

Inclusions et e-CRF

Accès : <http://study.lysarc.info>

A faire par le centre avant l'inclusion d'un patient

1. Email au LYSARC prévenant qu'un patient est identifié
2. Création du patient dans l'e-CRF via CSOnline (<http://study.lysarc.info>) et compléter les données de Baseline demandées (cf « BIBLOS Fiche aide inclusion »)
3. Faxer le document « BIBLOS Document fax inclusion » complété avec le CR anapath au LYSARC: +33 (0) 4.72.66.38.57
4. Demander l'inclusion sur CSOnline (p21 de l'e-CRF), qui sera validée ou non par le chef de projet LYSARC
5. Le centre reçoit notification d'inclusion ou de non inclusion : **le patient ne sera considéré comme inclus dans l'essai qu'à partir de la réception de la notification d'inclusion.** Celle-ci sera transmise à la pharmacie du centre.

Pharmacovigilance : AE / AESI / SAE

Se référer à la section 12 du protocole

A ENVOYER AU DEPARTEMENT DE PHARMACOVIGILANCE DU LYSARC
DANS LES 24H SUIVANT LA PRISE DE CONNAISSANCE DE L'EVENEMENT
Fax : +33 (0) 3 59 11 01 86 ou Email : pharmacovigilance@lysarc.org



SAE form spécifique pour l'étude BIBLOS

AESI form spécifique pour l'étude BIBLOS
accompagné de la page d'AE du CRF correspondant à l'AESI

Si l'AESI répond à un critère de gravité, seul l'envoi du formulaire de la SAE est nécessaire



AE (selon CTCAE V4) si :

- > toxicités de grade ≥ 3
- > toxicités rénales, neuropathiques, cardiaques et hémorragiques de grade ≥ 2
- > toxicités hémorragiques intracrâniennes de grade ≥ 1

AE à déclarer comme AESI si :

- > **Hémorragie majeure :** événement hémorragique de grade ≥ 3 ou qui aboutit à l'un des événements suivants : hémorragie intracraurale causant une perte de vision, transfusion ≥ 2 CGR ou montant équivalent de sang total, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation.
- > **Hémorragie intracrânienne :** toute hémorragie intracrânienne de grade ≥ 1 comprenant hématome ou hémorragie sous-durale, épidurale ou intracérébrale et tout événement indésirable ophtalmologique de grade ≥ 2 qui nécessite un examen plus approfondi.

Règles de déclaration AE/SAE :

- > Signes, symptômes et manifestations cliniques résultant du lymphome ou de la progression du lymphome ne doivent pas être reportés en AE, SAE
- > Pas de report d'AE pour les alopecies
- > Seules les valeurs anormales de laboratoire cliniquement significatives ou qui nécessitent une prise en charge active (arrêt du traitement, suivi + fréquent, autres investigations, etc...) seront reportées comme AEs

Adaptation de doses et décalage de cycles

Se référer à la section 9.4 du protocole

- ✓ **En cas de toxicités de grade ≥ 3 reliées*** au traitement ibrutinib, toxicité hémorragique de grade ≥ 2 ou de toxicité hémorragique intracrânienne de grade ≥ 1 reliée,** l'ibrutinib peut être **interrompu jusqu'à 2 semaines** et avec un maximum de 2 semaines de retard du cycle suivant:
 - ⇒ **Si retour grade 0 ou grade baseline:** reprendre l'ibrutinib à la **dose inférieure** pour le cycle suivant
 - ⇒ **Si pas de résolution grade 0 ou grade baseline** dans les 2 semaines suivant l'arrêt de l'ibrutinib: **arrêt définitif** de l'ibrutinib (*sauf en cas de bénéfice clinique avec accord du promoteur*)
- *Valable pour les toxicités hématologiques et non hématologiques
- **A l'exception des alopecies, diarrhées et/ou nausées/vomissements <7j + traitement standard correcteur; + fatigue/asthénie < 7j

- ✓ **En cas de toxicités de grade < 3 reliées au traitement ibrutinib mais avec aggravation par rapport à la baseline,** l'ibrutinib peut être **interrompu jusqu'à 2 semaines** et avec un maximum de 2 semaines de retard du cycle suivant et repris à la **même dose** au cycle suivant

Pour la **chimiothérapie**, les modifications de dose (réduction de la dose de 25% pour chaque composé, respectivement) sont recommandées selon les niveaux de toxicité observées (**2 réductions maximum autorisées**):

