



## Adaptations de doses

Se référer à la section 10.4 du protocole

### Obinutuzumab 1000mg

Pas d'adaptation de dose mais conditions d'administration:

- C1: plaquettes >50G/L avant chaque perfusion → transfusions si nécessaire
- Cycles suivants: plaquettes >50G/L ou valeur baseline avant chaque perfusion

### Atezolizumab 1200mg

Pas d'adaptation de dose mais règles pour suspension temporaire ou définitive du traitement: cf section 10.4.3 du protocole

### Venetoclax

En cas de neutropénie ou toxicité non hématologique de grade ≥ 3 :

- 1<sup>er</sup> évènement:-
  - \* Suspension du venetoclax
  - \* Administration de G-CSF si indiqué cliniquement
  - \* Surveillance jusqu'à retour grade 1/baseline et redémarrage venetoclax même dose
- 2<sup>nd</sup> évènement
  - \* Suspension du venetoclax
  - \* Administration de G-CSF si indiqué cliniquement
  - \* Surveillance jusqu'à retour grade 1/baseline et redémarrage venetoclax dose réduite 1
- 3<sup>ème</sup> évènement: idem et dose réduite 2
- ≥ 4<sup>ème</sup> évènement: arrêt définitif

Dose de départ	Dose réduite 1	Dose réduite 2	Dose réduite 3
800mg/j	600mg/j	400mg/j	Arrêt définitif

## Traitements concomitants

### Prophylaxie obligatoire (section 10.6 du protocole)

⇒ G-CSF du C1J9 au C1J12 / C1J16 au C19 / C2J2 au C2J5

(à discrétion de l'investigateur pour le reste de l'étude)

⇒ cotrimoxazole-valaciclovir (BACTRIM-ZELITREX) à partir du C1J1

### Traitements concomitants interdits: (section 10.5 du protocole)

- ⇒ Tout traitement anticancéreux systémique
- ⇒ Médicaments ou dispositifs expérimentaux
- ⇒ Radiothérapie
- ⇒ Inhibiteurs puissants/modérés du CYP3A

### Traitements concomitants à éviter:

- ⇒ Inducteurs puissants/modérés du CYP3A
- ⇒ Pamplemousse et dérivés, orange amère, carambole



### Traitements concomitants à reporter:

- ⇒ À partir de 8j avant C1J1, jusqu'à 28j après dernière prise
- ⇒ Prophylaxie infection, infection virale

GATA\_Plaquette V3.0\_31/12/2018

## Pharmacovigilance : AE / AESI / SAE

Se référer à la section 14 du protocole

### AE (selon CTCAE v4) à reporter dans l'eCRF:

- ⇒ Tout AE de grade ≥ 2
- ⇒ Tout AE lié à l'immunité quelque soit le grade
  - \* Une valeur biologique anormale (ne faisant pas partie d'un diagnostic ou d'un syndrome) est à reporter en AE si jugée cliniquement significative par l'investigateur

Jusqu'à 28j après la fin de traitement, 6 mois pour les AEs immuns

### AESI à déclarer dans les 24h à la pharmacovigilance du LYSARC:

- ⇒ Syndromes de lyse tumorale de grade ≥ 3
- ⇒ AEs immuns (cf liste protocole)
- ⇒ Cancers secondaires (SPM) → à reporter en SAE

### Déclaration immédiate au LYSARC des AESI / SAE / grossesse

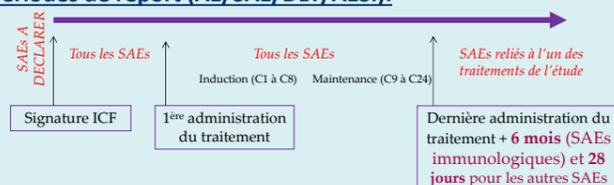
SAE form et Pregnancy form spécifiques de l'étude GATA

A ENVOYER AU DEPARTEMENT DE PHARMACOVIGILANCE DU LYSARC DANS LES 24H SUIVANT LA PRISE DE CONNAISSANCE DE L'ÉVÈNEMENT:

Fax: +33 (0) 3 59 11 01 86

Email: [pharmacovigilance@lysarc.org](mailto:pharmacovigilance@lysarc.org)

### Périodes de report (AE/SAE/DLT/AESI):



### Règles générales de report AE/SAE:

- ⇒ Les signes, symptômes et manifestations cliniques résultant du lymphome ou de la progression du lymphome ne doivent pas être reportés en AE/SAE
- ⇒ Ne pas reporter l'alopécie en AE/SAE (quel que soit le grade)
- ⇒ Les événements suivants ne sont pas à reporter en SAE s'ils requièrent une hospitalisation < 8 jours (excepté en cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital): toxicités hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie), neutropénie fébrile, nausée, vomissements

## Anatomopathologie

Relecture centralisée des biopsies par l'équipe du LYSA-P.



