

EVALUACIÓN, IMPLEMENTACIÓN Y DESARROLLO DE UN NUEVO ENSAYO CLÍNICO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE UNA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN ESPAÑA.

Coordinadores del grupo de leucemias de la SEHOP: Susana Rives y José Luis Dapena

Investivador/es principal/es: Susana Rives y José Luis Dapena.

Las leucemias son las neoplasias más frecuentes en la población pediátrica y suponen un tercio de los casos de cáncer infantil. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 80% de los casos. Según datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), se esperan aproximadamente unos 250 nuevos casos de LLA cada año entre la población de 0 a 14 años. En la adolescencia, la LLA representa menos del 20% de los casos de cáncer y su incidencia se sitúa en torno a dos nuevos casos anuales por cada 100.000 individuos.

En los últimos años, la supervivencia global (SG) a los 5 años de los niños y adolescentes con LLA se sitúa cercana al 90%, en la mayor parte de protocolos cooperativos internacionales, con tratamientos adaptados según factores de riesgo definidos y de respuesta temprana al tratamiento. Sin embargo, alrededor de un 20% de los niños con LLA presentará una recaída, siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en niños.

Un mejor conocimiento de la biología de la LLA nos ayudará a la definición de nuevos subgrupos, factores pronósticos y la búsqueda de dianas terapéuticas que nos permitan el desarrollo de estrategias de tratamiento dirigido o de modulación de la respuesta inmunológica. En este sentido, destaca el desarrollo de estrategias de inmunoterapia por anticuerpos en la LLA B precursora y, sobre todo, los alentadores resultados con el uso de inmunoterapia con linfocitos T CAR.

Las recomendaciones terapéuticas actuales (*Guía de Recomendación Terapéutica SEHOP/PETHEMA LLA 2013, para pacientes de nuevo diagnóstico*), elaboradas por miembros de los grupos SEHOP y PETHEMA para tratar de forma homogénea a los pacientes pediátricos afectados de LLA en nuestro país, son fruto de unos antecedentes de trabajo de ambos grupos, y su incorporación en el *International BFM Study Group* (I-BFM).

Todos los avances en el tratamiento de la LLA en niños y adolescentes han sido posibles gracias a la colaboración internacional. Los grupos son cada vez más grandes y pueden incluir mayor número de pacientes para poder llevar a cabo nuevos protocolos que nos respondan las nuevas inquietudes del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, que en los últimos sesenta años ha visto incrementada su supervivencia de 0% a más del 85% de los pacientes.

En Norteamérica, el *Children's Oncology Group* (COG) continúa incluyendo miles de pacientes en sus protocolos y la tendencia es que cada vez sean más internacionales.

El *I-BFM* se hace cada vez más numeroso y amplía los países que utilizan sus protocolos. Recientemente, se ha creado un grupo (*ALLTogether Consortium*) que incluye distintos países de Europa con la idea de incluir más pacientes en un protocolo que también incluye la posibilidad de CART en el tratamiento en primera línea de los pacientes de altísimo riesgo.

El *ALLTogether Consortium* está constituido, actualmente, por los siguientes grupos cooperativos internacionales: UKALL (Reino Unido), DCOG (Holanda), COALL (parte de

Alemania), NOPHO (Países Escandinavos), BSPHO (Bélgica), SHOP (Portugal), PHOAI (Irlanda), SFCE (Francia), con aproximadamente unos 1500 pacientes/año. **Figura 1.**

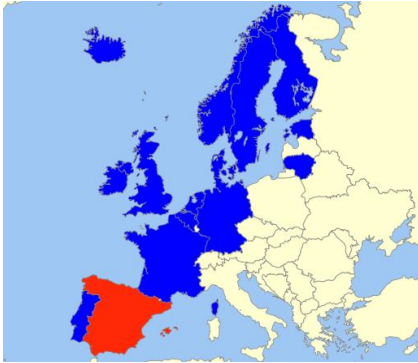


Figura 1. Grupos cooperativos que integran “ALL-Together Consortium” (en azul)

El grupo de trabajo sobre leucemia, de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), ha recibido una invitación formal para poder participar en el nuevo Ensayo Clínico (EC) desarrollado por esta plataforma:

Ensayo clínico (EC):

“ALLTogether1– A Treatment study protocol of the ALLTogether Consortium for children and young adults (1-45 years of age) with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (ALL)”.
EUDRACT number: 2018-0011795-38

