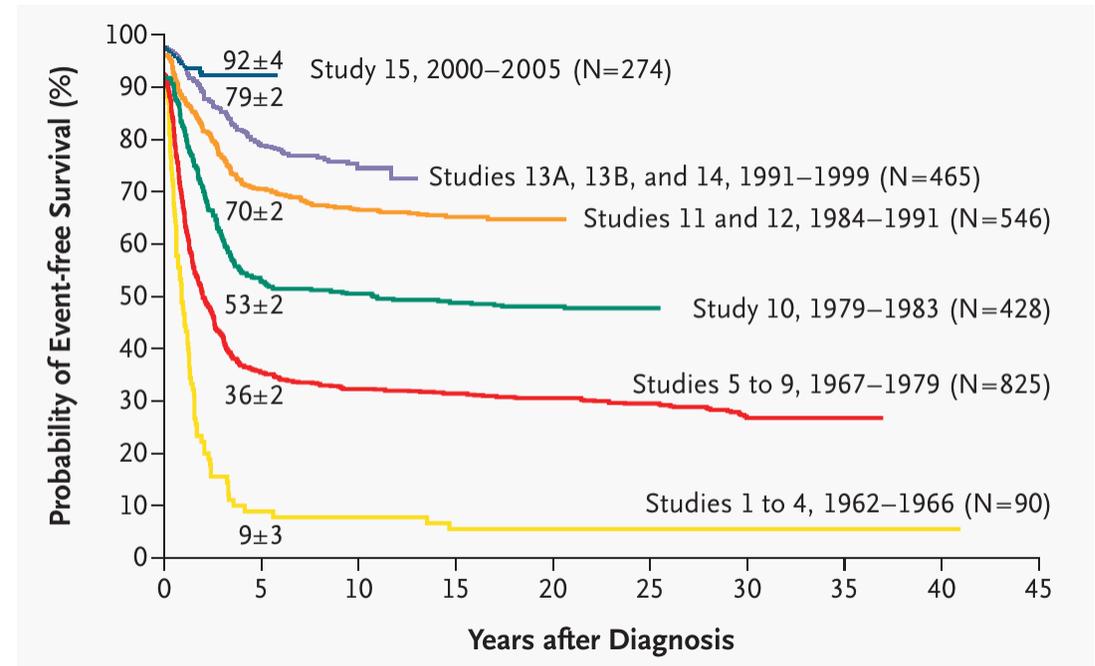
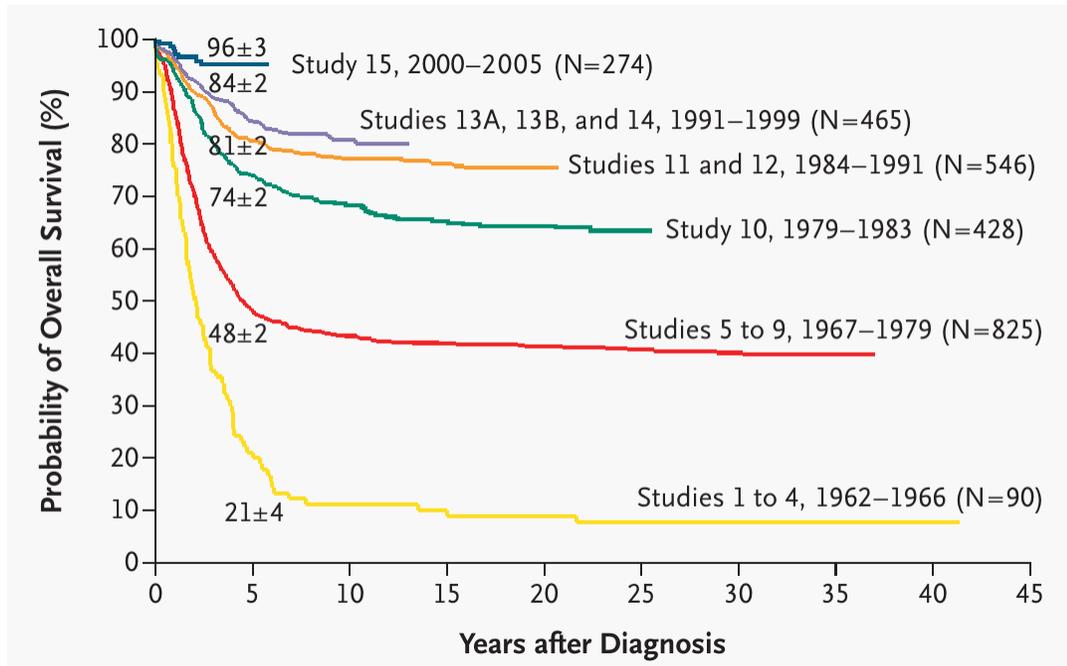