Merci de penser à envoyer CR anonymisé de la tumeur et de la biopsie médullaire au diagnostic et à la rechute avec n° compte-rendu impératif [gata@lysarc.org](mailto:gata@lysarc.org) / ou 04 26 00 79 50

## Calendrier des évaluations de l'étude (induction)

Duration	Treatment																
	Baseline	Induction (visits +/- 1 day)															
		Cycle 1 (21 days)			Cycle 2 (21 days)			Cycle 3 to 4 (21 days)		Intermediate assessment after cycle 4 (M3)	Cycle 5 to 8 (21 days)		End of induction evaluation (M6)				
Date	Within 28 days from D1 C1 (14 days for lab tests)	D1	D2	D8	D11	D14	D15	D1	D2	D8	D15	D1	D2	Between C4D14 and C4D21	D1	D2	Between C8D14 and C8D21
Obinutuzumab infusion (GA101)		X		X			X	X				X				X	
Venetodax, GDC-199 administration				X (everyday from C1D8 until M18) ----->													
Atezolizumab infusion			X						X					X			X
Written informed consent	X																
Patient characteristics (a)	X																
Body surface area	X																X
Weight	X	X						X				X				X	X
Clinical and neurological examination	X	X						X		X		X			X		X
ECOG performance status	X	X						X		X		X			X		X
Vital signs (b)	X	X						X		X		X			X		X
ECG	X																
Echocardiography or isotopic method (MUGA scan)	X																
HIV, HBV, HCV serologies	X (c)																
Blood cell counts	X	X			X	X	X	X				X		X	X		X
Biochemical tests	X (d)	X (d)		X (e) (f)	X (e)	X (e)	X (d) (f)	X (d) (f)		X (f)	X (f)	X (d)		X (d)	X (d)		X (d)
Coagulation factors (PTT, aPTT, INR)	X																
Blood samples and/or bone marrow aspirate for ancillary biological and genetic analyses (g)	X							X (h)									X
β2-microglobuline	X (i)																
Serum electrophoresis	X																X
Urinary dipstick		X						X				X				X	
Blood pregnancy test (FCBP only)	X																
PET Scan	X (j)													X (j)			X (j)
Thoracic, abdominal and pelvic CT	X													X (k)			X
Bone marrow biopsy	X (l)																X (m)
Tumor biopsy (n)	X																
Check diary cards for treatment compliance (o)					X	X	X	X	X			X			X		X
Evaluation of disease response (Lugano 2014) (p)														X			X
Evaluation of disease response (LYRIC)														X			X
AE/SAE																	Continuous reporting

## Prélèvements sanguins pour études biologiques: post safety-run

Temps Prélèvement	Baseline	M1: C2D1 à C2D10	M6 – fin induction (C8D14 à C8D21)	M12 (C17D2) ou prog préalable
Plasma congelé Sur site	2 tubes EDTA > 3 cryotubes de plasma	2 tubes EDTA > 3 cryotubes de plasma	2 tubes EDTA > 3 cryotubes de plasma	2 tubes EDTA > 3 cryotubes de plasma
Sang frais pour Rennes	À chaque temps : 4 tubes Hep-Li			
Aspiration moelle pour Rennes	1 tube Hep-Li	NA	1 tube Hep-Li si envahissement initial	NA
Sang frais pour Rennes	À chaque temps : 1 tube Streck cfDNA			

- (a): Patients characteristics: Age, gender, height, relevant medical history, history of the NHL
- (b): Vital signs: Heart rate, blood pressure and body temperature
- (c): Serologies: For HBV serology: Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc and viral DNA
- (d): Blood ionogram
- (e): Biochemistry for TLS monitoring: only for cohorts 1, 2 and 3 (MZL with ALC < 5 G/L and MALT)
- (f): Biochemistry for TLS monitoring: only for cohort 3: MZL with ALC > 5 G/L, prior to study treatment, then 8h and 24h after initiation of each venetoclax dose change
- (g): Blood samples and/or bone marrow aspirate for ancillary biology program
- (h): Optional blood samples: To be performed between C2D1 and C2D10
- (i): β2-microglobuline: Only for cohort 1 and cohort 3
- (j): PET-scan: only for cohorts 1 and 2
- (k): CT-scan: only for cohort 3
- (l): within 3 months from C1D
- (m): in case of initial BM involvement
- (n): Tumor biopsy: at initial diagnosis and at inclusion
- (o): Check diary cards for treatment compliance
- (p): Evaluation of response according to Lugano 2014: