è già stato approvato dal CE in Olanda, dove risulta arruolato il primo paziente. Il consorzio AIEOP-BFM si è impegnato ad attivare il protocollo dopo la conclusione dello studio AIEOP-BFM-ALL2017. Nel protocollo è previsto un utilizzo estensivo e precoce del Blinatumomab nei pazienti MR e HR.

I pazienti 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.

Protocolli IntReALL (F. Locatelli)

Locatelli ha aggiornato sugli studi IntReALL. Per quanto riguarda SR è stata prevista una prima randomizzazione INO vs R3-Mitoxantrone ed una seconda randomizzazione che confronterà 3 cicli di Blinatumomab vs trattamento chemioterapico standard. Nei pazienti con ricaduta extramidollare al trattamento chemioterapico standard è stata prevista l'aggiunta di un ciclo di blinatumomab. Per quanto riguarda i pazienti VHR, Milteny biomedicine sarà lo sponsor diretto del trial. Per le LLA-T recidivate midollari, è stato previsto un protocollo che prevede randomizzazione R3 + venetoclax vs R3 + venetoclax e navitoclax con l'ipotesi che l'associazione dei 2 bcl-2 inhibitors possa migliorare anche i livelli di risposta di MRD. Alla luce della risposta dell'MRD i pazienti verranno poi indirizzati a HC1 + venetoclax o arruolamento a HEM-iSMART o CAR-T come strategia per ridurre i livelli di MRD pre-HSCT. L'utilizzo del venetoclax durante F1 e F2 è stato previsto anche per le recidive LLA-T extramidollari. Anche in questo caso i pazienti che non raggiungono la remissione completa, saranno arruolabili ai protocolli HEM-iSMART. L'attivazione di questo protocollo è prevista verso ottobre 2023 per le recidive di LLA-B; mentre richiederà più tempo per le LLA-T.

Protocollo ESPHALL2010-COGAALL1631 (A. Biondi)

Biondi ha aggiornato lo stato di avanzamento dello studio: AIEOP è stato il primo gruppo che ha attivato questo studio a luglio 2017 mentre l'ultimo gruppo è il Regno Unito che ha aperto lo studio nel 2022. A gennaio 2021 è stato approvato un emendamento che prevede l'arruolamento di pazienti con fusioni ABL-class. Ad oggi sono stati arruolati 477 (240 EsphALL, 280 COG); stratificati come SR 93% nei Ph pos 95% nei ABL-Class e come HR 7% nei Ph pos e 5% negli ABL-class. Biondi ha illustrato la struttura preliminare del futuro protocollo *COGAALL2131/ESPHALL2022*, Il gruppo coordinatore dello studio sarà il COG. Il disegno dello studio prevede una randomizzazione tra somministrazione di cicli di blinatumomab vs il trattamento chemioterapico tradizionale (backbone COG).

Protocollo AIEOP-BFM-ALL2025 (V. Conter)

Conter illustra brevemente il disegno del nuovo studio. Per quanto riguarda le LLA-B, i pazienti stratificati a rischio standard, secondo nuovi criteri di definizione, dopo la fase IA e e CONSA avranno una prima randomizzazione blinatumomab + escalating Metotrexate + protocollo V (DXM per 14 giorni + VCR 2 dosi + PEG-L-ASP 1 dose, seguiti da 2 blocchetti di ARA-C) vs trattamento chemioterapico tradizionale. I pazienti MR verranno randomizzati per blinatumomab vs consolidation B. I pazienti early HR verranno randomizzati per blinatumomab vs consolidation B; a questo seguirà HR1 e due cicli di blinatumomab e protocollo II. Per quanto riguarda le LLA-T, le opzioni di trattamento sono ancora in fase di discussione.

ERWINIA Asparaginasì ricombinante (Rizzari)

Rizzari ha illustrato la prossima approvazione del farmaco Rylaze, prodotto ricombinante, che potrà essere utilizzata nei pazienti con ipersensibilità ai prodotti basati su Asparagiansi da E.coli. Il suo utilizzo negli USA

ha mostrato buoni dati di sicurezza e efficacia in studi di fase II-III. La somministrazione è attualmente prevista per via intramuscolare ma ad EMA è stata anche sottomessa la documentazione per l'uso e.v.

PROGETTI DI STUDIO (in corso e proposte):

Cazzaniga illustra i seguenti progetti:

- Studi somatici:
 - o Ponte di Legno: studio fusioni MLL-germline; studio delle fusioni di PAX5
 - o Interfant 21: studio su impatto di Musashi 2
 - o Altri: fusioni dei geni delle coesine nei pazienti LLA; studio focalizzato sulla caratterizzazione genetica dei pazienti LLA con sindrome di Down; studio sull'impatto prognostico di DUX4; studi focalizzati sulle LLA-T; drug screening nei pazienti alto rischio.
 - o PRIN sulle resistant disease
- Studi germinali
 - o TP53: Analisi prospettica di TP53 nei pazienti con LLA ipodiploide; raccolta di dati di pazienti con LFS e LLA in collaborazione con I-BFM Res Dis; raccolta dati con braccio pediatrico di EBMT
 - o Screening di condizioni predisponenti in casi familiari di LLA
 - o Studio ELEGANT (coordinato da Kjeld Schmiegelow), in corso di approvazione da parte di comitato etico.

Buldini ha aggiornato sullo stato del lavoro "Transient switch to myeloid Lineage in ALL during induction therapy: the role of CD371 expression and implication of MRD"; il lavoro è in fase di sottomissione.

Buldini ha illustrato una nuova proposta di studio che ha come obiettivo lo studio della plasticità immunofenotipica delle LLA-B CD371+. E' stato condotto uno studio su casi di pazienti LLA-B CD371+ diagnosticati a Padova; ad oggi sono stati analizzati 10 casi. In questa sede viene proposta di estendere lo studio a livello nazionale.

Putti ha presentato due proposte di studio: nell'ambito del PDL TWB viene proposto di eseguire uno studio genomico dei pazienti affetti da LLA che hanno sviluppato trombosi (proposta da autorizzare in ambito AIEOP); il GDL coagulazione propone di raccogliere dati sulla gestione della coagulopatia da L-ASP, attraverso una *survey*.

Parasole ha ricordato la raccolta dati dei casi di osteonecrosi di pazienti arruolati al protocollo LLA-2017 osservazione e lo studio sulla qualità della vita di pazienti affetti da LLA, in corso di approvazione da parte dei comitati etici dei centri.

Varie:

Rizzari ricorda i prossimi congressi di interesse, in particolare CLLS e SIOPE che si terranno entrambi a Valencia a Maggio 2023 (CLLS 6-7 Maggio 2023; SIOPE 8-12 Maggio 2023) e delle Giornate AIEOP previste il 3-4 Aprile 2023.

Chiusura dei lavori alle ore 18.30

Carmelo Rizzari

Coordinatore GdL LLA