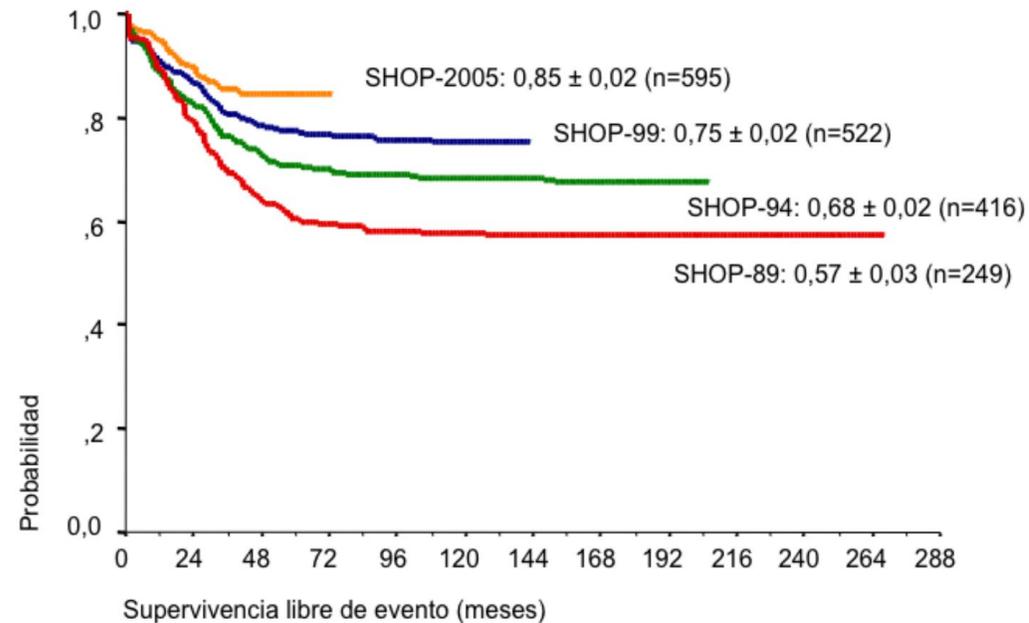
Protocolos LLA: Skyline (situación actual y nuevos horizontes)



LLA pediátrica. Tratamiento: principal factor pronóstico.



LLA pediátrica. Tratamiento: principal factor pronóstico.

