

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 hémato de grade ≥ 3 :

- 1^{er} évènement:-
 - * Suspension du venetoclax
 - * Administration de G-CSF si indiqué cliniquement
 - * Surveillance jusqu'à retour grade 1/baseline et redémarrage venetoclax même dose
- 2nd 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^{ème} évènement: idem et dose réduite 2
- ≥ 4^{ème} 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

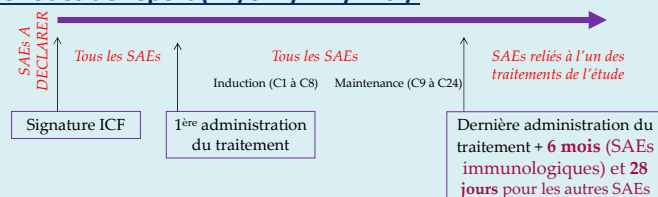
SAE form et Pregnancy form spécifiques de l'étude GATA

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

Périodes de report (AE/SAE/DLT/AESI):

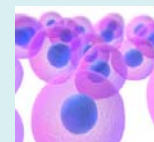


Règles générales de report AE/SAE:

- ⇒ 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 / 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 |
| ECOG performance status | X | X | | | | | | X | | X | | | | | X | | X |
| Vital signs (b) | 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: