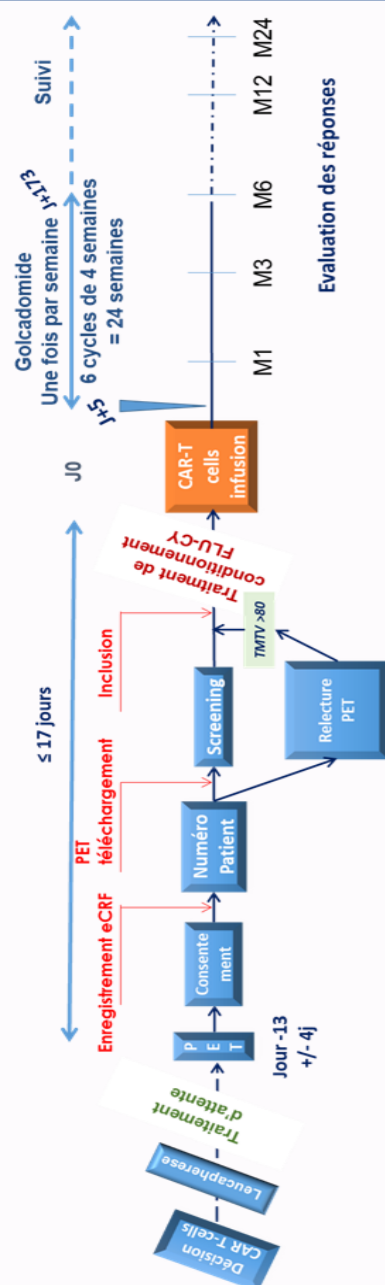


OBJECTIF PRINCIPAL

Estimer l'efficacité du golcadomide administré après la perfusion de l'anti-CD19 CAR T-cells

Le critère d'évaluation principal est le taux de réponse métabolique complète 3 mois post CAR T-cells anti-CD19 évalué par l'investigateur

SCHEMA DE L'ETUDE



TRAITEMENT et ADAPATION DE DOSE

Golcadomide Treatment Phase		
	Cycle 1	Cycle 2 to Cycle 6
J1	J1	J1
J5	J+5	J+33 (M1) J+61 J+89 (M3) J+117 J+145
J8	J+8	J+40 J+68 J+96 J+124 J+152
J15	J+15	J+47 J+75 J+103 J+131 J+159
J22	J+22	J+54 J+82 J+110 J+138 J+166
Delai à partir de la perfusion de CAR T-cells (Jours)	hospitalisation / hospitalisation de jour / Consultation / domicile	hospitalisation de jour / Consultation / domicile
visite versus appel	visite	visite
Dose de golcadomide (mg)	0,3	0,3

En cas d'omission d'une dose en raison d'un EI, la dose suivante doit être administrée à la date prévue pour la dose suivante (pas de report possible). Si le traitement ne peut être commencé au plus tard à J+12, le patient ne sera pas traité par golcadomide et sera considéré comme ayant arrêté le traitement prématurément. Adaptation de dose (section 10.2.2) : Certains EI hématologiques entraînent une réduction de la dose en début de cycle (à 0.2 puis 0.1mg sans réaugmentation ultérieure). Certains EI non-hématologiques vont conduire à l'interruption du traitement

Se référer au protocole de l'étude (Section 10.2)



CARMOD

Golcadomide (BMS-986369) post-CAR T-cell chez des patients en rechute ou réfractaire atteints d'un lymphome agressif à grandes cellules B avec un risque élevé de rechute

CONTACTS

SPONSOR : LYSARC

Centre Hospitalier Lyon Sud Bâtiment 2D
69495 Pierre Bénite Cedex — France

Tel: +33 4 72 66 93 33 Fax: +33 4 26 07 40 55

Chef de projet
Stéphanie DOYEN

Tel: +33 4 27 01 27 36
stephanie.doyen@lysarc.org

Assistante de projet
Claire BAUDOT

Tel: +33 4 72 66 38 66
claire.baudot@lysarc.org

Chef de projet bio / anapath
Eloïse PERROT

Tel: +33 4 27 01 27 53
eloise.perrot@lysarc.org

Datamanager
Coralie JOUSSELME

Tel: +33 4 87 91 57 16

carmod@lysarc.org



INVESTIGATEURS COORDONNATEURS

Pr Catherine THIEBLEMONT
Hôpital Saint-Louis
Tel: +33 (0)1 42 49 98 37
catherine.thieblemont@aphp.fr

Dr Gabriel BRISOU
Institut Paoli Calmettes
Tel: +33 (0)4 91 22 33 33
brisoug@ipc.unicancer.fr

Dr François-Xavier GROS
CHU de Bordeaux
Tel: +33 (0)5 57 65 65 11
francois-xavier.gros@chu-bordeaux.fr

ENREGISTREMENT ET INCLUSION

- Après signature du consentement et avant l'évaluation du TMTV de J-13 (+/- 4 jours) avant l'injection des CAR T-cells en centralisé :



Enregistrement du patient dans eCRF
<https://lysarc-cdms.veevavault.com>

Attribution numéro de patient

- Avant la lymphodéplétion et après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion et évaluations de baseline :



Inclusion du patient dans eCRF
<https://lysarc-cdms.veevavault.com>

REVUE TEP CENTRALISEE

Téléchargements des TEP sur la plateforme GAELO® :

- TEP J-13 (+/-4j) : pour valider l'inclusion (TMTV > 80ml)
- TEP 1 mois post CAR T-cells
- TEP 3 mois post CAR T-cells
- Autre TEP réalisé pour un arrêt de traitement prématuré

REVUE HISTOLOGIQUE CENTRALISEE

Envoi obligatoire du bloc FFPE de la dernière biopsie réalisée avant l'inclusion, si non déjà envoyé au LYSARC, avec le rapport histopathologique pseudonymisé **dans les 2 semaines suivant l'inclusion du patient** dans l'étude.

