

SYNOPSIS DE L'ESSAI ALL-TARGET.

TITRE	Essai randomisé de médecine de précision basée sur une approche fonctionnelle pour les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique T en rechute ou réfractaire. Vénétoclax en association à des molécules sélectionnées par une approche basée sur la médecine de précision pour les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique T en rechute ou réfractaire.																															
INDICATION	Leucémie aiguë lymphoblastique T en rechute ou réfractaire.																															
LIEU DE LA RECHERCHE	Centres cliniques du groupe EWALL (European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) et collaboration entre les groupes nationaux GRAALL (France), HOVON (Pays-Bas) et PETHEMA (Espagne) avec la participation de centres cliniques des groupes nationaux GMALL (Allemagne), PALG (Pologne) et CELL (République Tchèque). Coordinateurs de l'essai clinique <table><tr><th>Institution</th><th>Pays</th><th>Groupe LAL</th><th>Responsables</th></tr><tr><td>Centre Hospitalier de Versailles</td><td>France</td><td>GRAALL SFCE (pédiatrie)</td><td>Philippe Rousselot Mathieu Simonin</td></tr><tr><td>Programa Español de Tratamientos en Hematología</td><td>Espagne</td><td>PETHEMA</td><td>Josep-Maria Ribera</td></tr><tr><td>Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland</td><td>Pays-Bas</td><td>HOVON</td><td>Anita Rijneveld</td></tr></table> Laboratoires All-Target <table><tr><th>Institution</th><th>Pays</th><th>Responsable</th></tr><tr><td>Institut Necker</td><td>France</td><td>Vahid Asnafi</td></tr><tr><td>Prinses Maxima Centrum voor Kinderoncologie</td><td>Pays-Bas</td><td>Frank van Leeuwen</td></tr><tr><td>Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC)</td><td>Espagne</td><td>Eulàlia Genescà</td></tr></table>				Institution	Pays	Groupe LAL	Responsables	Centre Hospitalier de Versailles	France	GRAALL SFCE (pédiatrie)	Philippe Rousselot Mathieu Simonin	Programa Español de Tratamientos en Hematología	Espagne	PETHEMA	Josep-Maria Ribera	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland	Pays-Bas	HOVON	Anita Rijneveld	Institution	Pays	Responsable	Institut Necker	France	Vahid Asnafi	Prinses Maxima Centrum voor Kinderoncologie	Pays-Bas	Frank van Leeuwen	Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC)	Espagne	Eulàlia Genescà
Institution	Pays	Groupe LAL	Responsables																													
Centre Hospitalier de Versailles	France	GRAALL SFCE (pédiatrie)	Philippe Rousselot Mathieu Simonin																													
Programa Español de Tratamientos en Hematología	Espagne	PETHEMA	Josep-Maria Ribera																													
Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland	Pays-Bas	HOVON	Anita Rijneveld																													
Institution	Pays	Responsable																														
Institut Necker	France	Vahid Asnafi																														
Prinses Maxima Centrum voor Kinderoncologie	Pays-Bas	Frank van Leeuwen																														
Institut de Recerca Contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC)	Espagne	Eulàlia Genescà																														
OBJECTIFS	Objectif principal : Evaluer le bénéfice d’une stratégie basée sur la médecine de précision (combinaisons de traitements ciblés (CTC)) sur le taux de réponse hématologique chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique T en rechute ou réfractaire. Objectifs secondaires : 1. Evaluer le bénéfice et la tolérance des combinaisons de traitements ciblés (CTC) globalement et pour chacune d’entre-elles. 2. Evaluer la survie globale (SG), la survie sans rechute (SSR) et la survie sans évènements (SSE). 3. Comparer la qualité de vie des patients entre les deux stratégies de prise en charge et entre les combinaisons de traitements ciblés (CTC). Objectifs exploratoires : 1. Explorer les mécanismes de la rechute. 2. Etude du processus d’allocation des combinaisons de traitements ciblés (CTC).																															