JUSTIFICACIÓN SOBRE NUESTRA PARTICIPACIÓN DENTRO DE ESTE ENSAYO CLÍNICO

➔ 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

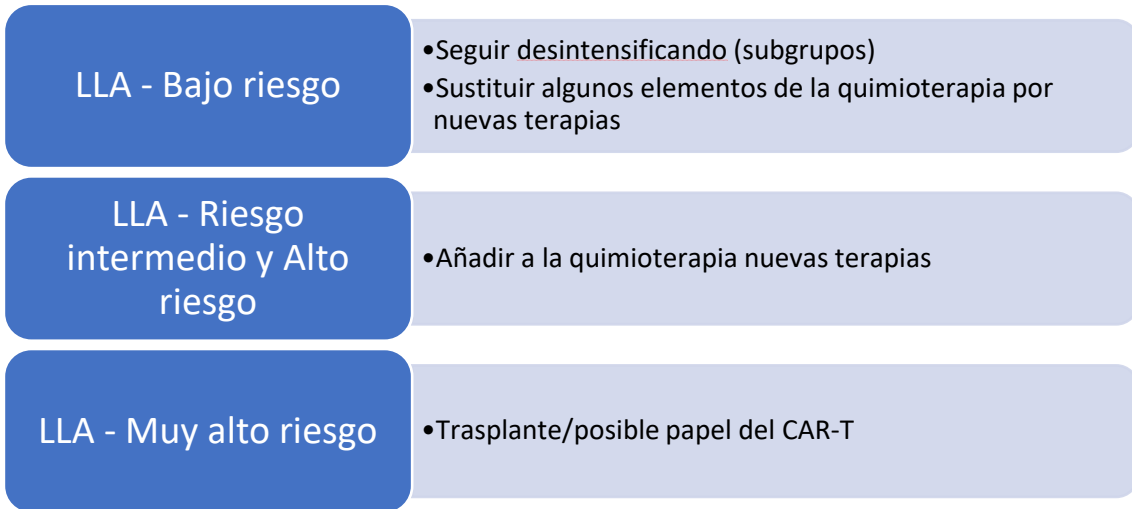
➔ ¿Hacia dónde debemos ir en el tratamiento de la LLA?

- 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.

➔ ¿Cómo mejorar la estratificación?

- Necesidad de aumentar el número de pacientes para hallar diferencias en pequeños subgrupos → PARTICIPAR EN GRUPOS MÁS AMPLIOS.
- Bajo riesgo: definir quiénes se curan con menos TRATAMIENTO.
- 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 de tratamiento.

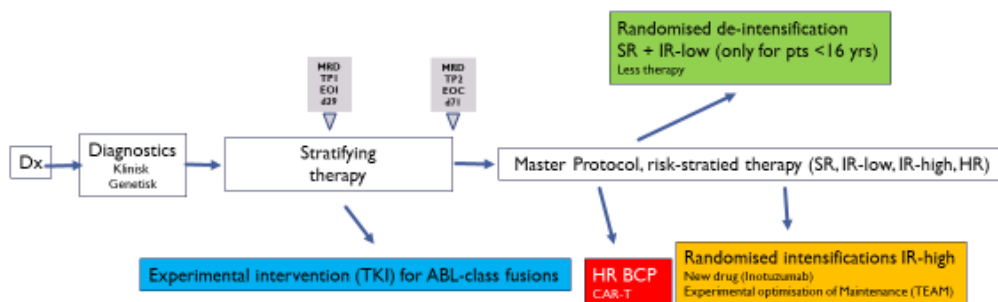
→ ¿Cómo mejorar?



Los **objetivos** del ensayo clínico del *ALL Together Consortium* son:

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

PROTOCOLO ALL-TOGETHER OVERVIEW



Se trata de un ensayo clínico fase III, con randomizaciones (intensificar y desintensificar el tratamiento), y unos criterios de estratificación clínicos y biológicos al diagnóstico (genéticos), y también según MRD. El seguimiento de la MRD se realizará en paralelo por FCM-bulk lysis y PCR clonospecifica IG/TR, **centralizada** en laboratorios de referencia acreditados (por el “ALL Together Consortium” y con normativa *ISO 15189* en vigor), con unos tiempos de respuesta, y reporte de la información a la base de datos CASTOR absolutamente estrictos.

¿Cuál es la estrategia del ALL-Together?