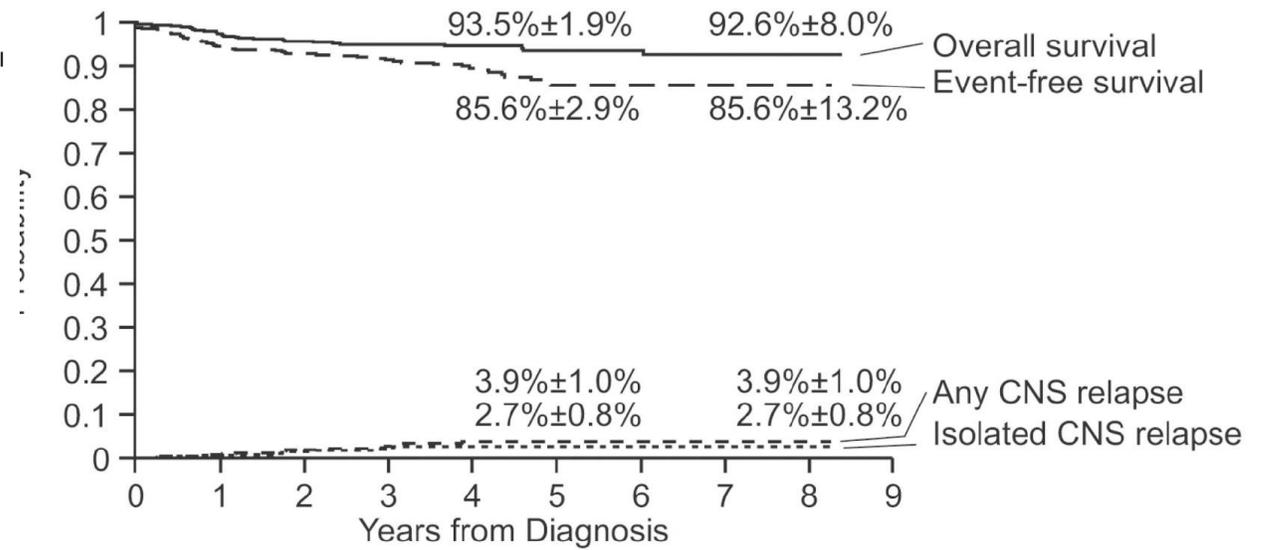
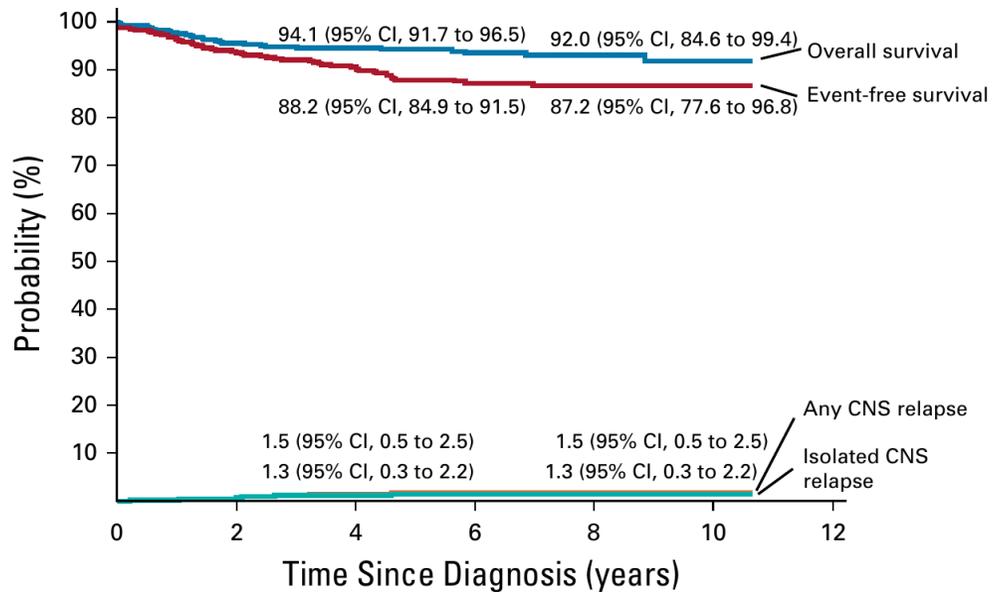


Rives S, Dapena JL, Lassaletta A, Díaz de Heredia, Badell I. **SLE en los diferentes Protocolos del grupo SHOP** (datos no publicados). Gráfica incluida en la edición de la Guía de Recomendación Terapéutica SEHOP/PETHEMA LLA 2013.

Se ha llegado al techo de intensificación con quimioterapia

- La mortalidad por toxicidad ya se acerca a la de recaída.
- La morbilidad ha aumentado (toxicidad aguda y a largo plazo).
- Los últimos protocolos en distintos grupos cooperativos, globalmente no mejoran el pronóstico. Más intensidad no se asocia a mejor supervivencia y sí a mayor toxicidad

Total XVI vs Total XV no mejora la SG ni EFS



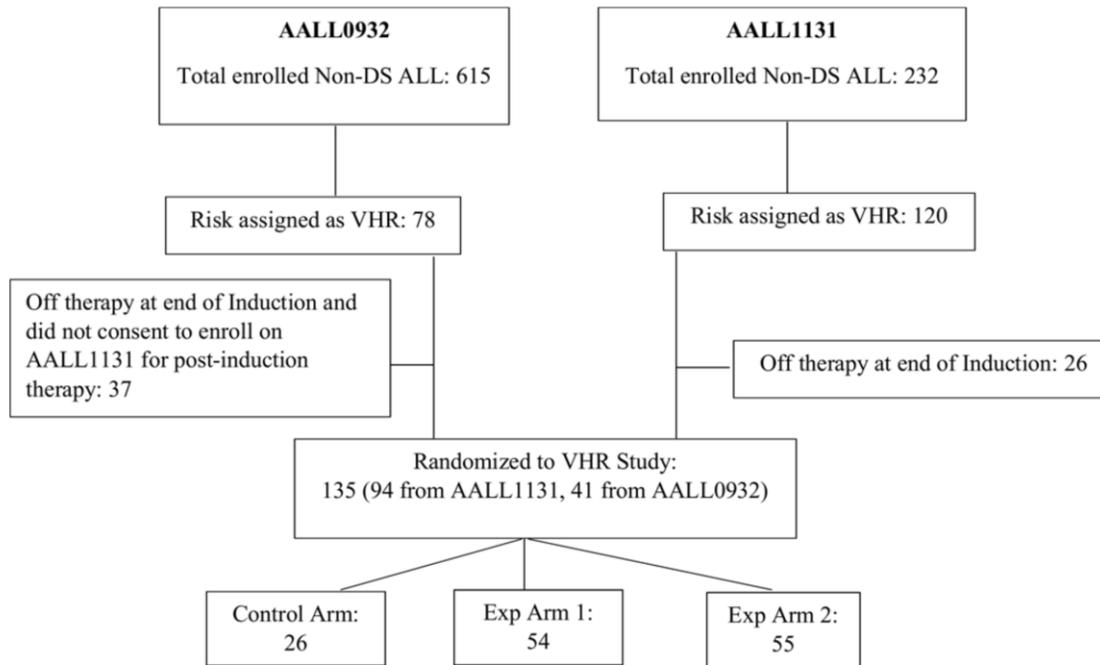
Jeha S et al. **Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16.** J Clin Oncol 2019 Dec 10;37(35):3377-3391

