



RESUME DU PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE

AALL2131/EsPhALL2022

Étude pilote internationale associant une chimiothérapie et un inhibiteur de tyrosine kinase avec le blinatumomab chez des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë B à chromosome Philadelphie positif ou analogue de classe ABL nouvellement diagnostiquée.

Catégorie de la recherche : Essai clinique de médicament à usage humain	
Réf. CHU de Rennes : 35RC25_8894_EsPhALL2022	N° EUCT : 2025-520982-39-00
Promoteur : Université de Milan-Bicocca Représentant légal en France : CHU de Rennes Direction de la Recherche et de l'Innovation Hôpital de Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35 033 Rennes Cedex 9 Tél : 02.99.28.25.55 dri@chu-rennes.fr	Directeur médical et scientifique Europe: Pr Andrea BIONDI, Université de Milan-Bicocca Directeur médical et scientifique France: Pr Virginie GANDEMER Service d'oncohématologie pédiatrique CHU de Rennes Tel : 02 99 26 58 35

VERSION 1.0 du 12/06/2025

HISTORIQUE DES VERSIONS

Version	Date	Autorités	Objet
1.x	JJ/MM/AAAA	ANSM et CPP	Autorisation initiale

CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIÉTÉ DU CHU DE RENNES

Aucune information non publiée figurant dans ce document ne peut être divulguée sans autorisation écrite préalable.

1. JUSTIFICATION ET RESUME DE L'ESSAI

Les leucémies lymphoblastiques aiguës (LAL) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) et les LAL B à chromosome Philadelphie-like (Ph-like ou BCR::ABL1-like) de classe ABL représentent 5 à 8 % des cas de LAL pédiatriques et sont historiquement associées à des résultats inférieurs. Ces sous-types de LAL partagent des profils d'expression génétique similaires, des caractéristiques cliniques défavorables, une faible réponse à la chimiothérapie cytotoxique et une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant ABL, tels que l'imatinib et le dasatinib. Pour la LAL Ph+, l'administration précoce et continue d'ITK en association avec une chimiothérapie intensive a considérablement amélioré les taux de réponse précoce et la survie sans événement (EFS) et a éliminé l'indication d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (HSCT) en première rémission (CR1) pour la plupart des enfants. Cette approche moléculaire ciblée utilisant les ITK a constitué un changement de paradigme dans le traitement de la LAL Ph+ pédiatrique, permettant d'obtenir respectivement une EFS et une survie globale à 5 ans d'environ 60 % et 80 %. Sur la base de rapports anecdotiques et de petites cohortes de patients, l'utilisation d'une stratégie similaire avec l'incorporation d'emblée d'un ITK ciblant ABL a donné des résultats favorables pour les patients atteints de LAL-B de type Ph like ; cependant, un traitement standard de soins (SOC) doit encore être établi pour ces patients.

Au cours des deux dernières décennies, malgré l'amélioration des résultats à l'ère des ITK, les enfants atteints de LAL Ph+ continuent de souffrir de taux de rechute plus élevés, de toxicités importantes liées au traitement et de séquelles à long terme plus lourdes que les patients atteints de LAL Ph-négative. Il reste donc nécessaire d'optimiser le traitement.

Le blinatumomab, une molécule immunothérapeutique bispécifique CD3/CD19, a récemment été approuvée pour les patients adultes et pédiatriques âgés d'un mois ou plus atteints de LAL Ph-négative CD19-positif en phase de consolidation d'une chimiothérapie multi-agents, quel que soit le statut de la MRD. L'approbation élargie du blinatumomab est basée sur son efficacité à réduire à la fois les rechutes et les toxicités et sur l'amélioration de la survie sans événement chez les enfants et les adultes atteints de LAL-B Ph-négative. En outre, le blinatumomab a montré une activité considérable chez les adultes atteints de LAL-B de type Ph+ et de classe ABL en rechute ou réfractaire.