- **Desintensificar el tratamiento (aleatorizado):**
 - riesgo bajo/riesgo intermedio-bajo: sin antraciclínicos/menos antraciclínicos.
 - suprimir “pulsos” vincristina y corticoides en el mantenimiento.
- **Mejorar la forma de administración de citostáticos convencionales:**
 - medición actividad asparraginas (TDM)
 - aleatorización: intensificar con tiopurina en mantenimiento (TEAM).
- **Inmunoterapia en primera línea:**
 - Inotuzumab riesgo intermedio-alto (IR-high)
 - Blinatumomab en pacientes con síndrome de Down.
 - CAR-T en pacientes de riesgo muy alto (Blinatumomab si no existe opción de CAR-T).

Nuestro objetivo es implementar este ensayo clínico (EC) en todos los centros estatales que registran pacientes (aproximadamente, 42 centros ->) para facilitar el acceso de todos los pacientes pediátricos afectados de una leucemia linfoblástica aguda.

Desde el Grupo de Leucemias de la SEHOP se ha remitido una encuesta a todos los centros, para identificar y poder evaluar las necesidades particulares en cada centro hospitalario. En este momento, se está procediendo a este análisis.

Hemos establecido un CRONOGRAMA, a desarrollar en los próximos meses:

- ➔ **PRIMERA FASE: Planificación:** presupuesto y logística. 1º semestre 2020.
- ➔ **SEGUNDA FASE: Preparación:** 2º semestre 2020/1º semestre 2021.
 - *laboratorios:* formación del personal, adquisición de reactivos y puesta a punto, entrenamiento en subtipos de pacientes, controles de calidad, solicitudes miembros MRD...
 - *documentación:* comité de ética, seguros, documentación, apertura de los centros hospitalarios (piloto e incorporación paulatina de nuevos centros) ...
- ➔ **TERCERA FASE: Implementación:** 2º semestre 2021 – e incorporación paulatina.
 - Estudio piloto: en los 5-10 centros que más pacientes reclutan/año.
 - Incorporación paulatina, en función de la implementación del piloto.

En relación al primer punto, hemos identificado diferentes puntos, donde se hace necesario la búsqueda de recursos, para poder implementar este ensayo clínico (EC):

- La necesidad de un **Project manager** asociado a este EC: figura necesaria que garantice la correcta implementación, desarrollo, funcionamiento, y transmisión de la información correcta al ALLTogetherConsortium (data manager clínico/biológico).
- La **gestión administrativa**, para la apertura del EC en los diferentes centros hospitalarios (comité de ética, AEMPs, seguros, visita de inicio, monitorización), realizada a través de la empresa que participa junto a la Plataforma ECLIM-SEHOP, en la apertura de los diferentes ensayos clínicos en los que participa nuestra sociedad científica.
- Desde el punto de vista de **laboratorio**: numerosas son las necesidades, dado que se precisa la centralización de la enfermedad residual medible (MRD) en laboratorios de referencia (3-4 centros hospitalarios), mediante estudio de PCR clonospecifica (personal, fungible, mayor número de muestras, servicios de mensajería...). Otros estudios, como la CNA, requerirán de un esfuerzo por parte de los servicios de laboratorio, al no estar incluidos en el momento actual dentro de la práctica asistencial habitual, y estar financiados a través de fondos de investigación.
- Monitorización de la actividad asparaginasa, técnica necesaria y no asistencial en la mayoría de los centros hospitalarios de nuestro País.

PRESUPUESTO

CLÍNICA

- Ensayo clínico, monitorización, seguros...

LABORATORIO: DIAGNÓSTICO

- Cariotipo
- FISH (*MLL*, *ETV6-RUNX1*, *TCF3*, Clase *ABL*)
- RT-PCR genes fusión
- CNA (MLPA vs SNPα)
- FCM – Dx: Panel A2G / EuroFlow
- Molecular MRD – Identificación de targets IG/TCR

LABORATORIO: CONTROLES DE CALIDAD

- Genética
- FCM – MRD
- Molecular MRD

DATA MANAGER

- Datos clínicos
- Datos biológicos?

LABORATORIO: MRD

- FCM – MRD (Bulk lysis)
- Molecular MRD – seguimiento targets IG/TCR

LABORATORIO: ACREDITACIÓN ISO

- Genética
- FCM – MRD
- Molecular MRD

MENSAJERÍA