Pui CH et al. **Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation.** N Engl J Med. 2009 June 25; 360(26): 2730–2741

¿Hacia dónde debemos ir en el tratamiento de la LLA?

- Seguir mejorando estratificación subgrupos de riesgo (biológica y respuesta al tratamiento).
- Seguir mejorando la forma de administrar quimioterapia convencional.
- Necesidad de reducir la intensidad de quimioterapia en subgrupos de riesgo bajo.
- Incorporar nuevas terapias en primera línea: terapias dirigidas moleculares e inmunológicas.

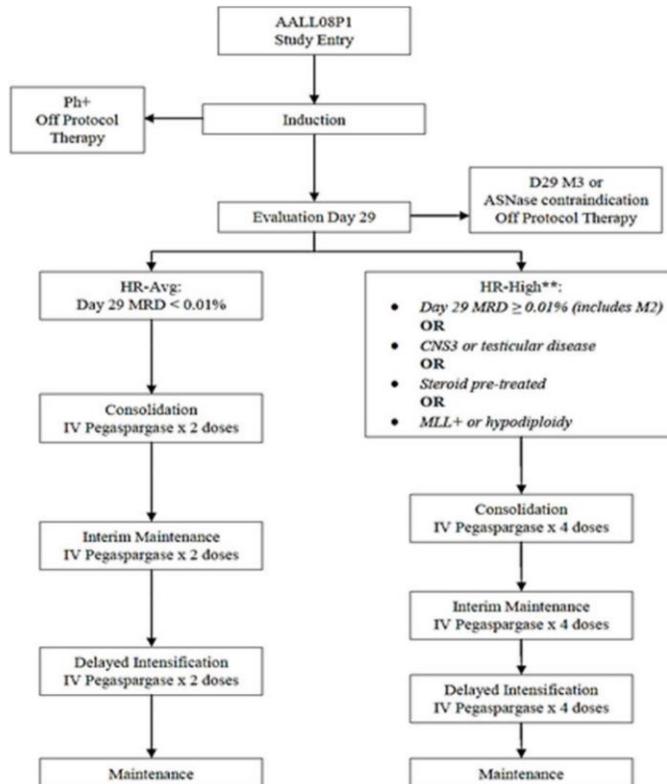
La intensificación de pacientes de alto riesgo: demasiado TÓXICA



Targeted Toxicity	Control Arm (N=25)	Experimental Arm 1 (N=51)	Experimental Arm 2 (N=52)	p-value
Infection Grade (Gr) 4-5	1 Gr 4	1 Gr 4	12 Gr 4 (11), Gr 5 (1)	0.0013
ALT,AST ,Bilirubin* Gr 3-4	2	1	1	0.3205
Amylase/Lipase* Gr 4	0	1	4	0.2687
Pancreatitis Gr 3-4	0	0	6	0.0142
Capillary Leak Syndrome Gr 3-4	0	0	0	—
Acute Kidney Injury Gr 3-4	0	0	1	1.0000

Salzer WL et al. **Toxicity associated with intensive postinduction therapy incorporating clofarabine in the very high-risk stratum of patients with newly diagnosed high-risk B-lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group study AALL1131.** Cancer 2018 Mar 15;124(6):1150-1159

