« GRAALL-2014: MULTICENTER TRIAL FOR THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) IN YOUNGER ADULTS (18-59 YEARS) »

"Etude GRALL 2014"

Sponsor : SAKK

CONTACTS AUX HUG : *Unité de recherche en Onco-Hématologie de la Fondation DFDL*

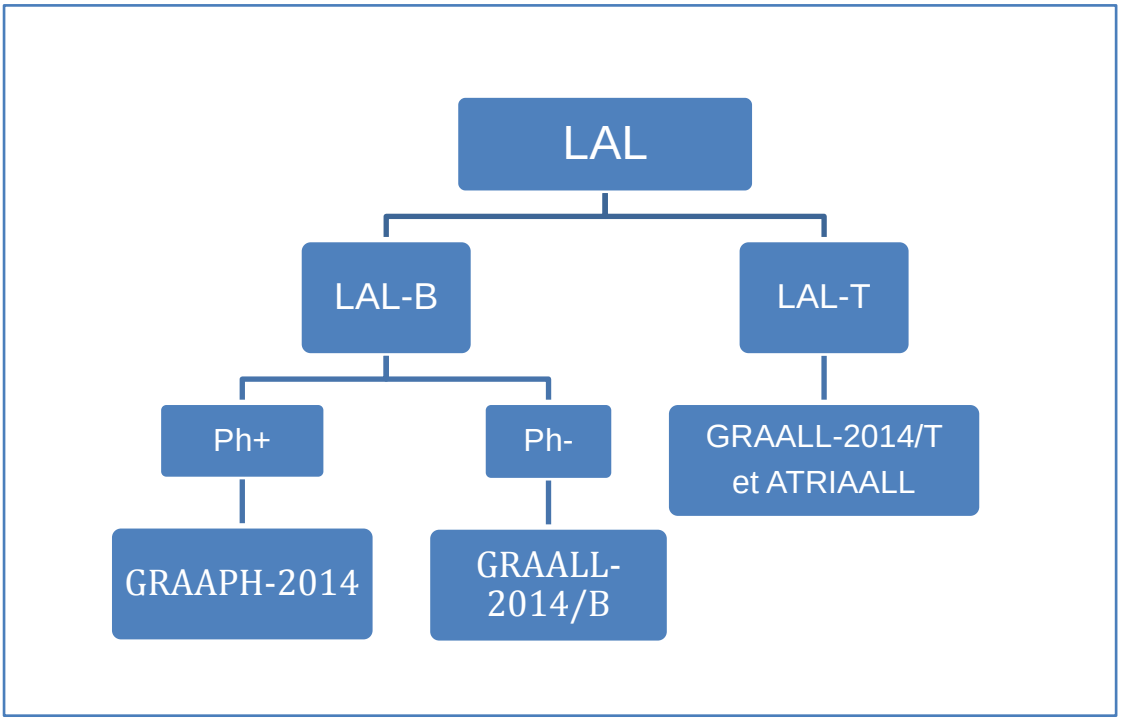
- **Coordinatrice de l'étude** : Mme Christelle Trembleau 079 553 53 91
- **Investigateur responsable**: Prof. Yves Chalandon 079 553 36 52
- **Secrétariat**: Mme Florence Marti-Klay, 022 372 29 01

SAKK

Résumé du protocole d'étude (synopsis)

Promoteur: **Représentant du promoteur en Suisse:**	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)
Titre de l'étude:	« GRAALL-2014: Protocole multicentrique de traitement des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de l'adulte jeune (18-59 ans) » « GRAALL-2014: Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years) »
Titre abrégé/ID de l'étude :	GRAALL-2014: Le protocole GRAALL-2014 est subdivisé en 3 sous études: **1. GRAALL-2014/B (LAL de la lignée B Ph-)** **2. GRAALL-2014/T et ATRIALL (LAL T)** **3. GRAAPH-2014 (LAL Ph+)** Par la suite les 3 sous-études seront expliquées séparément.
Version du protocole et date:	Version 3.0 du 01.10.2015
Enregistrement de l'étude:	N°EudraCT: 2014-002146-44
Catégorisation de l'étude avec justification :	La nelarabine est autorisée en Suisse dans le traitement des rechutes des leucémies lymphoblastiques aigues T mais pas en première ligne. Le Nilotinib est autorisé en Suisse dans le traitement de première ligne des leucémies myéloide chronique Philadelphie positives mais pas dans le traitement de première ligne des leucémies lymphoblastiques aigue Philadelphie positives. Selon la loi relative à la recherche sur l'être humain [1] et l'ordonnance OClin correspondante, cette étude relève de la catégorie B.
Dessous et principes fondamentaux:	Depuis 2003, le GRAALL (intergroupe comprenant 77 centres français, belges et suisses) a conduit plusieurs essais afin d'améliorer le résultat des traitements de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de novo de l'adulte jeune, âgé de 18 à 59 ans inclus. Cette étude GRAALL-2014 fait donc suite aux études GRAALL-2003 et 2005. Elle est séparée en trois sous-études prenant en charge les leucémies lymphoblastiques aigue B, T et Philadelphie positive avec pour but respectivement pour les B et T de vérifier la nouvelle stratification des risques par signature moléculaire et maladie résiduelle, pour les T de diminuer le risque de rechute dans la maladie à haut risque par l'introduction de Nelarabine et pour les Philadelphie positive de voir s'il est possible de diminuer encore la chimiothérapie en conjonction avec un traitement d'inhibiteur de tyrosine kinase de 2ème génération plus puissant le Nilotinib tout en n'augmentant pas le risque de récidive.
d'investigateur coordinator: **Investigateurs:**	Prof. Yves Chalandon, MD Head of the Hemato-Oncology Unit and of the BMT program Hôpitaux Universitaires de Genève 4 rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Geneva Tél :+4122.3723939 Yves.chalandon@hcuge.ch Voir liste séparée: Liste des investigateurs participants
Centres d'étude:	80 centres attendus (Belgique, France, Suisse) En Suisse 10 centres vont participer à l'étude
Durée de l'étude:	Durée d'inclusion : 5 ans,

	Durée de participation protocolaire (traitement + suivi) : 5 ans, Durée totale de l'étude : 10 ans
Déroulement de l'étude (centres suisses):	Inclusion du premier patient: Q1 2016 Fin du recrutement : Q1 2021 Fin du traitement expérimental (Last patient last treatment) : Q1 2024 Conclusion de l'étude y compris rapport vers 2027
BPC:	L'étude GRAALL-2014 est réalisée dans le respect des directives actuelles des Bonnes Pratiques Cliniques, de la version actuelle de la «Déclaration d'Helsinki», ou ISO EN 14155 (si nécessaire) ainsi que des prescriptions légales et règlementaires nationales.