- ✓ Neuropathies de grade ≥ 2 (oxaliplatine)
- ✓ Toxicité hématologique d'une durée supérieure à 7 jours de grade ≥ 3 (cytarabine)
- ✓ Toxicité hématologique d'une durée supérieure à 7 jours de grade ≥ 4 (pour tout médicament cytotoxique)

Thérapies concomitantes

Se référer à la section 9.7 du protocole

Traitements concomitants interdits

- ⇒ Traitements antinéoplasiques
- ⇒ Utilisation prolongée de corticostéroïdes systémiques (≥ 2 semaines) : sauf hydrocortisone dans le traitement de l'insuffisance surrénale si ≤ 60 mg/jour
- ⇒ Tout traitement expérimental
- ⇒ Sulfaméthoxazole-triméthoprime (BACTRIM®)

BIBLOS

(BTK Inhibition in B-cell LymphOmaS)

ETUDE DE PHASE IB DE L'IBRUTINIB COMBINÉ
AVEC R-DHAP OU R-DHAOX CHEZ DES PATIENTS
ATTEINTS D'UN LYMPHOME A CELLULES B

Contacts Promoteur



LYSARC
Centre Hospitalier Lyon Sud
Secteur Sainte Eugénie — Pavillon 6D
69495 Pierre Bénite Cedex — France

Chef de projet : Julie ASSEMAT
julie.assemat@lysarc.org ; +33 (0) 4 27 01 27 51

Assistante projet : Dorothee GOMEZ
dorothee.gomez@lysarc.org ; +33 (0) 4 72 66 93 33

Autre contact : phasesprecoces@lysarc.org

Fax : +33 (0) 4 72 66 38 57

Investigateurs Coordonnateurs

Pr Gilles SALLES Centre Hospitalier Lyon Sud
gilles.salles@chu-lyon.fr

Dr Christophe BONNET CHU de Liège—Belgique
cbonnet@ulg.ac.be

Objectif principal de l'étude

Déterminer la dose recommandée de l'ibrutinib lorsqu'il est administré en association avec R-DHAP ou R-DHAOX chez des patients atteints d'un lymphome à cellules B en rechute/réfractaire éligibles à l'autogreffe **en évaluant la dose maximale tolérée (DMT)** observée au cours de l'escalade de dose de l'étude **grâce à l'analyse des toxicités limitant la dose (TLD).**

Objectifs secondaires de l'étude

- Déterminer la **survenue de toutes les toxicités de grade ≥ 3, de toutes les toxicités rénales, neuropathiques, cardiaques et hémorragiques de grade ≥ 2 et de toutes les toxicités hémorragiques intracrâniennes de grade ≥ 1** observées avec la combinaison ibrutinib et R-DHAP/Ox
- Evaluer l'**efficacité préliminaire de l'ibrutinib** en combinaison avec les immunochimiothérapies R-DHAP ou R-DHAOX: taux de réponse globale (ORR) à la fin du traitement, taux de réponse complète et de réponse partielle, survie sans progression, durée de réponse, Idéai jusqu'au prochain traitement, survie globale.
- Evaluer le **profil pharmacocinétique de l'ibrutinib en présence de R-DHA (P / Ox)** pour les groupes A bis et B bis pendant la phase d'escalade de dose.

Critères d'inclusion (section 8.1 du protocole)

1. Les patients atteints de n'importe quel type de **lymphome à cellules B en rechute ou réfractaire seront éligibles pour les groupes A, A bis, B et B bis** pendant les phases d'escalade de dose et d'expansion de l'étude, et les patients atteints d'un **lymphome à cellules du manteau non préalablement traité seront éligibles pour le groupe C** uniquement pendant la phase d'expansion
2. Chaque patient (ou son représentant légal) doit signer un formulaire de consentement éclairé indiquant qu'il ou elle comprend l'objectif de l'étude et les procédures qu'elle requiert et qu'il ou elle accepte de participer à cette étude
3. Patients **éligibles pour une autogreffe de cellules souches** et pour lesquels l'immunochimiothérapie R-DHAP ou R-DHAOX est une thérapie acceptable selon l'appréciation de l'investigateur
4. Maladie mesurable définie par au moins un ganglion ou une **lésion tumorale > 1.5 cm**
5. Patients ayant reçu au préalable **au moins une mais pas plus de deux lignes** de traitements pour le lymphome à cellules B (à l'exception des patients inclus dans le groupe C de la phase d'expansion)
6. Âgés entre **18 et 70 ans** (inclus)
7. **Statut de performance 0, 1 ou 2** mesuré selon l'ECOG
8. L'une des valeurs hématologiques suivantes dans les 14 jours précédant l'inclusion et avant la première dose de médicament de l'étude:
 - a. **PNN > 1.0 x 10⁹/L** sauf en cas d'infiltration médullaire par le lymphome
 - b. **Plaquettes > 75 x 10⁹/L** et ce, **sans support transfusionnel plaquettaire depuis minimum 7 jours**, ou > à 50 x 10⁹/L en cas d'infiltration médullaire par le lymphome
9. Patients évalués comme étant en mesure de recevoir les doses complètes des immunochimiothérapies R-DHAP/R-DHAOX pendant 3 cycles ou 4 cycles pour les patients inclus dans le groupe C de la phase d'expansion
10. Espérance de vie ≥ 90 jours (3 mois)
11. Les femmes en capacité de procréer et les hommes qui sont sexuellement actifs doivent s'engager à utiliser une méthode de contraception très efficace pendant la durée de l'étude et pendant 12 mois après la fin du traitement. Les hommes doivent accepter de ne pas donner leur sperme pendant la durée de l'étude et pendant 12 mois après la fin du traitement.
12. Les femmes en capacité de procréer doivent avoir 1 test de grossesse sérique (β-hCG) ou urinaire négatif au moment du screening