Des essais récents ont montré des résultats précoces impressionnants chez des adultes atteints de LAL de type Ph+ ou Ph like nouvellement diagnostiquées et traitées par l'association de blinatumomab et d'un inhibiteur de la tyrosine kinase. Ensemble, ces résultats servent de base à l'étude de l'incorporation d'emblée du blinatumomab dans une chimiothérapie plus ITK afin d'améliorer encore les résultats pour les enfants, les adolescents et les jeunes adultes atteints d'une LAL de type Ph+ ou de classe ABL nouvellement diagnostiquée.

COG AALL2131/EsPhALL 2022 est un essai pilote international mené conjointement par les consortiums multinationaux COG et EsPhALL, dont l'objectif principal est d'estimer l'EFS à 3 ans des patients atteints de Ph+ et de Ph-like qui recevront une nouvelle chimiothérapie incorporant trois cycles de blinatumomab ainsi que l'administration continue d'un ITK ciblant ABL en fonction de leur sous-type de fusion de classe ABL sous-jacent (imatinib pour les LAL-B réarrangées par le PDGFRB ou dasatinib pour les LAL B Ph+ et Ph-like sans réarrangements du PDGFRB).

Les deux premiers cycles de blinatumomab plus ITK après l'induction remplaceront la phase de consolidation dite Berlin-Francfort-Münster modifiée de 8 semaines, tandis que le troisième cycle de blinatumomab plus ITK sera intercalé entre l'interphase de méthotrexate haute dose (HD-MTX) et l'intensification retardée.

Les patients seront classés comme répondeurs précoces ou répondeurs tardifs sur la base des niveaux de maladie résiduelle minimale (MRD) à la fin de la consolidation (EOC)/temps 2 (TP2) après deux cycles séquentiels de blinatumomab plus ITK. Les répondeurs précoces sont des patients qui atteignent un taux de MRD EOC/TP2 $<1 \times 10^{-4}$ ou $< 0,01\%$ et qui continueront à recevoir un traitement post-consolidation conformément au protocole. Les répondeurs tardifs, définis comme des patients ayant une MRD EOC/TP2 $\geq 1 \times 10^{-4}$ ou $\geq 0,01\%$, seront exclus du protocole de traitement à la fin de la consolidation et considérés comme un événement EFS (Échec de la consolidation).

2. CRITERES D'INCLUSION

- Les patients doivent être âgés de plus de 365 jours et de moins de 18 ans au moment de l'inclusion.
- Le patient doit être atteint de LAL de type Ph+ ou de classe ABL nouvellement diagnostiquée. Les blastes leucémiques doivent exprimer le CD19. Les fusions de classe ABL sont définies comme des réarrangements impliquant les gènes suivants prédits comme sensibles à l'imatinib et/ou au dasatinib : ABL1, ABL2, CSF1R et PDGFRB.
- La présence d'un transcrit BCR::ABL1 doit être documentée par un test validé cliniquement avant l'entrée dans l'étude, au jour 15 à partir de la première dose de vincristine pendant le traitement d'induction.
- Les patients atteints de LAL-B Ph+ doivent avoir commencé un traitement d'induction comprenant de la vincristine, un corticostéroïde, de la peg-aspargase ou de la calaspargase pegol, avec ou sans anthracycline, et/ou une autre chimiothérapie cytotoxique standard. Ce traitement systémique d'induction ne doit pas dépasser de 14 jours de traitement à partir de la première dose d'induction de vincristine.
- Les patients atteints d'une LAL de classe ABL doivent avoir terminé les 4 ou 5 semaines de chimiothérapie multiagents d'induction.
- L'imatinib ou le dasatinib ne doit pas avoir été débuté depuis plus de 14 jours pour la LAL Ph+ ou plus de 35 jours pour la LAL Ph-like.
- Le patient doit présenter un statut de performance correspondant à des scores ECOG de ≤ 2 ou des scores de performance Karnofsky et Lansky $\geq 50\%$. Utiliser le score de Karnofsky pour les patients âgés de plus de 16 ans et le score de Lansky pour les patients âgés de moins de 16 ans.
- Le patient doit présenter une fonction rénale adéquate définie comme suit : un DFG ≥ 50 ml/min/1,73 m², déterminé par l'une des méthodes suivantes :
 - 1.
- Le patient doit présenter une fonction hépatique adéquate définie comme suit :
 - Bilirubine directe < 2.0 mg/dL (34.2 micromoles/L)
 - ALT and AST $\leq 10 \times$ ULN
- Le patient doit présenter une fonction cardiaque adéquate définie comme suit
 - Fraction de raccourcissement $\geq 27\%$ par échocardiographie
 - ou
 - Fraction d'éjection du ventricule gauche $\geq 50 \%$ par angiographie radionucléide ou échocardiographie.
- ET
- Intervalle QT corrigé, QTc < 480 mSec