1. GRAALL-2014/B (LAL de la lignée B Ph-)

Titre de l'étude:	Protocole multicentrique de traitement adapté au risque des LAL de la lignée B à chromosome Philadelphie-négatif (Ph-) de l'adulte jeune (18-59 ans).
Phase clinique:	Phase III
Objectif de l'étude:	Objectif principal Valider de façon prospective le nouveau modèle de risque basé sur le niveau de réponse maladie minimale résiduelle (MRD)1 et sur le statut du gène KMT2A (=MLL) et IKZF1 en comparant les résultats historiques du GRAALL-2005 avec ceux du GRAALL-2014 chez une population identique de patients (LAL de la lignée B Ph-, âgés de 18 à 59 ans). Objectifs secondaires • Evaluer le niveau de la MRD par Ig-TCR. L'hypothèse est de montrer la non infériorité sur la survie sans maladie (DFS) à 4 ans par rapport au groupe historique (<60%).
Critères d'évaluation: Critère d'évaluation primaire, critères d'évaluation secondaires	Critère d'évaluation principal • DFS à 4 ans, en fonction du statut du gène KMT2A (MLL) et IKZF1 et de la MRD1 évalués à l'issue de la cure d'induction ou au J1 de la cure de consolidation 1. Critère d'évaluation secondaire • Incidence cumulée de rechute (CIR) à 4 ans et mortalité non reliée à la rechute (NRM), • DFS, CIR, NRM et OS après censure à l'allogreffe en première RC. • Suivi de la MRD à différents temps du traitement (cf infra § monitoring MRD).
Concept de l'étude:	Etude multicentrique, en ouvert, non contrôlée.
Critères d'inclusion et d'exclusion:	Critères d'inclusion: Patient(e): 1. Dont les bilans médullaire et sanguin ont pu être réalisés avant le début de la préphase par stéroïdes, 2. Agé(e)s de 18 à 59 ans inclus présentant une LAL B, non préalablement traitée (y compris injection intrathécale) et nouvellement diagnostiquée selon les critères de l'OMS 2008, avec un pourcentage de blastes médullaires ≥ 20% 3. Dont le caryotype ne présente pas de t(9;22) et/ou absence en biologie moléculaire d'un marqueur BCR-ABL, 4. Dont l'ECOG ≤ 3, 5. Avec ou sans localisation neuroméningée ou atteinte testiculaire, 6. Indemne de tout cancer en évolution (sauf épithélioma basocellulaire ou carcinome in situ du col utérin), ou dont le traitement chimio ou radiothérapique est terminé depuis au moins 6 mois, 7. Ayant signé le formulaire de consentement éclairé, 8. Bénéficiant d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer (en excluant les oestrogènes et le stérilet), 9. Affilié(e) à un régime de sécurité sociale, 10. Ayant reçu (ou recevant) la préphase par stéroïdes. Les LAL induites (antécédents de chimiothérapie et/ou radiothérapie) peuvent être incluses. Critères d'exclusion:

	Patient(e) : 1. Atteint(e) de lymphome lymphoblastique avec un pourcentage de blastes médullaires < 20%, de LAL de type Burkitt, ou ayant des antécédents de LMC ou d'autre syndrome myéloprolifératif. 2. Présentant une contre-indication aux anthracyclines ou toute autre contre-indication générale ou viscérale aux traitements intensifs sauf si elle est considérée comme reliée à la LAL : a. ASAT ou d'ALAT > 5 N, b. Bilirubine totale ≥ 2,5 N c. Créatinine sérique > 1,5 N ou clairance à la créatinine < 50 ml/min. 3. Infarctus du myocarde dans les 6 mois précédent l'inclusion dans l'essai, cardiomyopathie (NYHA Grade III ou IV), FEV < 50% ou FR < 30%, 4. Présentant une infection sévère évolutive, ou une séropositivité connue pour le virus HIV ou HTLV-1, ou présentant une hépatite active liée au virus B ou C. 5. Présentant un test de grossesse positif (β HCG) ou femme allaitante. 6. Ne pouvant se soumettre aux procédures ou à la fréquence des visites telles que prévues par le protocole. 7. Personne hors d'état de consentir, sous tutelle, sous curatelle, sous sauvegarde de justice.
Mesures et méthodes:	L'évaluation de la MRD se fait sur la moelle osseuse aux points suivants : • MRD1 : après l'induction ou au J1 de la consolidation • MRD2 : au J1 de la consolidation n°2 • MRD3 : au J1 de l'intensification retardée (ou lors du bilan pré-greffe) • MRD4 : au J1 du traitement d'entretien (ou à J100 post greffe)
Médicament experimental:	Tous les médicaments utilisés dans le cadre de l'étude le sont selon l'autorisation de mise sur le marché et représentent le traitement standard administré aux patient LAL B
Comparaison:	NA
Nombre de participantes:	500 patients
Concept d'exploitation statistique:	Chaque année, environ 100 patients atteints de LAL de la lignée B Ph- peuvent être traités en première ligne dans le protocole GRAALL-2014/B. A l'issue de l'obtention de la rémission complète hématologique (RCH), environ 40 patients seront à risque standard (SR) et 50 patients à haut risque (HR) (dont 30-35 patients à très haut risque VHR-MRD). A l'issue de la consolidation 1, tous les patients SR seront traitées par le protocole GRAALL standard, sans nouvel agent ni HSCT en première RCH. L'objectif est ici de démontrer par une étude non contrôlée, la non-infériorité en termes de DFS à 4 ans qui doit être au moins de 60% dans le groupe contrôle (référence historique), avec une marge d'infériorité de 15%, ce qui justifie l'absence de CSH allogénique en première rémission. Avec un risque alpha unilatéral de 0,05 et une puissance à 0,90, la taille de l'échantillon calculée est de 110 patients. Les 50 patients HR seront admissibles dans des études expérimentales potentielles, avec évaluation de la RFS et de la MRD en tant que paramètres. Ces études expérimentales ne sont pas détaillées dans le cadre du présent protocole.

Study Design:

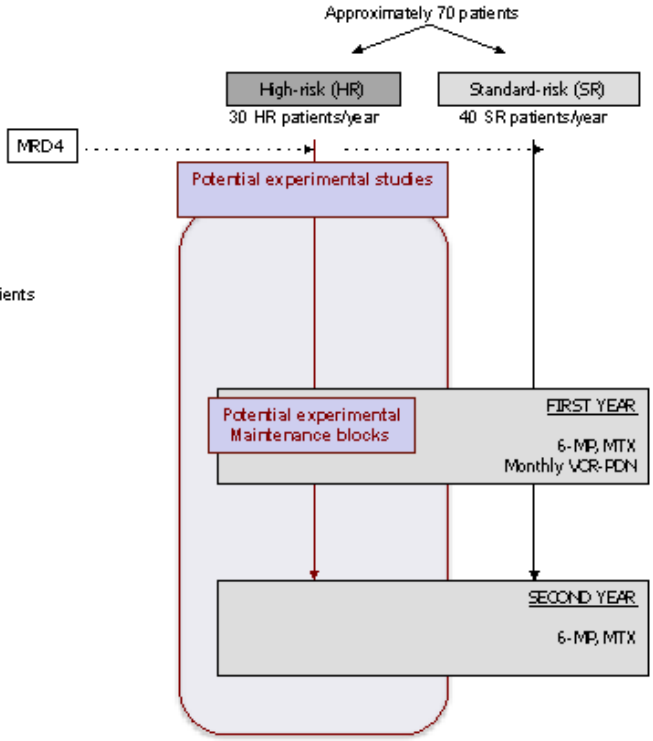
GRAALL-2014/B Study

Ph-neg ALL
Front-line
18-59y

MAINTENANCE

Approximately 70 Ph-neg BCP-ALL patients per year will receive maintenance therapy

Including:
1) 30 HR patients/year, including non-transplanted VHR-MRD patients
2) 40 SR patients/year