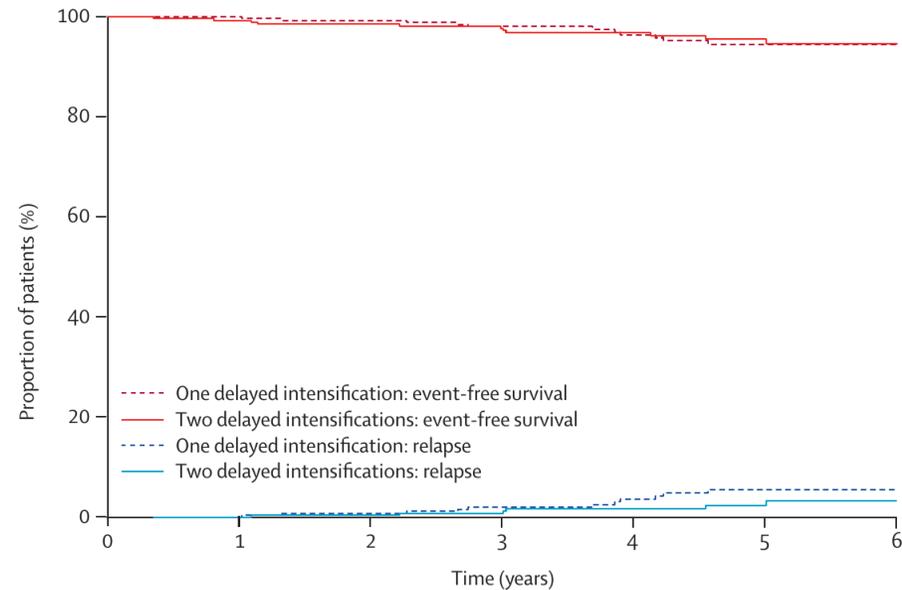
La intensificación de pacientes de alto riesgo: demasiado TÓXICA



- Intensificación asparaginasa (8 PEG-ASP) no fue posible ni seguro

Rodríguez V et al. **A Pilot Study of Intensified PEG-Asparaginase in High-risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study AALL08P1.** J Pediatr Hematol Oncol 2016 Aug;38(6):409-17

La DESintensificación en bajo riesgo: generalmente es posible...



	0	1	2	3	4	5	6
Number at risk							
One delayed intensification	260	260	257	224	167	107	68
Two delayed intensifications	261	259	256	226	163	111	63

Vora A et al. **Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* 2013 Mar;14(3):199-209

La DESintensificación en bajo riesgo: generalmente es posible...

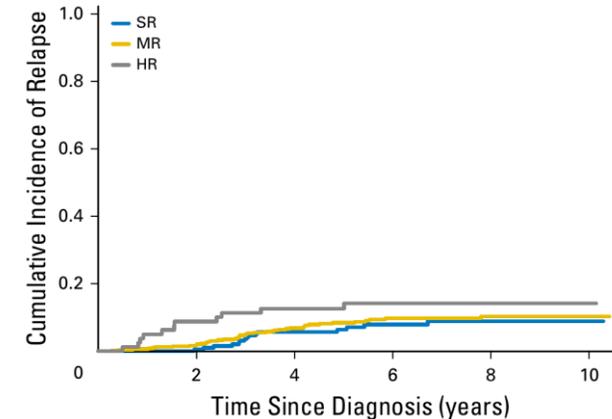
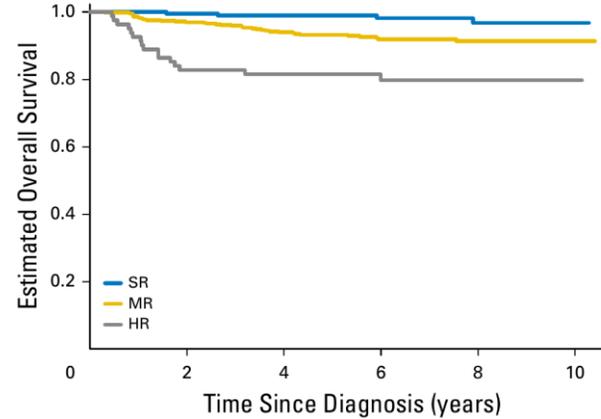
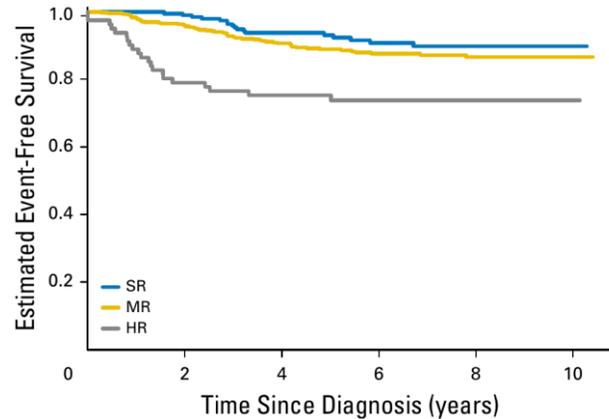


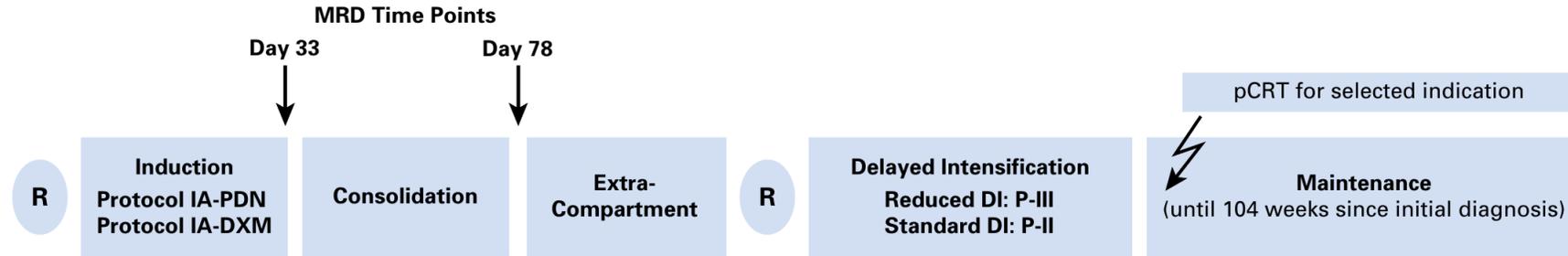
Table 3. Outcomes of Consecutive Dutch Childhood Oncology Group Protocols ALL7 (1988 to 1991), ALL8 (1991 to 1997), ALL9 (1997 to 2004), and ALL10 (2004 to 2012)

Outcome	ALL7	ALL8	ALL9	ALL10	P
No.	208	420	767	684	
5-year EFS % (SE)	66.1 (3.3)	75.4 (2.1)	83.3 (1.3)	88.7 (1.2)	ALL10 v ALL8: < .001 ALL10 v ALL9: = .001
5-year OS % (SE)	80.1 (2.8)	85.4 (1.7)	88.3 (1.2)	93.9 (0.9)	ALL10 v ALL8: < .001 ALL10 v ALL9: = .002
5-year CIR % (SE)	29.9 (3.2)	22.4 (2.0)	13.1 (1.2)	8.0 (1.1)	ALL10 v ALL8: < .001 ALL10 v ALL9: = .008

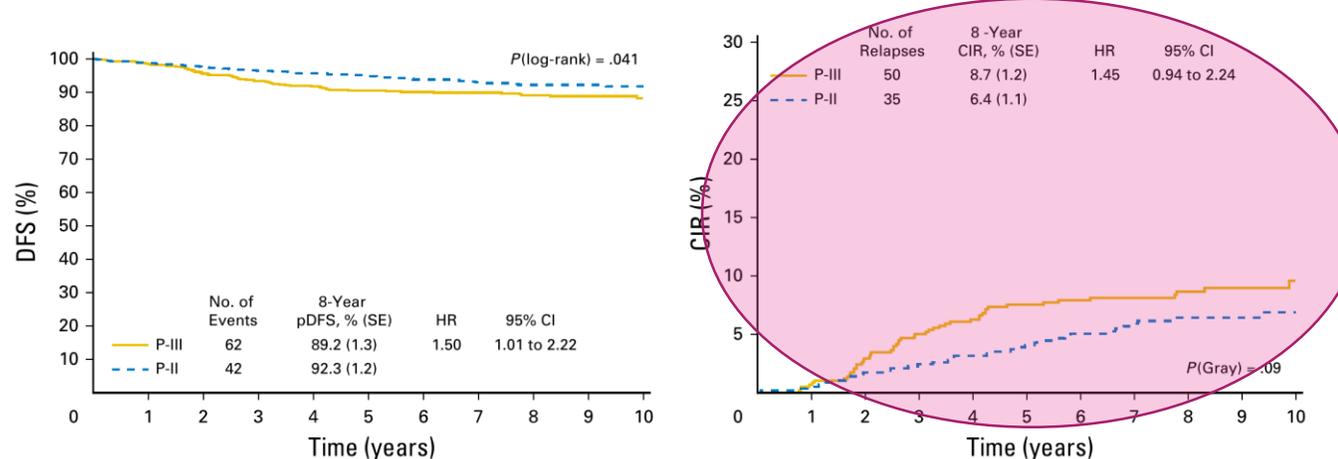
Abbreviations: CIR, cumulative incidence of relapse; EFS, event-free survival; OS, overall survival.