- Les titulaires de l'autorité parentale du patient doivent avoir signé un formulaire de consentement de participation libre et éclairé.
- Le patient doit être affilié à un système de sécurité sociale

3. CRITERES DE NON INCLUSION

- Antécédents connus de leucémie myéloïde chronique (LMC) ;
- Les LAL B de classe ABL qui sont CNS2 ou CNS3 à la fin de la phase d'induction ;
- LAL se développant après un précédent cancer traité par chimiothérapie cytotoxique ;
- Infection active non contrôlée ou maladie systémique active nécessitant un soutien vasopresseur continu ou une ventilation mécanique ;
- Syndrome de Down (trisomie 21) ;
- Grossesse et allaitement ;
- Les patients en âge de procréer, hommes et femmes, sexuellement actifs, qui n'ont pas accepté d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée du traitement conformément au protocole.

REMARQUE : Les patientes susceptibles de tomber enceintes ou d'engendrer un enfant doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement prévu par le protocole et pendant 30 jours après la dernière dose de dasatinib ou 14 jours après la dernière dose d'imatinib ou selon les normes de soins institutionnelles pour la chimiothérapie multiagents, selon la durée la plus longue.

- Traitement antérieur par des inhibiteurs de la tyrosine kinase avant le début de l'étude, à l'exception de l'imatinib ou du dasatinib ;
- Patients présentant un syndrome du QT long congénital, des antécédents d'arythmie ventriculaire ou de bloc cardiaque ;
- Patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth ;
- Patients présentant une pathologie importante du système nerveux central qui empêcherait le traitement par blinatumomab, y compris des antécédents de troubles neurologiques graves ou de maladie auto-immune avec atteinte du SNC ;

Note : Les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie bien contrôlées par des doses stables de médicaments antiépileptiques sont éligibles. Les patients ayant des antécédents d'ischémie/hémorragie vasculaire cérébrale avec des déficits résiduels ne sont pas éligibles. Les patients ayant des antécédents d'ischémie/hémorragie vasculaire cérébrale restent éligibles à condition que tous les déficits neurologiques aient disparu.

Les patients infectés par le VIH sont éligibles s'ils suivent un traitement antirétroviral efficace qui n'interagit pas avec les agents prévus pour l'étude et si leur charge virale est indétectable dans les 6 mois suivant le traitement.

4. CONCEPTION STATISTIQUE

4.1. Critères de jugement principaux

Estimer la survie sans événement (SSE) à 3 ans des enfants, des adolescents et des jeunes adultes de moins de 25 ans atteints d'une LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée et traités par un protocole de chimiothérapie Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) modifié comprenant trois cycles de blinatumomab, en association avec du dasatinib en continu.

Estimer l'EFS à 3 ans des enfants, adolescents et jeunes adultes de moins de 25 ans atteints d'une LAL de classe ABL nouvellement diagnostiquée et traités par une chimiothérapie BFM modifiée comprenant trois cycles de blinatumomab en association avec de l'imatinib en continu pour les patients présentant des fusions du PDGFRB ou du dasatinib pour les patients ne présentant pas de fusions du PDGFRB.

Décrire le profil de sécurité et de toxicité (infections, mucosites, neurotoxicité, syndrome de libération de cytokines, hypogammaglobulinémie, retards de traitement > 14 jours et mortalité liée au traitement) pour les patients atteints de LAL-B de type Ph+ ou de classe ABL traités par cette nouvelle chimio-immunothérapie avec ITK en continu.