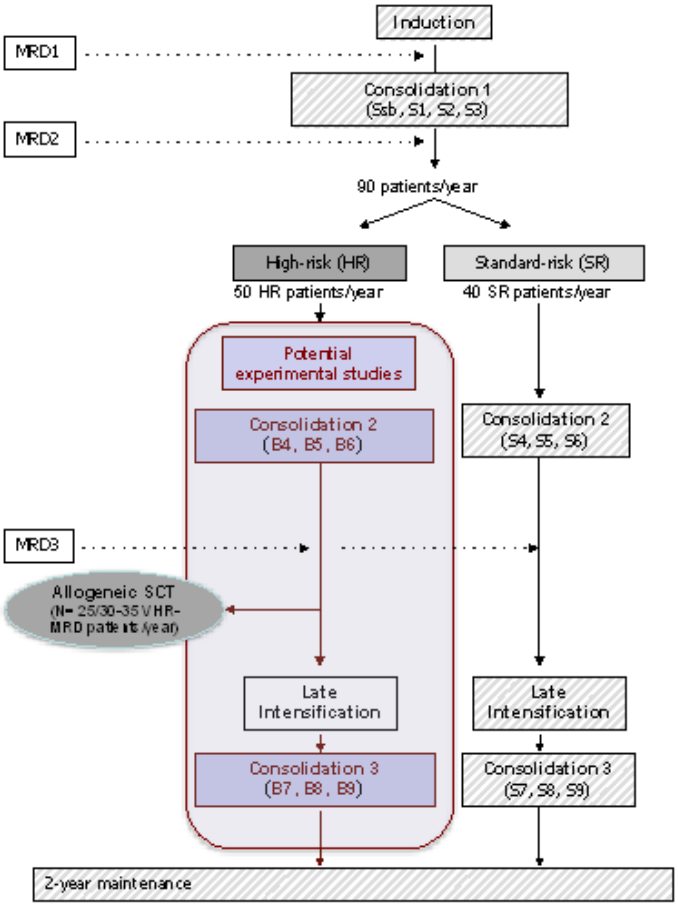
GRAALL-2014/B study

Ph-neg ALL
Front-line
18-59y

INDUCTION
CONSOLIDATION
LATE INTENSIFICATION

100 Ph-neg BCP-ALL patients per year front-line

After CR achievement:
1) 50 HR patients/year, including 30-35 VHR-MRD patients/year
2) 40 SR patients/year



Déclaration pour l'inclusion de patients sous tutelle:
N.A.

Déroulement du recrutement:
N.A.

Déroulement de l'étude et aperçu avec calendrier:

Induction
Tous les patients recevront un traitement d'induction. Les patients n'obtenant pas la RCH à l'issue de l'induction recevront un traitement de rattrapage.
Le diagnostic différentiel de LAL Ph+ devra être posé durant la préphase afin que ces patients bénéficient du GRAAPH-2014.
La MRD1 Ig-TCR sera évaluée à l'issue de la cure d'induction ou au J1 de la cure de consolidation n°1.

Consolidation n°1
Tous les patients en RCH (après la cure d'induction ou après la cure de rattrapage) recevront 0, 1 ou 2 blocs d'attente avant la 1ère consolidation comprenant 3 blocs de chimiothérapie (bloc S1, S2, S3).
Ces blocs d'attente permettront de récupérer des toxicités éventuelles de l'induction, notamment hépatique, de ne pas modifier l'ordre des blocs de consolidation ultérieurs et de respecter la dose/intensité.

HR *versus* SR
Les patients pourront être « classés » dans un groupe de risque au cours de la 1ère phase de consolidation en fonction du niveau de MRD1, de la nécessité d'une cure de rattrapage pour obtenir la RCH, de la présence d'une délétion du gène *IKZF1* et des réarrangements du gène KMT2A (MLL).

La MRD2 Ig-TCR sera évaluée à l'issue de la consolidation n°1 (ou au J1 de la consolidation n°2).

Consolidation n°2
Après la première consolidation, les patients SR continueront le protocole standard et recevront la consolidation n°2 (blocs S4, S5, S6). Il est possible que des études expérimentales soient proposées aux patients HR. En l'attente, ils continueront à recevoir le protocole standard.

HR *versus* VHR-MRD
Le VHR-MRD se défini par une MRD1 ≥ 10^{-3} ou la nécessité d'une cure de rattrapage pour l'obtention de la RCH ou une MRD2 ≥ 10^{-4}.
A l'issue de la consolidation n°2, les patients VHR-MRD seront orientés vers une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en 1ère RC s'ils ne présentent pas de contre-indication.

La MRD3 Ig-TCR sera évaluée au J1 de l'intensification retardée (ou lors du bilan pré-greffe).

L'intensification retardée sera administrée à tous les patients **non greffés**, quel que soit leur groupe de risque.

Consolidation n°3
Après l'intensification retardée, les patients recevront une 3ème consolidation (blocs S7, S8 et S9).

La MRD 4 Ig-TCR sera évaluée au J1 du traitement d'entretien (ou à J100 post greffe).

Traitement d'entretien
Il s'agit d'un traitement d'entretien classique, basé sur l'association 6-mercaptopurine + méthotrexate, avec réinductions mensuelles associant vincristine et prednisone pour la première année. La durée totale est de 2 ans.

Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)
Une allogreffe de CSH sera réalisée chez les patients VHR-MRD ayant un donneur familiale HLA génoidentique ou non apparenté (10/10 ou 9/10). L'allogreffe devra être réalisée le plus tôt possible après la consolidation n°2.

Chez les patients < 45 ans, le conditionnement sera myélo-ablatif : ICT 12 Gy fractionnée et cyclophophamide, 120 mg/kg (+/- ATG si greffe non apparentée).
Les patients ≥ 45 ans ou présentant des critères de co-morbidité bénéficieront d'un conditionnement à intensité réduite par ICT-Fludarabine (ICT, 8 Gy fractionné ou 6 gy non fractionné; et fludarabine, 120 mg/m^2 + ATG si greffe non apparentée).

Atteinte du système nerveux central (SNC)
Les patients présentant une atteinte du SNC au diagnostic seront intensifiés en ponction lombaire lors de l'induction et une irradiation du SNC sera réalisée si nécessaire à l'issue de la consolidation n°3.
Il n'y a aucune ponction lombaire après une irradiation du SNC pendant un **traitement d'entretien.**

Risques/charges/désagréments:
L'effet secondaire principal de la chimiothérapie standard est la forte réduction des globules rouges et blancs ainsi que des plaquettes. Cette phase est appelée phase d'aplasie. Les principales conséquences sont infections et hémorragies. D'autres effets secondaires comprennent la perte totale des cheveux (alopécie) ainsi que des nausées et des vomissements après la chimiothérapie.

Assurance: Oui
Nom et adresse: Chubb Insurance Company of Europe SE, Zollikerstrasse 141, 8034 Zürich

---

Conservation de matériel et de données de la patiente pour de futures recherches: Oui.
Selon le protocole, des échantillons de moelle osseuse et de sang peuvent être collectés pendant l'étude. La participation est volontaire pour le patient. Une information pour les patients / déclaration de consentement séparée existe.

Considérations éthiques
La majorité des patients souffrant d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) meurt encore toujours de la maladie primaire. Il est donc urgent d'améliorer les standards thérapeutiques actuels. Concernant la LLA B, la nouvelle stratification des groupes à risque va permettre de mieux catégoriser les patients à risque de rechute et d'éviter des traitements lourds avec un risque important de morbidité/mortalité à une certaine partie des patients tout en conservant une bonne probabilité de guérison.