CRITERES DE JUGEMENT	Critère de jugement principal : Taux de réponses hématologiques, qui est un critère d'évaluation composite (CRc), défini comme la meilleure réponse observée dans les trois mois suivant la randomisation, qu'il s'agisse d'une rémission complète (RC) ou d'une rémission complète sans récupération hématologique (RCi). Critères de jugements secondaires : 1. Incidence cumulée à 3 mois de la réponse hématologique (RH) définie par la rémission complète (RC), la rémission complète sans récupération hématologique (RCi) et la réponse partielle (RP). 2. Survie globale, définie par l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause. 3. Incidence cumulée de maladie stable sur 3 mois. 4. Durée de la réponse (DuR). 5. Survie sans événement (SSE), définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la rechute ou le décès selon ce qui survient en premier. 6. Survie sans rechute (SSR), définie par l'intervalle de temps entre la date de la réponse et la rechute ou le décès selon ce qui survient en premier. 7. Evènements indésirables et incidence cumulée des évènements indésirables (durée de traitement + 1 mois). 8. Incidence cumulée de la réponse selon la combinaison de traitements ciblés sur 3 et 6 mois. 9. Taux de réalisation secondaire d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétique ou de cellules CAR-T. 10. Maladie résiduelle mesurable (MRM) à 3 mois chez les patients en réponse. 11. Questionnaires de qualité de vie jusqu'au 3^{ème} mois. Critères de jugement exploratoires : 1. Mécanismes de résistance au traitement. 2. Analyse post-hoc de l'allocation des combinaisons de traitements ciblés.
METHODOLOGIE	Il s'agit d'une étude prospective randomisée multicentrique de phase 2 (RCT). Les patients éligibles pour inclusion et la randomisation sont les patients pour lesquels une combinaison de traitements ciblés (CTC) peut être recommandée (voir le plan d'étude) et qui ne présentent pas de maladie en progression non contrôlée après la période de screening qui comprend une pré-phase. Les patients sont alors randomisés 2/1 entre une stratégie basée sur la médecine de précision (combinaisons de traitements ciblés (CTC) basées sur le vénétoclax) identifiée par les résultats d'une des trois plateformes de sélection ALL-TARGET et recommandée par un des trois comités nationaux de validation (France, Espagne et Pays-Bas) et une stratégie basée sur un traitement standard (TS, déterminé par le traitement le plus approprié selon l'avis du clinicien). Si plus d'une combinaison de traitement ciblés (CTC) est possible, le comité national de validation choisira celle qui apparaît la plus adaptée pour le patient. L'analyse principale considèrera les 3 combinaisons de traitement ciblés (CTC) possibles comme une seule et même stratégie. Les analyses

	exploratoires secondaires porteront sur chaque voie de signalisation (CTC1 à CTC3) séparément. Il convient toutefois de noter que cette étude n'a pas la puissance suffisante pour détecter une hétérogénéité de l'effet du traitement entre les différentes TTOs.
CRITERES D'INCLUSION	Les critères d'inclusion et d'exclusion seront vérifiés lors du screening. 1. Patients âgés de 15 ans ou plus (les patients âgés de moins de 18 ans seront inclus uniquement en France). 2. Consentement éclairé signé pour les patients âgés de 18 ans ou plus et consentement éclairé signé par les deux parents pour les patients mineurs âgés de 15 ans ou plus (que pour la France). 3. Patients avec une leucémie aigüe lymphoblastique T en rechute ou réfractaire. a) Les patients en première rechute sont éligibles si la rechute est survenue dans les 24 mois suivant l'obtention de la première rémission complète et si la Nelarabine n'est pas considérée comme étant un traitement de rattrapage adapté. b) Les patients en seconde rechute ou rechute ultérieure sont éligibles. c) Les patients réfractaires sont définis comme les patients en échec d'au moins deux lignes de chimiothérapie (induction + rattrapage) et sont éligibles. d) Les patients en rechute post greffe ou post CAR-T sont éligibles. 4. Présence de blastes leucémiques dans le sang et/ou la moelle osseuse afin de permettre l'envoi à 1 des 3 laboratoires de référence en France, en Espagne ou aux Pays-Bas. ou Evaluation biologique déjà réalisée dans un des trois laboratoires de référence en France, Espagne ou aux Pays-Bas dans les 10 jours précédant l'inclusion avec l'identification d'au moins une combinaison de traitements ciblés validée par un des trois comités nationaux de validation (CTC1, vénétoclax + tofacitinib; CTC2, venetoclax + évérolimus + enrylaze; CTC3, vénétoclax + 5-azacytidine). 5. Score ECOG 0-3. 6. Les patients doivent être affiliés à un organisme de sécurité sociale ou d'assurance santé (spécifique à chaque pays). 7. Absence de contre-indication au vénétoclax, au tofacitinib, à l'évérolimus, aux agents glutaminolytiques (enrylaze) ou à la 5-azacytidine. 8. Accord pour les femmes en âge de procréer ou pour les patients de sexe masculin dont la partenaire est en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception durant l'étude et 3 mois après (cf annexe 13.9).

CRITERES D'EXCLUSION	1. Patients en soins palliatifs ou de confort. 2. Patients en rechute tardive après la première rémission complète (> 24 mois après la rémission complète). 3. Patients avec une rechute exclusivement extra médullaire ou avec des signes cliniques de rechute au niveau du système nerveux central. 4. Femmes enceintes ou allaitantes. 5. Participation à un autre essai clinique testant un traitement expérimental au moment de l'inclusion dans l'étude. 6. Patients avec un cancer actif ou non contrôlé. 7. Infection active à VHB, VHC et HIV et maladies associées. 8. Patients majeurs en curatelle ou privés de libertés. 9. Patients avec une contre-indication biologique à la chimiothérapie sauf si les altérations sont liées à la maladie : • ASAT (SGOT) and/or ALAT (SGPT) > 5 fois la valeur supérieure de la normale • Bilirubine totale $\geq$ 2.5 fois la valeur supérieure de la normale • Filtration glomérulaire estimée < 50 ml/mn selon l'équation MDRD. 10. Administration de vaccins vivants ou vivants atténués au cours des 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude (voir annexe 13.10) 11. Patient présentant des troubles psychiatriques ou toute autre affection susceptible de compromettre sa capacité à coopérer aux procédures de l'étude.
CRITERES DE SORTIE D'ETUDE	Retrait de consentement Décision de l'investigateur Décision du comité de suivi (DSMB)
DUREE DE L'ETUDE	Recrutement : 3 ans. La durée dans l'étude pour l'évaluation du critère de jugement principal pour chaque patient est de 3 mois. La durée maximale dans l'étude est de 6 mois. Suivi : les patients se verront proposer un suivi dans l'observatoire ALL-TARGET.
PROTOCOLE	Protocole : Les patients éligibles pour lesquels une combinaison de traitement ciblés a été recommandée par un des 3 comités nationaux de validation et dont la maladie n'est pas en progression incontrôlée après la pré-phase seront inclus et randomisés 2/1 entre une stratégie basée sur la médecine de précision (bras expérimental) et un traitement standard (bras control). Le bras expérimental comporte 3 possibilités de combinaisons de traitements ciblés basées sur le vénétoclax. Sur la base des données biologiques disponibles, le comité national de validation sélectionnera une option de traitements ciblés parmi les 3 disponibles après une pré-phase de 7 à 14 jours. Le patient sera alors randomisé en fonction du pays ciblé (avec trois strates : les Pays-Bas, l'Espagne et les autres pays). La randomisation sera stratifiée sur l'âge, les combinaisons de traitement ciblés et sur le comité national de validation.

A 3 mois post randomisation, les patients en réponse pourront poursuivre leur combinaison de traitements ciblés pour 3 mois supplémentaires. Les patients en échec sortiront d'étude.

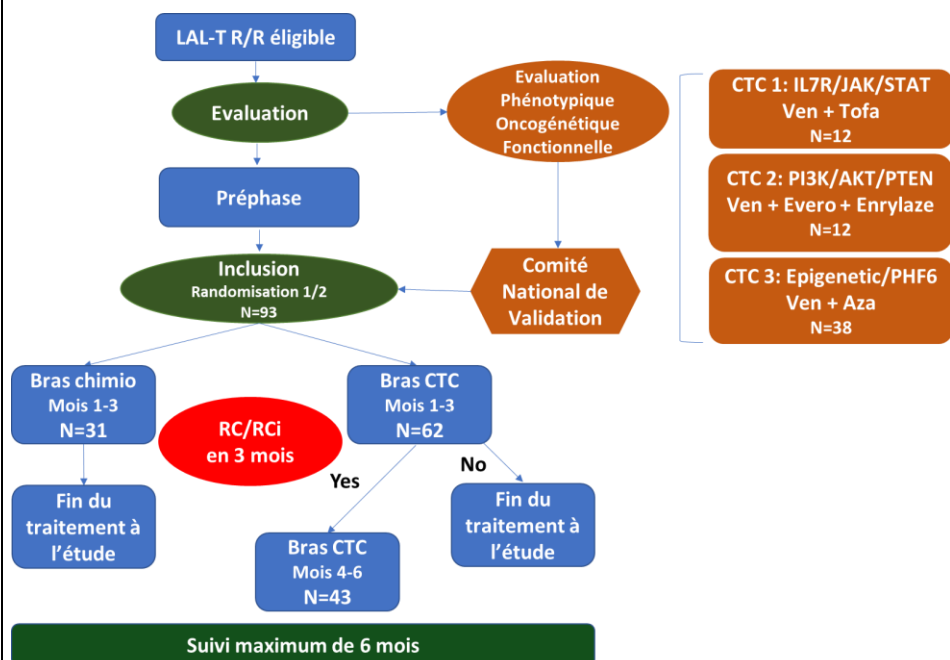
A 6 mois post randomisation, tous les patients sortiront d'étude et seront suivi dans l'observatoire ALL-TARGET après consentement.