4.2. Critères d'évaluation secondaires

Estimer la survie globale (OS) à 3 ans des patients atteints de LAL-B de type Ph+ et de classe ABL

Estimer l'EFS à 3 ans, la survie sans maladie (DFS), les taux d'incidence cumulés (CIR) de rechute, la mortalité liée au traitement (TRM) et la OS des patients atteints de LAL-B de classe ABL stratifiés en fonction de leurs sous-types de fusion de classe ABL sous-jacents.

Décrire les taux de négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD) à la fin de la consolidation (EOC)/au temps 2 (TP2), définie comme $<1 \times 10^{-4}$ ou $<0,01\%$ pour les patients atteints de LAL-B Ph+.

Décrire les taux de négativité de la MRD EOC/TP2 définie comme $<1 \times 10^{-4}$ ou $<0,01\%$ pour les patients atteints de B-ALL de classe ABL collectivement et en fonction de leurs sous-types de fusion de classe ABL.

4.3. Critères d'évaluation exploratoires

Décrire les taux de négativité de la MRD dans la moelle osseuse à la fin de l'induction (EOI)/au point de temps 1 (TP1) définis comme $<1 \times 10^{-4}$ ou $<0,01\%$ avec l'introduction de l'ITK pertinent pendant l'induction pour les patients atteints de LB-ALL Ph+.

Décrire les résultats des patients atteints de LAL-B Ph+ et de LAL-B de classe ABL qui sont retirés du protocole de traitement en raison d'un échec de la consolidation.

Décrire le pourcentage de patients atteints de LAL Ph+ et de LAL de classe ABL qui poursuivent le traitement par ITK au-delà de la thérapie prescrite par le protocole, ainsi que leurs résultats.

Décrire les caractéristiques cliniques et les résultats des patients présentant une forme biologique de type LMC.

Décrire la fonction immunitaire des patients atteints de LAL de type Ph+ et de classe ABL avant et après l'administration de blinatumomab et d'ITK et établir une corrélation avec la réponse au traitement.

Décrire les taux d'ITK dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien des enfants atteints de LAL de type Ph+ et de classe ABL au cours du traitement et établir une corrélation avec les résultats.

Décrire l'impact de l'interaction entre les ITK et le méthotrexate à haute dose et identifier les facteurs cliniques et biologiques qui influencent la clairance du méthotrexate.

5. EFFECTIFS ET DUREE DE L'ESSAI

Environ 50 patients atteints de LAL Ph-like par an et 100 patients atteints de LAL Ph+ par an, soit un total de 150 patients par an, devraient être recrutés (COG et EsPhALL), sur la base du taux d'inclusion de l'étude AALL1631 pour les patients atteints de LAL Ph+ et de la fréquence des patients atteints de LAL B Ph-like de classe ABL dans les groupes participants, une fois que tous les sites des réseaux COG et EsPhALL auront été pleinement activés. On estime qu'il faudra entre 6 et 12 mois pour que tous les pays du réseau EsPhALL soient pleinement activés. Par conséquent, l'étude recrutera un total de 200 patients éligibles et évaluables (strate 1, LAL Ph+:100 ; strate 2, LAL de classe ABL sans fusion PDGFRB:50 ; strate 3, LAL de classe ABL avec fusion PDGFRB:50) sur une période de 2 à 2,5 ans, avec un suivi minimum de 3 ans. L'étude restera ouverte au recrutement jusqu'à ce que chaque strate atteigne ses objectifs respectifs en matière de recrutement, une strate étant fermée lorsque l'objectif de cette strate est atteint. Les patients des strates 1 et 2 recevront du dasatinib, tandis que les patients de la strate 3 recevront de l'imatinib dans le cadre d'un traitement post-induction. Les sites ALLTogether qui font partie du consortium EsPhALL devraient recruter un maximum de 5 patients (Ph+ et Ph-like de classe ABL) âgés de ≥ 25 ans et < 46 ans au moment du recrutement. Les résultats pour ces patients seront décrits. Les analyses des résultats primaires porteront sur les patients âgés de moins de 25 ans.