Références:
Huguet *et al*, J Clin Oncol, 2009; 27:911-918
Brüggemann *et al*, Blood, 2006; 107:1116-23
Gökbuget *et al*, Blood, 2012; 120:1868-76
Bassan *et al*, Blood, 2009; 113: 4153-62
Patel *et al*, Br J Haematol, 2009; 148: 80-9
Beldjord *et al*, Blood, ASH Meeting 2006 (abstract 577)
Garand *et al*, Leukemia, 2013; 27(2):370-6
Beldjord et al. Blood 2014 ;123 :3739-49

2. GRAALL-2014/T et ATRIALL (LAL T)

Titre de l'étude:	Etudes GRAALL-2014/T et ATRIALL : GRAALL-2014/T : Etude multicentrique de traitement adapté au risque des LAL de la lignée T de l'adulte jeune (18-59 ans). ATRIALL (ouverture différée) : Etude de phase II de traitement des Leucémies Aigues Lymphoblastiques T (LALT) pour l'évaluation de l'efficacité de la nélarabine dans les cures de consolidation et d'entretien chez des patients à haut risque.
Phase clinique:	Phase II et III
Objectif de l'étude:	Objectifs principaux : • Valider les nouveaux facteurs de risque basés sur la réponse à MRD1 et le statut des gènes *NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN*. • Evaluer l'efficacité de la nélarabine en consolidation et en entretien en termes de RFS chez des patients de HR (sous-étude ATRIALL). Objectifs secondaires : • Evaluer la toxicité des cycles de nélarabine en consolidation, suivie d'une allogreffe de CSH ou consolidation et traitement d'entretien, • Evaluer le niveau de la MRD par Ig-TCR, • Incidence cumulée de rechute (CIR) et mortalité non reliée à la rechute (NRM), • Survie sans rechute (RFS), survie globale (OS), • RFS, CIR, NRM et OS après censure à l'allogreffe en première RC.
Critères d'évaluation: Critère d'évaluation primaire, critères d'évaluation secondaires	Critère d'évaluation principal • Analyse des nouveaux facteurs de risque basés sur la réponse à MRD1 et le statut des gènes *NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN* en comparant les résultats historiques du GRAALL-2005 avec ceux du GRAALL-2014 chez une population identique de patients (LAL de la lignée T-, âgés de 18 à 59 ans), • Survie sans maladie à 4 ans chez les patients RS, en fonction du statut des gènes *NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN* et de la MRD1 évaluée à l'issue de la cure d'induction ou au J1 de la cure de consolidation 1, • Survie sans rechute à 4 ans, dans la sous-étude ATRIALL. Critère d'évaluation secondaire • Survie globale, • Incidence cumulée de rechute (CIR) et mortalité non relié à la rechute (NRM), • DFS, CIR, NRM et OS après censure à l'allogreffe en première RC, • Evaluation de la toxicité de la nélarabine, • Taux de patients ayant reçu les 5 cycles de nélarabine, • Suivi de la MRD à différents temps du traitement (cf infra § monitoring MRD).

Concept de l'étude:	Etude multicentrique, en ouvert, non contrôlée (patients SR). Etude de phase II, multicentrique, en ouvert, non contrôlée (patients HR).
Critères d'inclusion et d'exclusion:	**GRAALL-2014/T:** Critères d'inclusion: Patient(e) : 1. Dont les bilans médullaire et sanguin ont pu être réalisés avant le début de la préphase par stéroïdes. 2. Agé(e)s de 18 à 59 ans inclus présentant une LAL T, non préalablement traitée (y compris injection intrathécale) et nouvellement diagnostiquée selon les critères de l'OMS 2008, avec un pourcentage de blastes médullaires ≥ 20%. 3. Dont l'ECOG ≤ 3. 4. Avec ou sans localisation neuroméningée ou atteinte testiculaire. 5. Indemne de tout cancer en évolution (sauf épithélioma basocellulaire ou carcinome in situ du col utérin), ou dont le traitement chimio ou radiothérapique est terminé depuis au moins 6 mois. 6. Ayant signé le formulaire de consentement éclairé. 7. Bénéficiant d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer (en excluant les œstrogènes et le stérilet). 8. Ayant reçu (ou recevant) la pré-phase par stéroïdes. 9. Affilié(e) à un régime de sécurité sociale. Les LAL induites (antécédents de chimiothérapie et/ou radiothérapie) peuvent être incluses. Critères d' exclusion: Patient (e) : 1. Atteint(e) de lymphome lymphoblastique avec un pourcentage de blastes médullaires < 20%, de LAL de type Burkitt, ou ayant des antécédents de LMC ou d'autre syndrome myéloprolifératif. 2. Présentant une contre-indication aux anthracyclines ou toute autre contre-indication générale ou viscérale aux traitements intensifs sauf si elle est considérée comme reliée à la LAL : a. ASAT ou d'ALAT > 5 N b. Bilirubine totale ≥ 2,5 N c. Créatinine sérique > 1,5 N ou clairance à la créatinine < 50 ml/min. 3. Ayant présenté un infarctus du myocarde dans les 6 mois qui précédent l'inclusion dans l'essai, cardiomyopathie (NYHA Grade III ou IV), FEVG < 50% ou FR < 30%. 4. Présentant une infection sévère évolutive, ou une séro-positivité connue pour le virus HIV ou HTLV-1, ou présentant une hépatite active liée au virus B ou C. 5. Autre maladie maligne active. 6. Femme présentant un test de grossesse positif (β HCG) ou allaitante. 7. Susceptible de procréer et ne désirant pas utiliser de contraception efficace pendant la durée de l'étude et jusqu'à trois mois après la fin de celle-ci. Patient(e) ne désirant pas s'engager à ne pas concevoir d'enfant penant la durée de l'étude et jusqu'à trois mois après la fin de celle-ci. 8. Ayant reçu un produit en cours d'expérimentation ou participant à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédents. 9. Ne pouvant se soumettre aux procédures ou à la fréquence des

	visites telles que prévues par le protocole. 10. Personne hors d'état de consentir, sous tutelle, sous curatelle, sous sauvegarde de justice. **<u>ATRIALL (ouverture reportée):</u>** <u>Critères d'inclusion (patients HR) :</u> Patient(e) : 1. Inclus(e) dans le GRAALL-2014/T. 2. Présentant une LAL-T de haut risque. 3. ECOG ≤ 2. 4. En rémission complète après une ou deux cures d'induction et ayant reçu les 3 blocs de la consolidation n°1. 5. Ne présentant pas d'atteinte du SNC au diagnostic. 6. Avec ou sans projet d'allogreffe. <u>Critères d'exclusion (patients HR) :</u> Patient(e) : 1. Avec un ECOG ≥ 3 après la consolidation n°1. 2. Présentant une atteinte du SNC au diagnostic, ou présentant une pathologie symptomatique du SNC, ou une épilepsie non contrôlée. 3. Atteint(e) d'une neuropathie périphérique de grade ≥ 2 après la consolidation n°1. 4. Présentant des anomalies biologiques définies comme suit après la consolidation n°1 : a. ASAT et/ou ALAT ≥ 5 N, b. bilirubine totale ≥ 1,5 N, c. créatinine ≥ 1,5 N ou clairance de la créatinine (formule de Cockroft) < 50 mL/min, d. lipase ou amylase sériques ≥ 1,5 N. 5. Atteint(e) d'une infection active non contrôlée, de toute autre pathologie concomitante ou condition médicale considérée par l'investigateur comme à risque d'interférer avec la conduite de l'étude. 6. Susceptible de procréer ne désirant pas utiliser de contraception efficace pendant la durée de l'étude et jusqu'à trois mois après la fin de celle-ci. Patient(e) ne désirant pas s'engager à ne pas concevoir d'enfant pendant la durée de l'étude et jusqu'à trois mois après la fin de celle-ci. 7. Présentant une hypersensibilité connue à la nélarabine. 8. Ne pouvant se soumettre aux procédures ou à la fréquence des visites telles que prévues par le protocole.
Mesures et méthodes:	L'évaluation de la MRD se fait sur la moelle osseuse aux points suivants : • MRD1 : après l'induction ou au J1 de la consolidation, • MRD2 : au J1 de la consolidation n°2, • MRD3 : au J1 de l'intensification retardée (ou lors du bilan pré-greffe), • MRD4 : au J1 du traitement d'entretien (ou à J100 post greffe).
Médicament experimental:	Nélarabine (patients HR participant à la sous-étude ATRIALL) La nélarabine est une chimiothérapie actuellement indiquée en cas de 2ème rechute de LAL-T (Autorisation de Mise sur le Marché). L'efficacité montrée dans cette indication laisse espérer une diminution du risque de rechute si ce traitement est réalisé plus tôt dans l'histoire de la maladie. Pour cette raison, le protocole GRAALL-2014 prévoit de proposer 5 cures additionnelles de nélarabine chez les patients dont le risque de rechute est le plus important : deux cures lors des phases de consolidation et 3