Pieters R et al. **Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring: Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group.** J Clin Oncol 2016 Aug 1;34(22):2591-601

La DESintensificación en bajo riesgo: generalmente es posible.....pero PRECAUCIÓN



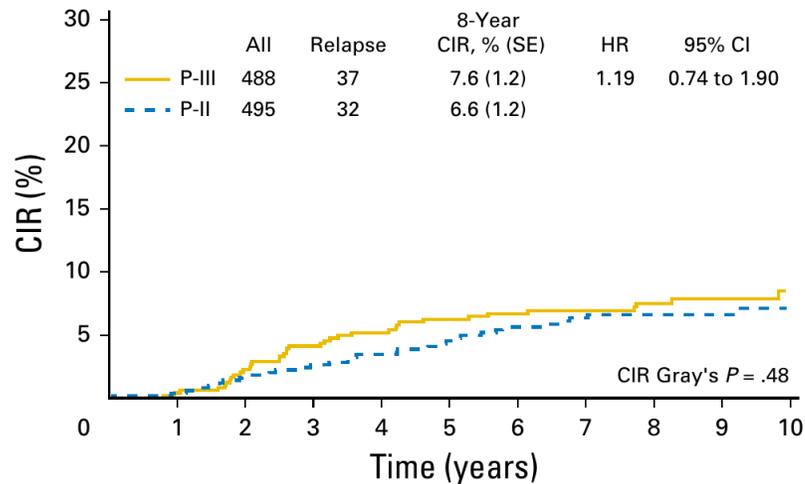
Protocolo II vs Protocolo III (reducción 50% VCR, DNR, CFM y 33% dexametasona en pacientes ERM negativa)



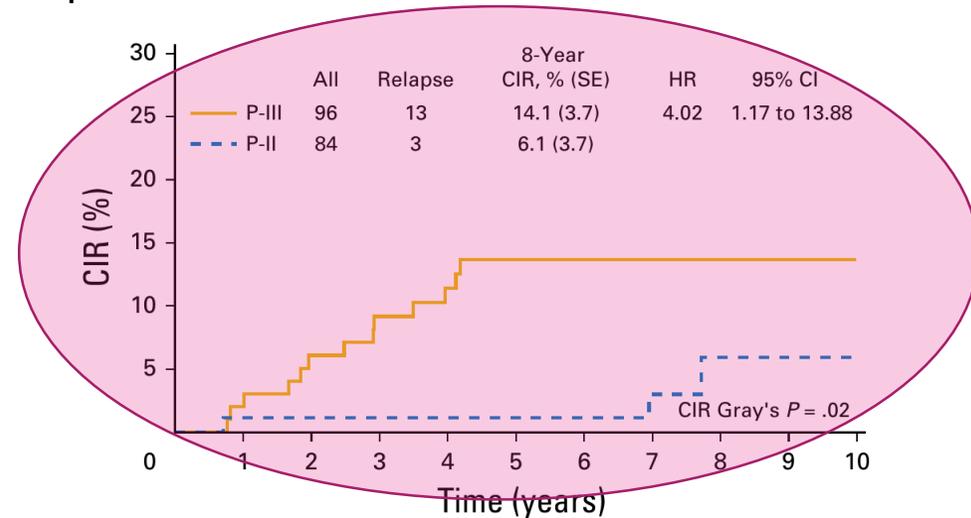
Schrappé M et al. **Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000).** J Clin Oncol 2018 Jan 20;36(3):244-253

DESintensificar puede ser factible mejorando los grupos de riesgo

No diferencias en los buenos respondedores <10 años



Sí aumenta las recaídas diferencias en los buenos respondedores >10 años



Schrappé M et al. **Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000).** J Clin Oncol 2018 Jan 20;36(3):244-253

¿Cómo mejorar la estratificación?

- Necesidad de aumentar el número de pacientes para hallar diferencias en pequeños subgrupos.
- Bajo riesgo: definir quiénes se curan con menos.
- Alto riesgo: reducir el número de pacientes tratados con protocolos de intensidad muy alta (bloques AR, TPH...) a 3-5%, para identificar quiénes no necesitan tanta intensidad.

¿Cómo mejorar?