Afin de garantir un recrutement cible de 200 patients éligibles et évaluables, l'étude aura un plafond de recrutement de 222 patients en tenant compte des pertes dues à l'inéligibilité ou à la non-évaluation. La moitié (111) devrait provenir du COG et l'autre moitié de l'Europe.

En France, un recrutement d'au maximum de 25 participants est prévu.

6. BENEFICES ET RISQUES

Bénéfices potentiels

Les avantages potentiels de la participation à cet essai sont les suivants :

- Diminuer le risque de rechute,

- Réduire certains effets secondaires à court ou long terme (par exemple, être moins susceptible de développer des problèmes cardiaques, pulmonaires, ou à risque de contracter un second cancer).
Le traitement par blinatumomab remplacera une partie de la chimiothérapie standard. Pour cette raison, les sujets qui choisissent de participer à cet essai peuvent éprouver moins d'effets secondaires par rapport au traitement standard.
Les informations tirées de cette étude pourraient bénéficier à d'autres patients à l'avenir.

Risques spécifiques de l'essai lié au blinatumomab

Tout traitement contre le cancer entraîne des effets secondaires, qui peuvent être potentialisés du fait de la combinaison des traitements.

Les participants recevront une chimiothérapie et un inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib ou dasatinib), qu'ils participent ou non à l'essai EsPhALL.

Les risques liés au traitement spécifique de la recherche sont les risques liés à la prise de blinatumomab en plus du traitement standard chimiothérapie associé à un inhibiteur de tyrosine kinase.

Le traitement par blinatumomab pourrait être moins efficace que le traitement standard actuel ce qui est très peu probable car le blinatumomab est ajouté à la chimiothérapie sauf dans une seule phase du traitement où il remplace la chimiothérapie.

Pour la plupart, les effets secondaires liés à la prise de Blinatumomab peuvent également survenir du fait du traitement standard (anémie, nausées, infection, maux de tête, insuffisance rénale, convulsions, altération de l'état mental...).

Risques spécifiques de l'essai liés aux prélèvements supplémentaires et aux analyses

Les prélèvements supplémentaires sont réalisés simultanément à des prélèvements de soin, au cours d'une même ponction. Il n'y a donc pas de risques physiques supplémentaires à ces prélèvements, les volumes additionnels prélevés étant faibles.

Balance bénéfices/risques

Les risques spécifiques de l'essai sont maîtrisés du mieux possible grâce à un suivi rapproché du participant, et sont similaires aux risques du soin standard. Du fait de la gravité de la pathologie et des potentiels bénéfices attendus, la balance bénéfice/risque est favorable.

7. DEROULEMENT DE L'ESSAI

7.1. Durée de l'essai

Durée de la période d'inclusion en France : 12 mois

Durée de la participation de chaque participant : 60 mois

Durée totale de l'essai en France : 72 mois

Durée de l'analyse : 12 mois

7.2. Inclusion : information, vérification de l'éligibilité et recueil du consentement

La participation à l'essai sera proposée au participant s'il est en âge de comprendre et aux titulaires de l'autorité parentale lors des consultations d'annonce dans le centre investigateur. Les critères d'éligibilité seront vérifiés au fur et à mesure que le diagnostic exact des types et sous-types de LAL sera déterminé.

Le consentement éclairé et écrit des titulaires de l'autorité parentale sera recueilli pendant la première partie du traitement du participant (induction, appartenant au soin courant) selon le type de LAL et selon le schéma thérapeutique.

7.3. Déroulement de l'essai

Le traitement commence par un cycle de chimiothérapie nommé induction, correspondant à un traitement du soin courant, afin d'obtenir la rémission complète cytologique.

Les patients atteints de leucémie LAL Ph+ entreront dans l'essai au jour 15 de la phase d'induction et recevront le dasatinib avec la chimiothérapie.

Les patients atteints de leucémie LAL ABL-class entreront dans l'essai après la phase d'induction. En effet il faut 4 semaines pour identifier ce type d'anomalie moléculaire contrairement à la présence du transcrit BCR ::ABL. Selon l'anomalie génétique retrouvée dans les blastes leucémiques, le médecin investigateur prescrira de l'imatinib ou du dasatinib comme inhibiteur de tyrosine kinase (ITK).