Critères d'exclusion (section 8.2 du protocole)

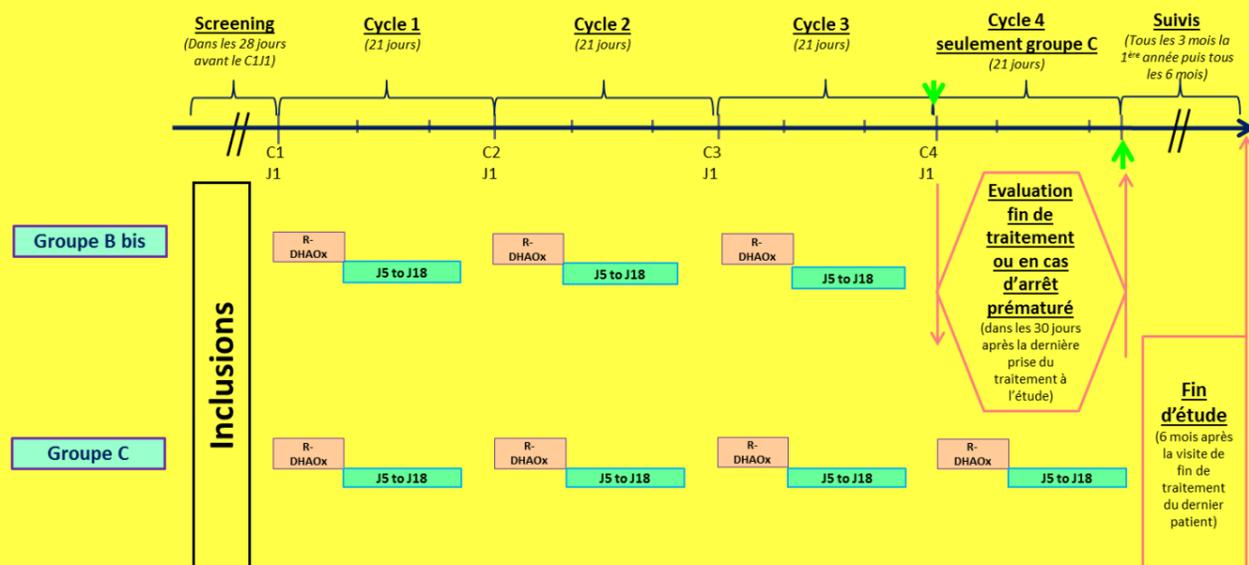
1. **Traitement antérieur avec un inhibiteur de BTK**
2. **Patients qui ont progressé ou qui sont devenus réfractaires à la suite d'un traitement inhibiteur de la phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3K)**
3. Incapacité à tolérer 4 cycles d'aracytine haute dose / autre composé à base de platine, en particulier pour des raisons de comorbidités
4. **Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie intracrânienne dans les 6 mois** qui précèdent la 1^{ère} administration du traitement de l'étude
5. **Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines** qui précèdent la 1^{ère} administration du traitement de l'étude
6. **Diathèse hémorragique connue**
7. Etat de santé nécessitant un **traitement anticoagulant avec des antagonistes de la vit.K**
8. Etat de santé nécessitant un **traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 / 5**
9. Toute maladie potentiellement mortelle, toute maladie grave, toute anomalie de laboratoire, toute défaillance d'organe ou toute maladie psychiatrique qui, selon l'investigateur, pourrait compromettre la sécurité du patient, interférer avec l'absorption ou le métabolisme des gélules d'ibrutinib ou qui pourrait compromettre les résultats de l'étude et qui empêcherait le patient de signer le formulaire de consentement éclairé
10. Envahissement connu par le lymphome du système nerveux central ou méningé
11. Contre-indication concernant n'importe quel médicament contenu dans ces traitements
12. **Antécédent connu de VIH**
13. **Antécédent connu d'hépatite C active (VHC ; ARN PCR positive) ou d'hépatite B active (Ag HBs positif ou ADN PCR positive) ou toute infection active systémique non contrôlée nécessitant l'administration d'antibiotiques par voie intraveineuse (IV).** Les patients porteurs d'une PCR négative pour le virus de l'hépatite B peuvent être inclus
14. **FEVG < 45%** à l'échocardiographie ou angiocardigraphie radio-isotopique (MUGA)
15. **Maladie cardiovasculaire cliniquement significative** tels que les arythmies non contrôlées ou symptomatiques, l'insuffisance cardiaque congestive, ou les infarctus du myocarde dans les 6 mois qui précèdent la 1^{ère} administration du traitement de l'étude, ou toute maladie cardiaque de classe 3 (modérée) ou de classe 4 (sévère) tel que défini dans la classification fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA)
16. L'une des valeurs biochimiques suivantes dans les 14 jours précédant l'inclusion et avant la première dose de médicament de l'étude:
 - a. Enzymes hépatiques sériques (**ASAT, ALAT**) > **3 fois la LSN**
 - b. **Bilirubine totale sérique > 2.0 mg/dL** (34 μmol/L), sauf en cas d'anémie hémolytique ou de syndrome de Gilbert
 - c. **Clairance de la créatinine <50 ml/min (si DHAOX) ou < 70 ml/min (si DHAP)**
17. Patients porteurs d'une **neuropathie préexistante de grade ≥ 2.**
18. **Antécédents d'affections malignes autres que le lymphome** (à l'exception d'un carcinome de la peau basocellulaire ou épidermoïde ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou du sein) sauf si le patient n'a pas présenté de récurrence depuis au minimum 3 ans
19. **Utilisation de tout traitement anticancéreux standard ou expérimental dans les 28 jours qui précèdent la 1^{ère} administration du traitement de l'étude**
20. Femmes enceintes ou allaitantes

Schéma de traitement pendant la phase d'expansion (cycles de 21 jours)

Traitement	Voie d'administration	Dose	Jours																				
			J 1	J 2	J 3	J 4	J 5	J 6	J 7	J 8	J 9	J 10	J 11	J 12	J 13	J 14	J 15	J 16	J 17	J 18	J 19	J 20	J 21
Rituximab	IV	375mg /m ²	X																				
Dexaméthasone	PO	40mg	X	X	X	X																	
Oxaliplatine	IV	130mg /m ²	X																				
Cytarabine	IV (1 perfusion matin et soir de 3 heures au Jour 2, avec un intervalle de 12 heures)	2g/m ²		X																			
Ibrutinib	PO (140mg/gélules)	560mg																					
G-CSF (ou Peg-G-CSF)			← Tous les jours du Jour 5 au Jour 18 →																				
G-CSF (ou Peg-G-CSF)			G-CSF (ou PEG-G-CSF) sera administré du Jour 6 (Jour 3 pour Peg-G-CSF) pendant 7 jours ou jusqu'à normalisation des neutrophiles (PNN ≥ 1000/mm ³) et selon les procédures de chaque centre pour la mobilisation des cellules souches.																				

La surface corporelle pour le calcul des doses des drogues de chimiothérapie ne doit pas être limitée à 2m².

Schéma de l'étude pendant la phase d'expansion — groupes Bbis et C



Bbis Patients atteints d'un lymphome à cellule B en rechute/réfractaire, éligibles à l'autogreffe: R-DHAOx avec Ibrutinib 560mg

C Patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau en première ligne: R-DHAOx avec Ibrutinib 560mg

BIBLOS_Plaquette_Extension V3.0_13/07/2017

Calendrier des évaluations

	SCREENING dans les 28 jours avant l'inclusion et le début du traitement	TRAITEMENT (1 cycle = 21 jours)		EVALUATION Fin de traitement ou sortie prématurée : 30 jours après la dernière prise du traitement	SUIVI Tous les 3 mois la 1ère année puis tous les 6 mois
		Cycle 1	Cycle 4 Uniquement si patient avec MCL en 1ère ligne (Groupe C phase d'expansion)		
Information et signature consentement éclairé patient	X				
Données démographiques / Antécédents médicaux et Traitements concomitants ^a	X				
Evaluation Symptômes B	X			X	
Biopsie de la tumeur ^b	X				
Vérifications critères inclusion / exclusion	X				
Vérification carnet patient		X ^c	X ^c	X ^c	
Examen clinique et PS (Performance Status)	X	J1 ^d	J1 ^d	X	X
Signes vitaux ^e	X	J1 ^d	J1	X	
Poids	X	J1 ^d	J1 ^d	X	X
Surface Corporelle	X	J1 ^d	J1 ^d	X	
Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ECG ^f	X			si cliniquement significatif	
Thérapies concomitantes (Médicaments/Thérapies/Chirurgies)		X	X	X	X ^g
Evènements Indésirables / Evènements Indésirables Graves / Evènements Indésirables d'Intérêt Particulier / DLT ^h	X	X	X	X	X
Sérologies HIV, HCV, HBV ⁱ ; Electroforèse (sérum)	X				
Bilan sanguin hématologique ^j	X	J1 ^d + J8 + entre J14 & J21	J1 ^d + J8 + entre J14 & J21	X	X
Bilan sanguin biochimique ^k	X	J1 ^d + J8 + entre J14 & J21	J1 ^d + J8 + entre J14 & J21	X	X
LDH, β2 microglobuline	X			X	
Test de grossesse urinaire ou sanguin (β-hCG)	X				
Bilan sanguin des facteurs de coagulation (TP, TCA, INR) ^l	X	J1 ^d	J1 ^d	X	
Scanner cervical, thoracique, abdominal et pelvien / TEP scanner ^m	X			X	X
Biopsie de moelle osseuse ⁿ	X			X	
Evaluation de la réponse ^o				X	X
Collecte cellules souches hématopoïétiques et greffe				X ^p	

- âge, sexe, taille, histoire de la maladie et staging (stade Ann Arbor, scores IPI, aalPI ou MIPI selon le type de lymphome B)
- non obligatoire à l'inclusion pour les patients réfractaires si diagnostic initial ou dernier diagnostic de rechute disponible
- les patients doivent reporter dans un carnet patient les prises et oublis des gélules d'ibrutinib ainsi que tous les traitements concomitants pris et tous les effets indésirables observés ; Ce carnet devra être revu par l'équipe clinique avant chaque nouveau cycle ou en cours de cycle si applicable
- J1 : avant l'administration à chaque début de cycle
- fréquence cardiaque, température et pression artérielle systolique et diastolique
- obligatoire avant l'inclusion et à répéter en cours d'étude si cliniquement significatif
- collecte jusqu'à 30 jours après la dernière prise de traitement
- selon règle de report section 12 du protocole
- si antigène HBs négatif ET anticorps anti-HBs positif/anticorps anti Hbc positif ou anticorps anti-HBs négatif/anticorps anti Hbc positif : nécessité d'une PCR pour la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B
- dans les 14 jours avant l'inclusion et le début du traitement : Hb, plaquettes et formule leucocytaire ; pendant le cycle 1 de la phase escalade de dose : bilan tous les 2 jours (± 1 jour) jusqu'à ce que neutrophiles > 1.0 G/L et plaquettes > 50 G/L
- dans les 14 jours avant l'inclusion et le début du traitement : Na, K, Cl, Ca, Mg, phosphore, bicarbonate, glucose, protéines sériques, ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatase alcaline, gamma-GT, urée, créatinine sérique, clairance de la créatinine ; Pendant le traitement : même bilan qu'en baseline sans ASAT, ALAT, bilirubine totale, phosphatase alcaline et LDH ; pendant la période de suivi : seulement créatinine sérique.
- en cas d'administration d'antagonistes de la vitamine K (section 9.7.4 du protocole), bilan de coagulation au moins une fois par semaine ; interruption Ibrutinib si saignements
- avec produit de contraste IV ou oral en l'absence de contre-indication ; au moins une lésion mesurable nécessaire pour l'inclusion d'un patient ; en période de suivi, un scanner tous les 6 mois
- la biopsie de moelle doit être refaite lors de l'évaluation de fin de traitement pour confirmer la documentation CR ou CRu si résultat positif à l'inclusion ou pour les patients pour lesquels pas d'information concernant l'envahissement de la moelle à l'inclusion
- selon Cheson et al. 2007 en fin de traitement ou sortie prématurée et selon Cheson et al. 1999 pendant la période de suivi
- collection de cellules souches recommandée à partir du cycle 3