LLA - Bajo riesgo

- Seguir desintensificando (subgrupos)
- Sustituir algunos elementos de la quimioterapia por nuevas terapias

LLA - Riesgo intermedio y Alto riesgo

- Añadir a la quimioterapia nuevas terapias

LLA - Muy alto riesgo

- Trasplante / posible papel del CAR-T

*Seguir refinando la estratificación en grupos de riesgo

¿En qué consisten los nuevos protocolos de tratamiento de los principales grupos cooperativos y/o instituciones?



nuevo protocolo integrado por
UKALL, DCOG, COALL, NOPHO, BSPHO, SHOP, PHOAI, SFCE

R.Unido, Holanda, parte de Alemania, Países Escandinavos,
Bélgica, Portugal, Irlanda, Francia

¿España?

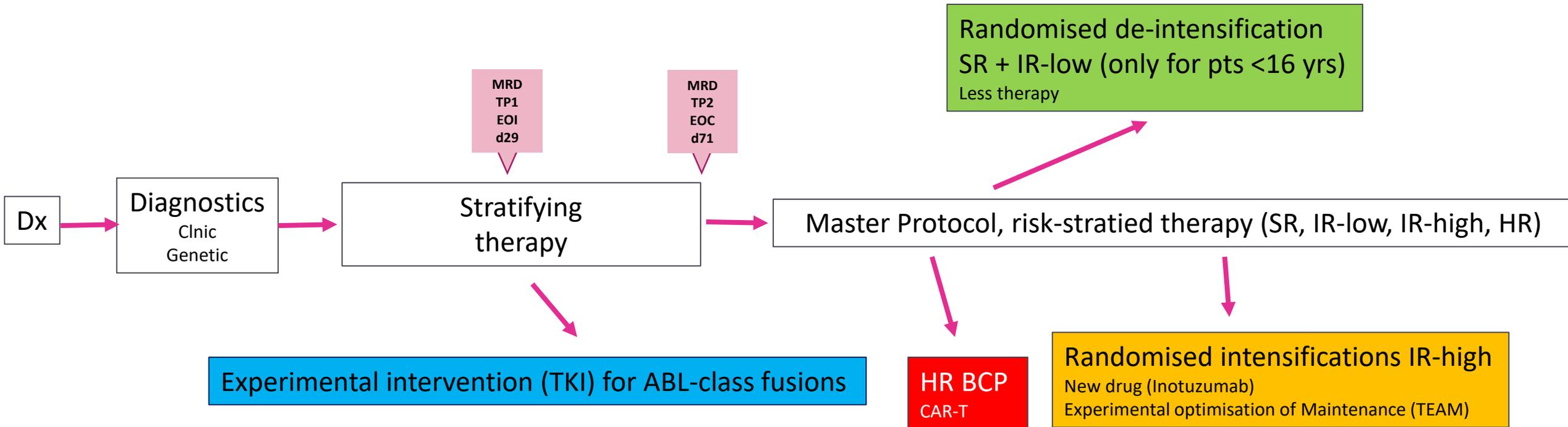
ALL together: objetivos

- Agruparse y poder responder preguntas en subgrupos cada vez menores
- Establecer un nuevo esqueleto que será el estándar
- Aleatorizaciones que incorporan elementos convencionales y nuevas terapias
- Plataforma para investigación, nuevas terapias y facilitar investigación traslacional

“PROTOCOLO” ALL-TOGETHER

- Ensayo clínico: fase III
- Randomizaciones (intensificar y deintensificar el tratamiento)
- Criterios de estratificación:
 - Clínicos
 - Biológicos:
 - Al diagnóstico (genéticos)
 - MRD
- Seguimiento de MRD en paralelo por FCM-bulk lysis y PCR clono específica IG/TR:
 - MRD centralizada en Laboratorios de referencia acreditados
- Tiempos de respuesta estrictos
- Reporte en CASTOR (centros clínicos / Genetics Lab / Flow-MRD lab / Mol MRD lab)
- Controles de calidad

Design – “master protocol” with intervention modules



ALL together:

Molecularly and Immunologically Targeted Therapy in pB ALL

Risk group	DFS 5 years	Therapeutic question
VLR	>95%	Standard chemotherapy RANDOMIZED DE-ESCALATION →Less (or no) anthracyclines →No pulses
IR-low	94%	
IR-high	82%	Inotuzumab
VHR	<50%*	CAR-T 1st line (instead of transplant)
ABL1 fusions	49%**	Imatinib since day +15 induction

CAR-T 1st line: clinical trial CASSIOPEIA (COG AALL1721 + ALL-TOGETHER VHR + SEHOP-PETHEMA 2013 VHR)+ other
Tisagenlecleucel patients NCI-HR (age ≥ 10 yr and/or leukocytes $>50 \times 10^9/L$ & MRD end of consolidation $>0,01\%$)

*Borowitz MJ et al. Blood, 2015. **Cario G et al. Haematologica 2019,