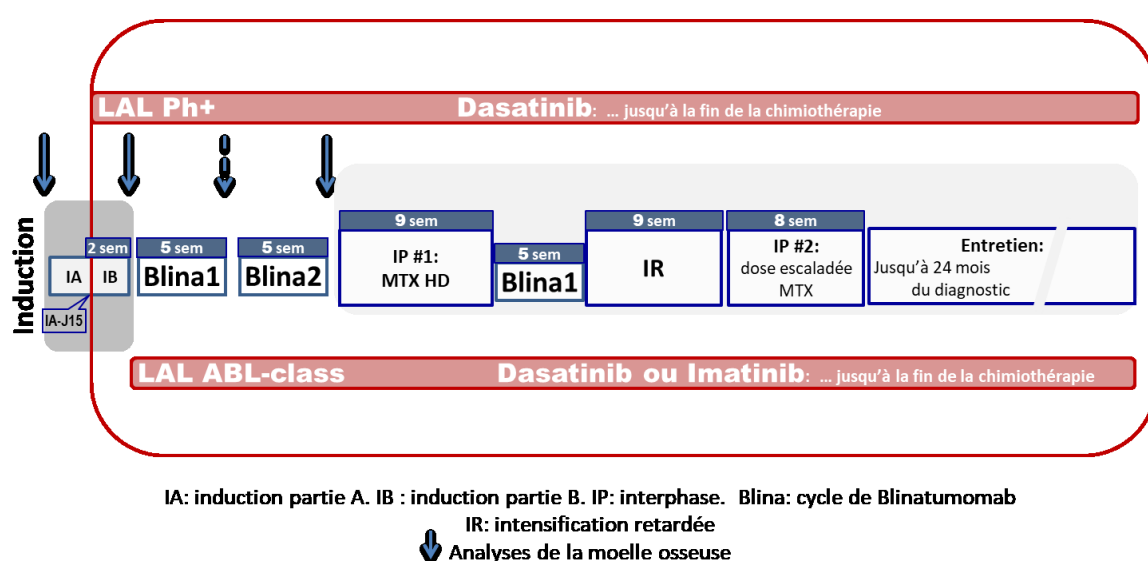
Le traitement se compose de :

- L'induction : chimiothérapie (daunorubicine, asparaginase et vincristine administrées par voie intraveineuse, prednisone par voie orale). La durée de cette phase est de 4 semaines ;
- Un premier cycle de Blinatumomab : administré par perfusion intraveineuse continue pendant 28 jours (ce traitement peut s'administrer en hospitalisation à domicile), suivi d'une semaine de repos ;
- Un second cycle de Blinatumomab (ce traitement peut s'administrer en hospitalisation à domicile): administré par perfusion intraveineuse continue pendant 28 jours, suivi d'une semaine de repos ;
- Un cycle de chimiothérapie nommé Interphase, avec méthotrexate à forte dose (HD MTX) : perfusion intraveineuse continue de HD MTX pendant 24 heures, administrée toutes les 2 semaines 4 fois, associée à du 6-mercaptopurine (6MP) par voie orale ; la durée de ce cycle est de 63 jours
- Un troisième cycle de Blinatumomab (ce traitement peut s'administrer en hospitalisation à domicile): administré par perfusion intraveineuse continue pendant 28 jours, suivi d'une semaine de repos ;
- Un cycle de chimiothérapie nommé Intensification retardée (chimiothérapie à multi-agents) divisée en 2 parties: dexaméthasone per os ou intraveineuse, vincristine, doxorubicine et pegaspargase (PEG-ASP) en intraveineuse puis cyclophosphamide, cytarabine, asparaginase, vincristine intraveineux et thioguanine per os. La durée de ce cycle est de 56 jours
- Un cycle de chimiothérapie nommé Interphase 2 (chimiothérapie à multi-agents) comprenant des doses escaladées de MTX, de la vincristine et de la PEG-ASP en intraveineuse. La durée de ce cycle est de 56 jours.
- Des injections intrathécales de MTX seront réalisées au cours des différentes phases.
- Un traitement d'entretien correspondant à plusieurs cycles de chimiothérapie nommée maintenance : administration de 6MP et MTX par voie orale, pulses de vincristine/dexaméthasone et thérapie intrathécale pour compléter un traitement de 2 ans.