	cures la première année du traitement d'entretien. Tous les autres médicaments utilisés dans le cadre de l'étude le sont selon l'autorisation de mise sur le marché et représentent le traitement standard administré aux patient LAL T.
Comparaison:	NA
Nombre de participantes:	275 patients 120 patients dans l'étude ATRIALL (ouverture différée)
Concept d'exploitation statistique:	Chaque année, environ 55 patients atteints de LAL-T vont participer à l'étude GRAALL-2014/T. Parmi les 50 patients/an en RCH, environ 20 patients seront SR et 30 seront HR (dont environ 15 patients VHR-MRD). Après la 1ère consolidation : • Tous les patients SR (environ 100 en 5 ans) seront traités par le bras standard du protocole GRAALL-2014, sans nouvelle molécule ni allogreffe en 1ère RC. L'objectif est ici de démontrer que, dans un essai de non infériorité (in a single-arm non-inferiority study), la DFS de ces patients à 4 ans est d'au moins 60% justifiant l'absence d'allogreffe en 1ère RC. Avec un risque alpha à 0.05 et une puissance de 0.80 une marge de non infériorité de 0.15, la taille de l'échantillon à inclure est de 82 patients. Compte tenu d'un certain nombre de patients non évaluables, le nombre prévu de patients à inclure est de 85. • Tous les patients HR (150 en 5 ans) seront éligibles pour l'essai de phase II ATRIALL, évaluant la nélarabine en consolidation (ouverture différée). La DFS sera comparée aux résultats historiques (50% à 4 ans). L'objectif est ici de démontrer une amélioration de la DFS de 50% à 65%. Avec un risque alpha à 0.05 et une puissance à 0.90 (en test bilatéral) la taille de l'échantillon est de 113 patients. Compte tenu d'un certain nombre de patients non évaluables ou refusant l'inclusion, le nombre prévu de patients à inclure est de 120. Une fois les 120 patients inclus, les inclusions s'arrêteront dans l'essai ATRIALL. Les autres patients HR qui seraient éligibles à ATRIALL continueront leur participation à l'étude et le suivi prévu dans GRAALL-2014/T.

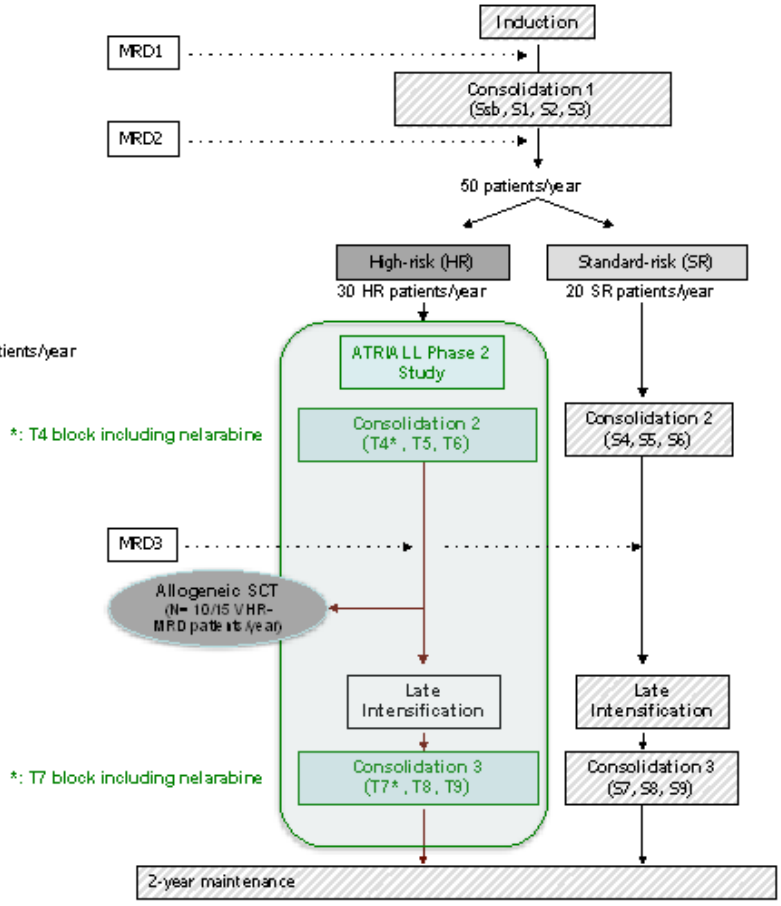
Study Design:

GRAALL-2014/T study
T-ALL
Front-line
18-59y

INDUCTION
CONSOLIDATION
LATE INTENSIFICATION

55 T-ALL patients per year front-line

After CR achievement:
1) 30 HR patients/year, including 15 VHR-MRD patients/year
2) 20 SR patients/year

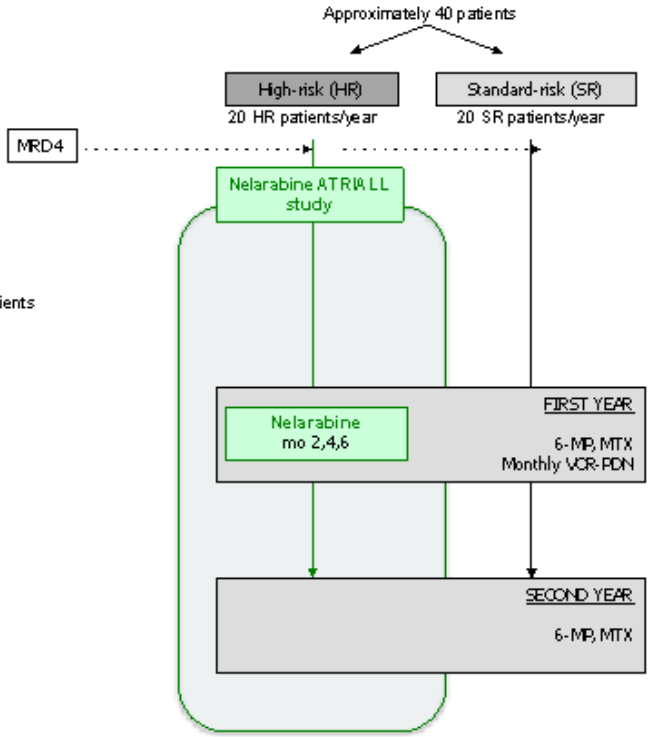


GRAALL-2014/T study
T-ALL
Front-line
18-59y

MAINTENANCE

Approximately 40 T-ALL patients per year will receive maintenance therapy

Including:
1) 20 HR patients/year, including non-transplanted VHR-MRD patients
2) 20 SR patients/year



Déclaration pour l'inclusion de patients sous tutelle:
N.A.

Déroulement du recrutement:
N.A.

Déroulement de l'étude et aperçu avec calendrier:

Induction
Tous les patients recevront un traitement d'induction. Les patients n'obtenant pas la RCH à l'issue de l'induction recevront un traitement de rattrapage.

La MRD1 Ig-TCR sera évaluée à l'issue de la cure d'induction ou au J1 de la cure de consolidation 1.

Consolidation n°1
Tous les patients en RCH (après la cure d'induction ou après la cure de rattrapage) recevront 0, 1 ou 2 blocs d'attente avant la 1ère consolidation comprenant 3 blocs de chimiothérapie (bloc S1, S2, S3).
Ces blocs d'attente permettront de récupérer des toxicités éventuelles de l'induction, notamment hépatique, de ne pas modifier l'ordre des blocs de consolidation ultérieurs et de respecter la dose/intensité.