En cas d'atteint du SNC, des injections intrathécales de chimiothérapie seront réalisées selon les pratiques de chaque centre.

Schéma de traitement :

Il est prévu d'inclure et de randomiser 93 patients. Soixante-deux patients seront randomisés dans le bras expérimental et 31 dans le bras contrôle. L'estimation de la répartition des patients du bras expérimental au sein des différentes combinaisons de traitements ciblés repose sur la fréquence observée des voies de signalisations qui sont altérées dans les LAL-T sur la base des données actualisées de l'observatoire français ALL-TARGET.

	Total	France	Espagne	Pays-Bas	Rep Tchèque	Pologne	Allemagne
PAR BRAS							
Expérimental	62	28	14	8	3	6	4
Contrôle	31	14	7	4	2	3	2
Patients non randomisés	40	18	9	5	2	4	3
ESTIMATION DU NOMBRE DE PATIENTS	132	60	30	17	6	13	9
TOTAL PAR AN	44	20	10	6	2	4	3



(VCR: vincristine; Dex: dexamethasone; Eve: évérolimus; Ven: vénétoclax; Tofa: tofacitinib; Aza: 5-azacytidine; R/R: rechute/refractaire; ALL-T: Leucémie aigue lymphoblastique T; Chimio: traitement standard; CTC: combinaison de traitements ciblés)

	<u>Combinaisons de traitements ciblés disponibles, CTC (bras expérimental) :</u> La prophylaxie du système nerveux central sera réalisée selon les pratiques de chaque centre. Les détails d'administration de chaque CTC sont décrits dans le protocole. La dose de vénétoclax suivra les recommandations du résumé des caractéristiques du produit en cas de prescription concomitante d'inhibiteurs du CYP3A (cf annexe 13.11). <table><tr><th>CTC</th><th>Voies de signalisation cibles</th><th>Molécules en combinaison</th></tr><tr><td rowspan="2">CTC1</td><td rowspan="2">IL7R-JAK-STAT (IL7RS^{ALT})</td><td>Vénétoclax</td></tr><tr><td>Tofacitinib</td></tr><tr><td rowspan="3">CTC2</td><td rowspan="3">PI3K-AKT-PTEN (PI3KS^{ALT})</td><td>Vénétoclax</td></tr><tr><td>Évérolimus</td></tr><tr><td>Enrylaze</td></tr><tr><td rowspan="2">CTC3</td><td rowspan="2">METHYLATION (PHF6^{ALT})</td><td>Vénétoclax</td></tr><tr><td>5-azacytidine</td></tr></table>	CTC	Voies de signalisation cibles	Molécules en combinaison	CTC1	IL7R-JAK-STAT (IL7RS ^{ALT})	Vénétoclax	Tofacitinib	CTC2	PI3K-AKT-PTEN (PI3KS ^{ALT})	Vénétoclax	Évérolimus	Enrylaze	CTC3	METHYLATION (PHF6 ^{ALT})	Vénétoclax	5-azacytidine
CTC	Voies de signalisation cibles	Molécules en combinaison															
CTC1	IL7R-JAK-STAT (IL7RS ^{ALT})	Vénétoclax															
		Tofacitinib															
CTC2	PI3K-AKT-PTEN (PI3KS ^{ALT})	Vénétoclax															
		Évérolimus															
		Enrylaze															
CTC3	METHYLATION (PHF6 ^{ALT})	Vénétoclax															
		5-azacytidine															
	<u>Options pour la chimiothérapie standard (bras contrôle):</u> Prophylaxie du SNC selon les pratiques de chaque centre. La chimiothérapie conventionnelle est au choix de l'investigateur à l'exception des molécules suivantes : • Anticorps anti-CD38 (non enregistrés ou autorisés dans l'indication) • Anticorps anti-CD33 (non enregistrés ou autorisés dans l'indication) • Vénétoclax (non enregistré ou autorisé dans l'indication) • Traitements basés sur des thérapies ciblées (non enregistrées ou autorisées dans l'indication) • Soins de support exclusifs (critère d'exclusion) Les protocoles de chimiothérapie proposés sont : • Méthotrexate à forte dose • Protocoles basés sur la Cytarabine à forte dose • Protocoles basés sur la Nélarabine • Protocoles basés sur la Clofarabine • Chimiothérapies de faible intensité (ex: comprenant de la Vincristine, de la Dexamethasone, du Cyclophosphamide, 6MP/6TG ...) Cf annexe 13.8																