Parallèlement aux traitements, des examens standards de la surveillance des patients atteints d'une leucémie aigue lymphoblastique seront réalisés :

- examens médicaux physiques (taille, poids)
- prises de sang avec des tests immunologiques qui permettront de vérifier si des compléments d'immunoglobulines sont nécessaires et des dosages médicamenteux (ITK). Certaines analyses pourront comprendre des études sur l'ADN constitutionnel (mutation TPMT pouvant interférer avec le 6MP par exemple).
- échographie cardiaque et éventuellement d'autres examens d'imagerie comme une radiographie de thorax
- test de grossesse si adéquat.
- Prélèvements de liquide céphalo-rachidien LCR (avec dosage ITK) lors des intrathécales de soin courant
- Ponctions de moelle osseuse pour analyser la qualité de la réponse.

7.4. Synopsis



8. LIEUX DE RECHERCHE ET CARACTERISTIQUES INVESTIGATEURS

Cf. liste des investigateurs principaux des centres participants en France.

9. TRAITEMENTS

Parmi les traitements constituant la phase de traitement du participant, le traitement spécifique de l'essai est le blinatumomab.

Le blinatumomab est une protéine de fusion composée de deux anticorps à chaîne unique (scFv), le scFv anti-CD19 murin et le scFv anti-CD3 murin. En se liant au CD3, le blinatumomab recrute et engage les cellules T pour une lyse redirigée des cellules B positives au CD19, y compris celles exprimées dans les tumeurs malignes à cellules B. Les cellules T sont ainsi liées à l'anticorps anti-CD19. Les cellules T sont liées par la fraction anti-CD3, tandis que les cellules B sont liées par la fraction anti-CD19. La lyse en série de plusieurs cellules malignes par une seule cellule T activée par le blinatumomab ressemble beaucoup à une réaction naturelle des cellules T cytotoxiques. Le traitement par blinatumomab est

associé à une déplétion rapide des cellules B périphériques, accompagnée d'une activation des cellules T et d'une augmentation transitoire des cytokines.

Fournisseur : Amgen Inc

Dénomination : Blincyto®, AMG103, MT103, dérivé d'anticorps bispécifique recombinant, NSC# 765986), IND# 117467

Mode d'administration : perfusion intraveineuse en continu pendant 28 jours à chaque cycle

Posologie :

Cycle 1

Patient ayant moins de 5 % de blastes à la fin de l'induction :

Jours 1-28, Dose: 15 µg/m²/j (dose max. 28 µg /j)

Patient ayant au moins 5 % de blastes à la fin de l'induction :

Jours : 1-7, Dose: 5 µg /m²/j (dose max. 9 µg /j)

Jours : 8-28, Dose: 15 µg /m²/j (dose max. 28 µg /j)

Cycle 2 : Jours 1-28, Dose: 15 µg /m²/j (dose max. 28 µg /j)

Cycle 3 : Jours 1-28, Dose: 15 µg /m²/j (dose max. 28 µg /j)

Les traitements associés utilisés pendant la phase de traitement de l'essai sont les suivants : ITK (Imatinib ou Dasatinib), Asparaginase, Cyclophosphamide, Cytarabine, Daunorubicine, Dexaméthasone, Doxorubicine, Mercaptopurine, Méthotrexate, Methylprednisolone, PEGaspargase, Prednisone, Thioguanine, Vincristine.

10. ANALYSES

10.1. Calculs de puissance

L'étude AALL2131/EsPhALL2022 a pour but d'évaluer les résultats des patients nouvellement diagnostiqués avec une LAL de type Ph+ et de classe ABL, traités avec une chimio-immunothérapie à base d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Il s'agit d'une étude pilote à bras unique dont les objectifs principaux sont d'estimer la survie sans événement (SSE) à 3 ans pour la strate 1 et la strate 2+3 regroupées, respectivement. Il n'y a pas de calcul formel de la puissance. Comme décrit ci-dessus, l'étude recrutera 100, 50 et 50 patients dans chacune des trois strates, provenant de tous les consortiums (COG, EsPhALL) sur une période d'environ 2,5 ans avec un suivi minimum de 3 ans.