La MRD2 Ig-TCR sera évaluée à l'issue de la consolidation n°1 (ou au J1 de la consolidation n°2).

HR *versus* SR
Les patients pourront être « classés » dans un groupe de risque au cours de la 1ère phase de consolidation en fonction du niveau de MRD1, de la nécessité d'une cure de rattrapage pour obtenir la RCH et du statut des gènes NOTCH/FBXW7 et RAS/PTEN.
Tous les patients HR se verront proposer de participer à l'essai de phase II ATRIALL, dans la limite de 120 inclus. Au-delà, les patients HR éligibles à ATRIALL ne participeront pas à ATRIALL mais continueront leur participation et le suivi prévu dans GRAALL-2014/T.

Consolidation n°2
120 patients HR seront inclus dans l'essai de phase II ATRIALL et recevront de la nélarabine. La consolidation n°2 est composée de 3 blocs (T4, T5, T6). Les patients SR continueront le protocole standard et recevront la consolidation n°2 (blocs S4, S5, S6).
HR *versus* VHR-MRD
Le VHR-MRD se défini par une MRD1 ≥ 10^{-3} ou la nécessité d'une cure de rattrapage pour l'obtention de la RCH, MRD2 ≥ 10^{-4}.
A l'issue de la consolidation n°2, les patients VHR-MRD seront orientés vers une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en 1ère RC s'ils ne présentent pas de contre-indication.

La MRD3 Ig-TCR sera évaluée au J1 de l'intensification retardée (ou lors du bilan pré-greffe).

L'intensification retardée sera administrée à tous les patients **non greffés**, quel que soit leur groupe de risque.

Consolidation n°3
Les patients HR recevront une nouvelle consolidation, avec de la nélarabine, composée de 3 blocs (T7, T8, T9). Les patients SR recevront une 3ème consolidation (blocs S7, S8 et S9).

La MRD 4 Ig-TCR sera évaluée au J1 du traitement d'entretien (ou à J100 post greffe).

Traitement d'entretien
La durée totale est de 2 ans.
Pour les patients SR, il s'agit d'un traitement d'entretien classique, basé sur l'association 6-mercaptopurine + méthotrexate, avec réinductions mensuelles associant vincristine et prednisone pour la première année.

Pour les patients HR, il s'agit d'un traitement d'entretien classique, basé sur l'association 6-Mercaptopurine + méthotrexate, avec réinductions soit par nélarabine (mois 2, 4 et 6) soit par vincristine et prednisone (mois 1, 3, 5 et 7 à 12) pour la première année. Les réinductions sont mensuelles.

Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)
Une allogreffe de CSH sera réalisée chez les patients VHR-MRD ayant un donneur HLA génoidentique ou non apparenté 10/10 ou 9/10. L'allogreffe devra être réalisée le plus tôt possible après la consolidation n°2.
Chez les patients < 45 ans, le conditionnement sera myélo-ablatif : ICT 12 Gy fractionnée et cyclophophamide, 120 mg/kg (+/- ATG si greffe non apparentée).
Les patients ≥ 45 ans ou présentant des critères de co-morbidité bénéficieront d'un conditionnement à intensité réduite par ICT-Fludarabine (ICT, 8 Gy fractionné ou 6 gy non fractionné; et fludarabine, 120 mg/m^2 + ATG si greffe non apparentée).

Atteinte du SNC
Les patients présentant une atteinte du SNC au diagnostic ne pourront pas être inclus dans l'essai de phase II ATRIALL.

Risques/charges/désagréments:
Au titre de chimiothérapie, la nélarabine est potentiellement pourvoyeuse d'effets secondaires. Elle peut être responsable comme les autres produits de chimiothérapie d'une diminution des globules blancs, globules rouges et plaquettes.
Les autres effets secondaires de la nélarabine sont principalement d'ordre neurologique. Ces complications ont principalement été observées lors d'association avec de la radiothérapie ou des ponctions lombaires. C'est la raison pour laquelle les patients ne recevront pas de ponction lombaire en même temps que la nélarabine durant le traitement.
Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors de l'administration de nélarabine sont :
✓ des fourmillements des pieds et des mains,
✓ des vertiges, des troubles de l'équilibre,
✓ des tremblements,
✓ des troubles de la marche,
✓ des maux de tête,
✓ des douleurs musculaires,
✓ une vision floue,
✓ des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, constipation,
✓ des oedèmes des membres,
✓ des troubles respiratoires, des épanchements pleuraux (liquide autour des poumons).
La plupart de ces troubles sont habituellement réversibles. Exceptionnellement, des neuropathies périphériques (atteintes des nerfs) sévères ont été rapportées.

Assurance: Oui
Nom et adresse: Chubb Insurance Company of Europe SE, Zollikerstrasse 141, 8034 Zürich

---

Conservation de materiel et de données de la patiente pour de futures recherches: Oui.
Selon le protocole, des échantillons de moelle osseuse et de sang peuvent être collectés pendant l'étude. La participation est volontaire pour le patient. Une information pour les patients / déclaration de consentement séparée existe.

Considérations éthiques:
La majorité des patients souffrant d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) meurt encore toujours de la maladie primaire. Il est donc urgent d'améliorer les standards thérapeutiques actuels. Concernant la LLA T, la nouvelle stratification des groupes à risque va permettre de mieux catégoriser les patients à risque de rechute et d'éviter des traitements lourds avec un risque important de morbidité/mortalité à une certaine partie des patients tout en conservant une bonne probabilité de guérison.
Concernant les patients à haut risque, un bénéfice individuel pour le patient peut être espéré, dans la mesure où l'apport de la nélarabine pourrait diminuer le risque de rechute ultérieure.

Références:

Asnafi *et al*, Blood, 2009; 113:3918-24

Trinquant *et al*, J Clin Oncol, 2013, 31(34): 4333-4342

Brüggemann *et al*, Blood, 2006; 107:1116-23

Gökbuget *et al*, Blood, 2012; 120:1868-76

Bassan *et al*, Blood, 2009; 113: 4153-62

Patel *et al*, Br J Haematol, 2009; 148: 80-9

Beldjord *et al*, Blood, ASH Meeting 2006 (abstract 577)

Trinquant *et al*, J Clin Oncol, 2013 ;31 :4333-42

3. GRAAPH-2014 (LAL Ph+)

Titre de l'étude:	Essai thérapeutique randomisé de phase III évaluant la diminution des doses de chimiothérapie en association avec du nilotinib (Tasigna ®) dans les LAL à chromosome de Philadelphie positive (Ph+) de l'adulte jeune (18-59 ans).
Phase clinique:	Phase III
Objectif de l'étude:	Objectif principal : Non infériorité du bras expérimental (Bras B) par rapport au bras contrôle (Bras A) en termes de réponse moléculaire majeure (MMolR), à l'issue du 4ème cycle (MRD4). Objectifs secondaires : Comparaison du bras expérimental et du bras contrôle en termes de tolérance, d'ICR, de survie sans évènement et de survie globale.
Critères d'évaluation: Critère d'évaluation primaire, critères d'évaluation secondaires	Critère d'évaluation principal • Réponse moléculaire majeure (MMolR), définie par un ratio BCR-ABL/ABL < 0.1% sur le prélèvement médullaire de MRD4. Critères d'évaluation secondaires • Tolérance, • Réponse complète après le cycle 1, • Incidence cumulée du taux de mortalité lié au traitement et à la greffe, • Incidence cumulée du taux de rechute, • Survie sans rechute, • Survie sans événement, • Survie globale, • Recherche de mutation T315I et de résistance (les mutations seront évaluées par séquençage de RQ-PCR en cas de progression ou de récidive).
Concept de l'étude:	Etude randomisée de phase III, multicentrique, en ouvert.
Critères d'inclusion et d'exclusion:	Critères d'inclusion: Patient(e) : 1. Dont les bilans médullaire et sanguin ont pu être réalisés avant le début de la préphase par stéroïdes, 2. Agé(e) de 18 à 59 ans inclus présentant une LAL à chromosome Philadelphie non préalablement traitée et nouvellement diagnostiquée selon les critères OMS 2008 (diagnostic confirmé de chromosome Philadelphie défini par la présence d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 ; t(9 ;22) et/ou la présence d'un marqueur moléculaire BCR-ABL), 3. Avec un pourcentage de blastes médullaires ≥ 20%, 4. Avec ou sans localisation neuroméningée ou atteinte testiculaire, 5. Indemne de tout cancer en évolution (sauf épithélioma basocellulaire ou carcinome in situ du col utérin), ou dont le traitement chimio ou radiothérapique est terminé depuis au moins 6 mois, 6. N'ayant reçu aucun traitement préalable pour cette hémopathie (y compris injection intrathécale), 7. Ayant signé le formulaire de consentement éclairé, 8. Bénéficiant d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer (en excluant les oestrogènes et le stérilet), 9. Affilié(e) à un régime de sécurité sociale, 10. Ayant reçu (ou recevant) la pré-phase par stéroïdes.