NOMBRE DE CENTRES	Institution	Pays	Nombre de patients
	French Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia	France Groupe GRAALL 46 sites	60
	PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología)	Spain Groupe PETHEMA 15 sites	30
	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland	The Netherlands Groupe HOVON 4 sites	17
	Institute of Hematology and Blood Transfusion, PRAGUE and University Hospital BRNO	Republique Tchèque Groupe CELL 2 sites	6
	JOHANN WOLFGANG GOETHE UNIVERSITÄT FRANKFURT AM MAIN	Germany Groupe GMALL 1 site	9
	Polish Adult Leukemia Group	Poland Groupe PALG 4 sites	13
STATISTIQUES	Justification du nombre de patients. Un échantillon de 62 patients dans le bras expérimental et de 31 patients dans le bras contrôle est nécessaire pour mettre en évidence une différence entre les 2 groupes (traitement ciblé versus traitement standard) de l'incidence cumulée de la RC + RCi avec une puissance de 80% (la proportion dans le groupe expérimental est estimée à 0,4 sous l'hypothèse nulle et à 0,7 selon l'hypothèse alternative alors que cette proportion dans le groupe contrôle est de 0,4). Le test statistique utilisé sera le "two-sided Z-Test with unpooled variance", avec un niveau de signification fixé à 0,05. Le nombre total de patients devant être évalués est de 132 de sorte à garantir la randomisation de 93 patients (70%).		
EVALUATION DE LA REPONSE (pour tous les bras)	La rémission complète composite (RCc) sera évaluée durant les 3 premiers mois suivant la randomisation. Les patients n'ayant pas obtenu ce niveau de réponse (RCc) seront considérés comme en échec du traitement reçu.		

SUIVI DES PATIENTS

Ces évaluations seront mises en œuvre pour tous les patients inclus et randomisés dans l'étude ALL-TARGET.

All-TARGET: Calendrier des visites

	Phase de qualification	Inclusion / Randomisation (M0)	M1	M2	M3	M4 ⁷	M5 ⁷	M6 ⁷	Fin de Traitement ⁸	Fin d'étude ⁹
<u>Signature du consentement</u>	X	X								
Décision du Comité national de validation		X								
<u>Antécédents médicaux</u>	X									
<u>Statut du patient</u>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<u>Examen physique¹</u>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<u>Examens biologiques²</u>	X		X	X	X	X	X	X	X	X
<u>Test de grossesse</u>	X				X			X		X
<u>Myelogramme pour évaluation de la maladie résiduelle (locale)</u>	X ³		X ⁵	X ⁵	X			X		
<u>Caractérisation biologique⁴</u>	X Disponible	<u>Validé</u>								X ⁶
<u>Qualité de vie</u>		X	X	X	X					

¹ Examen physique, y compris poids, signes vitaux, examen cardiopulmonaire, évaluation détaillée des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate, ECOG

² Standard laboratory assessments based on each center procedures including standard hematology (hemoglobin, hematocrit, RBC count, WBC count, differential leukocytes count, platelets count) and blood chemistry (total bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase, serum creatinine, urea, sodium, potassium, LDH, phosphatémie, acide urique).

³ Uniquement si l'évaluation précédente a été effectuée il y a plus de 15 jours.

⁴ Echantillons de moelle (≥2 EDTA tubes ≥1ml) et/ou échantillons de sang (≥4 EDTA tubes >5ml) seront envoyés au laboratoire central ALL-TARGET

⁵ Si cela est cliniquement indiqué pour évaluer la réponse ou la progression

⁶ En cas de rechute

⁷ En cas de poursuite du traitement pour le groupe OTC

⁸ Cette visite doit être réalisée si un patient et / ou l'investigateur refuse ou modifie la stratégie de traitement allouée avant le mois 3

⁹ Cette visite doit être réalisée 30 jours (+7) après la prise de la dernière dose de traitement