10.2. Plan d'analyse

Les taux d'EFS, DFS et OS seront estimés en utilisant la méthode Kaplan-Meier avec les erreurs standard de Peto^{109,110}. L'EFS est définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et le premier événement (échec de la consolidation tel que défini à la section 3.3, rechute, seconde tumeur maligne ou décès en rémission complète) ou le dernier contact pour ceux qui n'ont pas connu d'événement. La DFS est définie comme le temps écoulé entre la fin du bloc 2 de consolidation/blinatumomab (TP2) pour les répondeurs précoces et le premier événement (rechute, seconde tumeur maligne ou décès en rémission complète) ou le dernier contact pour ceux qui n'ont pas connu d'événement. La SG est définie comme le temps écoulé entre l'inclusion et le décès, quelle qu'en soit la cause, ou la date du

dernier contact pour les patients en vie. Les patients de la strate 1 entreront dans l'étude au 15e jour de l'induction, tandis que les patients des strates 2 et 3 entreront dans l'étude à la fin de l'induction.

10.3. Critères d'évaluation principaux :

Sur la base d'études antérieures sur la LAL Ph+ et de petites séries rétrospectives de patients atteints de LAL de classe ABL de type Ph, on estime que l'EFS à 3 ans des patients atteints de LAL B avec fusions de classe ABL, y compris BCR::ABL1, traités par ITK et chimiothérapie, est d'environ 65%.

Un échantillon de 100 patients éligibles et évaluables atteints de LAL Ph+ (strate 1) permettra d'estimer l'EFS à 3 ans dans le bras de traitement de l'étude (Blinatumomab + ITK + chimiothérapie) avec une erreur standard maximale de 4,8 % ou un intervalle de confiance à 95 % avec une marge d'erreur maximale de $\pm 9,4$ %.

Un échantillon de 100 patients éligibles et évaluables atteints de LAL-B de classe ABL (strate 2 + 3) permettra d'estimer l'EFS à 3 ans dans le bras de traitement de l'étude (Blinatumomab + ITK + chimiothérapie) avec une erreur standard maximale de 4,8 % ou un intervalle de confiance à 95 % avec une marge d'erreur maximale de $\pm 9,4$ %.

Les analyses primaires de l'EFS seront effectuées lorsque le recrutement et le suivi minimum de 3 ans seront terminés pour chacune des strates.

La sécurité et le profil de toxicité (infections, mucite, neurotoxicité, syndrome de libération des cytokines, hypogammaglobulinémie, retards de traitement > 14 jours et mortalité liée au traitement) des 200 patients éligibles et évaluables atteints de LAL-B Ph+ ou de classe ABL et traités par cette chimio-immunothérapie avec un ITK en continu seront évalués. Comme pour les essais COG AALL1731 et AALL1732, en collaboration avec la « ALL-Toxicity Task Force », une équipe spécialisée procédera à un examen en temps réel (sur la base des listes d'EI ciblés générées toutes les deux semaines par le statisticien) des toxicités ciblées observées dans le cadre de cette thérapie. L'incidence et la gravité du syndrome de libération des cytokines et de la neurotoxicité seront évaluées pendant les cycles contenant du blinatumomab. L'étude sera suivie pour l'hypogammaglobulinémie avant et après les cycles de blinatumomab avec des recommandations pour le remplacement de l'IVIG comme dans d'autres essais COG sur la LAL en première ligne qui incluent le blinatumomab dans le traitement. Les taux des toxicités ciblées seront examinés par le comité de l'étude sur une base mensuelle et seront également fournis dans les rapports semestriels au DSMC de l'étude pour examen. Toute préoccupation concernant des taux excessifs de l'une ou l'autre de ces toxicités sera discutée dans le contexte de toute modification nécessaire de la thérapie.