NB1 : les LAL induites (antécédent de chimiothérapie et/ou radiothérapie) peuvent être incluses.
NB2 : En cas de risque vasculaire élevé (voir section conduite de l'étude), le patient ne pourra être traité par le nilotinib que si un écho doppler des vaisseaux du cou et des membres inférieurs a été réalisé durant la pré-phase et son traitement validé par les coordonnateurs médicaux du groupe GRAALL *via* le secrétariat.

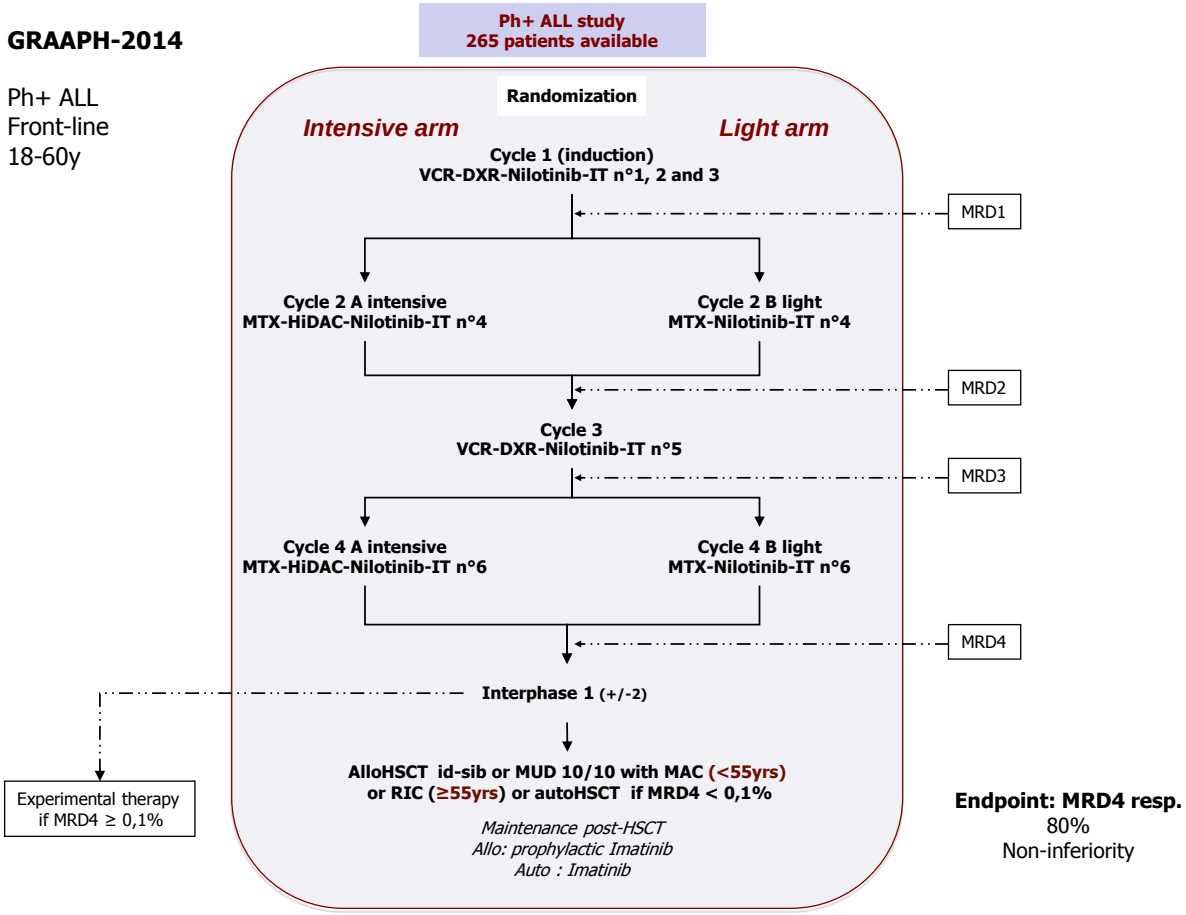
Critères d'exclusion:
Patient(e) :

1. Dont l'ECOG > 3,
2. Préalablement traité(e) par Inhibiteur de Tyrosine Kinase (ITK),
3. Atteint(e) d'une autre affection maligne évolutive,
4. Présentant une contre-indication générale ou viscérale aux traitements intensifs (sauf si elle est considérée comme reliée à la LAL) :
    a. ASAT et/ou ALAT > 2,5 N
    b. Bilirubine totale > 1,5N
    c. Créatinine > 1,5 N ou clairance à la créatinine < 50 ml/min
    d. Taux d'amylase ou de lipase sériques ≥ 1,5 N ou antécédents de pancréatite aigüe,
5. Présentant une insuffisance cardiaque, incluant au moins l'un des critères suivants :
    a. une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50% ou au-dessous de la limite inférieure de la normale, telle que déterminée par l'ECG ou insuffisance cardiaque (NYHA grade III ou IV),
    b. une incapacité à déterminer l'intervalle QT sur l'ECG,
    c. un bloc de branche gauche complet,
    d. la présence d'un pacemaker,
    e. un syndrome du QT long congénital ou des antécédents familiaux connus de syndrome du QT long,
    f. des antécédents ou présence de tachyarythmies ventriculaires ou atriales, cliniquement significatifs,
    g. une bradycardie de repos (<50 battements/min) cliniquement significative,
    h. QTc > 450 msec déterminé sur la moyenne de 3 d'ECG de base,
    i. des antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois,
    j. un angor instable au cours des 12 derniers mois,
    k. toute autre maladie cardiaque cliniquement significative (i.e. insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle non contrôlée)
6. Présentant une infection active non contrôlée ou toute autre maladie concomitante pouvant interférer avec le bon déroulement de l'étude selon l'investigateur,
7. Présentant une infection sévère évolutive, ou une séropositivité connue pour le virus HIV ou HTLV-1, ou présentant une hépatite active liée au virus B ou C.
8. Test de grossesse positif (test β-HCG) ou femme allaitante,
9. Susceptible de procréer ne désirant pas utiliser de contraception efficace pendant la durée de l'étude et jusqu'à trois mois après la fin de celle-ci. Patient ne désirant pas s'engager à ne pas concevoir d'enfant pendant la durée de l'étude et jusqu'à trois mois après la fin de celle-ci,
10. Ayant reçu un produit en cours d'expérimentation ou participant à un autre essai thérapeutique dans les 30 jours précédents,

	11. Ne pouvant se soumettre aux procédures ou à la fréquence des visites telles que prévues par le protocole. 12. Personne hors d'état de consentir, sous tutelle, sous curatelle, sous sauvegarde de justice.
Mesures et méthodes:	L'évaluation de la MRD se fait aux points suivants : • MRD1 : après le cycle 1 (sang + moelle osseuse), • MRD2 : après le cycle 2 (sang + moelle osseuse), • MRD3 : après le cycle 3 (sang), • MRD4 : <u>Critère principal</u> : après le cycle 4 (sang + moelle osseuse), • MRD5 : avant la greffe (sang + moelle osseuse), • MRD6 : à J100 post greffe (sang + moelle osseuse), Il est recommandé de suivre ensuite la MRD sur le sang, tous les mois pendant 2 ans, tous les 3 mois jusqu'à 5 ans puis 2 fois par an. Le dépistage de la mutation sera réalisé lorsque le ratio BCR-ABL/ABL ≥ 0.1% ou en cas de hausse significative.
Médicament experimental:	Nilotinib (Tasigna ®) Le Nilotinib (Tasigna®) est un ITK de seconde génération. Le nilotinib a démontré une efficacité et une rapidité d'action supérieures en terme de réponse chez des patients traités pour leucémie myéloïde chronique (LMC) ou LAL Ph+ par rapport à l'imatinib. Néanmoins, les données sur la combinaison nilotinib/chimiothérapie étant relativement pauvres, le taux de réponse moléculaire après les 2 premiers cycles sera suivi avec attention et comparé aux données historiques du GRAAPH-2005 avec l'imatinib. Tous les autres médicaments utilisés dans le cadre de l'étude le sont selon l'autorisation de mise sur le marché et représentent la traitement standard administré aux patient LAL Ph+.
Comparaison:	Il s'agit ici d'une étude de non infériorité, le but est de voir s'il est possible de diminuer l'intensité de la chimiothérapie pendant la consolidation en association avec le nilotinib. La comparaison se fera donc pendant les cycles 2 et 4 de chimiothérapie associés au traitement par ITK de nilotinib entre un bras associant une combinaison de chimiothérapie standard de methotrexate et cytarabine avec le nilotinib vs du methotrexate seul avec le nilotinib.
Nombre de participantes:	265 patients
Concept d'exploitation statistique:	Il est prévu d'inclure 265 patients présentant une LAL Ph+ dans le protocole GRAAPH-2014 en 5 ans. Avec un taux de MMolR de 80% à MRD4 attendu dans le bras contrôle, en acceptant un delta de 15%, au risque alpha de 0,05 et avec une puissance de 0,90, 125 patients seront randomisés dans chaque bras pour démontrer une non-infériorité du bras expérimental en terme de MMolR à MRD4. En outre, une analyse intermédiaire de la MMolR à MRD2 sera planifiée sur les premiers patients pour estimer le taux de MMolR global avec un intervalle de confiance à 95%. S'il s'avérait que ce taux était inférieur à celui observé dans le GRAAPH-2005 (qui utilisait l'imatinib), un amendement destiné à remplacer le nilotinib par l'imatinib (voire le dasatinib) pour l'ensemble des 4 cycles pré-greffe sera discuté par le comité indépendant de l'essai. Pour disposer d'un intervalle d'une largeur de 0.2 (soit une précision de 0.1), en supposant le taux de MRD2 de 80%,

	il faut faire cette analyse intermédiaire sur les 60 premiers inclus (environ ¼ de l'effectif global). Un total de 265 patients sera donc inclus afin de pouvoir atteindre cet objectif de 250 patients évaluables.

Study Design:



Déclaration pour l'inclusion de patients sous tutelle:
N.A.

Déroulement du recrutement:
N.A.

Déroulement de l'étude et aperçu avec calendrier:
Durant la préphase, tous les patients seront randomisés entre le bras A (Bras contrôle) et le bras B (traitement expérimental).
4 cycles seront administrés avant la greffe (évaluation de l'objectif principal à MRD4). Les cycles impairs (1 et 3) sont identiques entre les 2 bras. Les cycles 2 et 4 sont différents. Une MRD est réalisée à l'issue de chacun des cycles.

Risques/charges/désagréments:
Le Tasigna® est en général bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, vomissements, diarrhées ou constipation, maux de tête, fatigue (et insomnie), fièvre, éruption cutanée, prurit, crampes musculaires, douleurs articulaires, œdèmes, hypertension artérielle, toux et sudations nocturnes.

Le Tasigna® pourrait être à l'origine de troubles du rythme cardiaque graves. Un électrocardiogramme sera réalisé pour cette raison avant de débuter le traitement et régulièrement pendant le traitement. Certains médicaments seront contre-indiqués car leur association au Tasigna® augmente fortement les risques de troubles du rythme cardiaque. Les anomalies biologiques qui ont pu être notées (et qui ont parfois nécessité l'arrêt momentané de l'administration de Tasigna® ou la réduction de la dose), sont principalement liées à une toxicité, hépatique (avec augmentation du taux des enzymes du foie dans le sérum), pancréatique (avec augmentation du taux des enzymes du pancréas dans le sérum), médullaire (avec diminution du taux de globules blancs et de plaquettes). Ces éléments seront suivis attentivement et la dose de Tasigna® pourra être adaptée à la situation après éventuel arrêt momentané de la prise. Certains patients ont signalé une prise de poids. Celui-ci sera donc régulièrement surveillé. D'autres ont développé un épanchement pleural et/ou une ascite. Une minorité de patients a signalé des signes d'insuffisance cardiaque. Plus récemment, des problèmes artériels ont été rapportés chez des patients traités par le nilotinib sans que ces effets puissent avec certitude être considérés comme directement en lien avec le traitement. Par précaution, et surtout dans le cas où les patients ont déjà eu des problèmes au niveau des artères, un diabète, une hypertension ou des troubles familiaux des lipides, un examen d'échographie doppler des artères du cou et des membres sera réalisé avant de débuter le nilotinib. Cet examen devra être répété tous les 4 mois durant la durée de traitement par nilotinib.

Assurance: Oui
Nom et adresse: Chubb Insurance Company of Europe SE, Zollikerstrasse 141, 8034 Zürich

---

Conservation de materiel et de données de la patiente pour de futures recherches: Oui.
Selon le protocole, des échantillons de moelle osseuse et de sang peuvent être collectés pendant l'étude. La participation est volontaire pour le patient. Une information pour les patients / déclaration de consentement séparée existe.

Considérations éthiques:

1. La majorité des patients souffrant d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) Philadelphie positive meurt encore toujours de la maladie primaire. Il est donc urgent d'améliorer les standards thérapeutiques actuels.
2. Un bénéfice individuel pour le patient peut être espéré, dans la mesure où la diminution des doses de chimiothérapie employées dans la stratégie « allégée basée sur le nilotinib » pourrait être associée à moins de toxicité.

Références:

de Labarthe *et al*, Blood, 2007; 109:1408-1413

Towatari *et al*, Blood, 2004; 104:3507-12

Lee *et al*, Leukemia, 2005; 19:1509-16

Wassmann *et al*, Blood, 2006; 108:1469-77

Tanguy-Schmidt *et al*, BBMT 2013; 19:150-5

Lee *et al,* Blood, 2005; 105(10):3951-5

Thomas *et al*, Blood, 2008; 112: abstr. 2931

Chalandon et al, Blood 2015 online

Ottmann *et al*, Cancer, 2007; 109:2068-76

Dombret *et al,* Blood, 2002; 100(7):2357-66

Saglio *et al*, N Engl J Med, 2010; 362:2251

Kantarjian *et al*, N Engl J Med, 2006; 354:2542

Kim *et al*, Blood, 2011; 118:1517