Tous ces documents et matériels seront envoyés au LYSA-P à l'adresse suivante :

LYSA-P, LYSA – CARMOD study
Hôpital Henri Mondor
51, avenue de Lattre de Tassigny
94010 Créteil - France

SAE / Grossesse / AESI / Special situations

Type of event	Reporting period	
	beginning	end
SAE related or not	DO CAR-T cells infusion	14 Days after last dose golca
SAE related		until end of FU period
AESI Tumor Lysis Syndrome grade ≥ 3 CTCAE 5.0 Tumor flare Non infectious pneumonitis / Interstitial lung disease (ILD) Arterial and venous thromboembolic events CRS grade ≥ 3 graded ASTCT grading for CRS ICANS grade ≥ 3 graded ASTCT grading for ICANS	D+5 golcadomide	14 Days after last dose golca
Special situation		14 Days after last dose golca
Pregnancy		28 Days after last dose golca
AESI Probable or proven fungal infection		30 Days after last dose golca
AESI Haematological toxicities grade ≥ 3 Infections grade ≥ 2		D0+ 1 year

Email: pharmacovigilance@lysarc.org / Fax: +33(0)3 59 11 01 86

CRITERES D'INCLUSION PRINCIPAUX*

1. Ages ≥ 18 ans
2. Éligible à toutes cellules CAR-T anti-CD19 commercialisées
3. PS 0 ou 1
4. Lymphome diffus à grandes cellules B; lymphome médiastinal primitif à cellules B; tout lymphome folliculaire ou de la zone marginale transformé; lymphome B de haut grade (HGBL)
5. Biopsie disponible pour la relecture centralisée
6. Indication de CAR T-cells dès la 2ème ligne de traitement et au plus tard à la 4ème ligne de traitement
7. TMTV > 80 ml, mesuré par examen centralisé, sur 18FDG-PET (i.e. J-13 +/- 4 jours avant la perfusion de CAR-T)
8. Clairance de la créatinine ≥ 45 mL/min
9. Fonction hépatique adéquate :
 - ALT/AST ≤ 3,0 x LSN.
 - bilirubine totale sérique ≤ 34 µmol/L (2,0 mg/dL).

CRITERES EXCLUSION PRINCIPAUX*

1. Antécédents de malignité autre que le cancer de la peau autre que le mélanome ou le carcinome in situ (à moins qu'il n'y ait pas eu de maladie pendant au moins 3 ans)
2. Présence ou suspicion d'infection fongique, bactérienne, virale ou autre qui ne soit pas contrôlée ou qui nécessite la prise en charge par antimicrobiens IV
3. Antécédents d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou d'infection aiguë ou chronique active par l'hépatite B ou C
4. Altération significative de la fonction pulmonaire et saturation en oxygène (SaO2) < 92 % sur l'air ambiant
5. Maladie cardiovasculaire importante
6. Antécédents d'infarctus du myocarde, d'angioplastie cardiaque ou d'endoprothèse, d'angor instable ou d'une autre maladie cardiaque cliniquement significative dans les 6 mois suivant l'inclusion
7. Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate sévère à l'un des agents utilisés dans cette étude
8. Traitement actuel avec des modulateurs puissants du CYP3A4/5 (voir Annexe 12 du protocole)
9. Enceinte, prévoyant de le devenir enceinte ou allaitante WOCBP (voir la définition section 14.6.1.1 du protocole)

*Se reporter au protocole pour la liste complète

CALENDRIER DES EVALUATIONS

BASELINE (de J-13 (+/- 4 jours) à J-7 de la perfusion des CAR T-cells: Informed consent

PET-CT to upload in Gaelo ; Age, gender, height, medical history; clinical exam / Vital signs / weight (BSA) / PSE; Echocardiography (or MUGA if ECG no possible) - ECG; HIV, HBV, HCV serologies ;Pregnancy testing; Serum electrophoresis; Uric acid, Fibrinogen, PR, bilirubin, Na+, K+; CRP, Ferritin + gammaglobulin rate(electrophoresis) ; Hemoglobin, WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, platelets; Creatinine, creatinine clearance, ALT/AST, LDH ; **TUMOR BIOPSY** (FFPE, Cryostor, frozen).

Timeline (Days or Month)	Screening		CAR T-cells		Golcadomide Treatment Phase																				EoT	Follow-up				P/R																	
	D-13 +/- 4d	D-13 +/- 4d to D-7	D-6	D-5 to D-3	D0	D+5	D+12	D+19	D+26	D+33	D+40	D+47	D+54	D+61	D+68	D+75	D+82	D+89	D+96	D+103	D+110	D+117	D+124	D+131	D+138	D+145	D+152	D+159	D+166	M6 = D+173 to D+183	M9	M12	M18	M24	P/R												
Inpatient/ outpatient / Consultation / Home		IN	IN	IN	IN	IN	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	Home	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT	CS/OUT									
Visit vs call		visit	visit	visit	visit	visit	visit	visit	visit	visit M1	Call	visit	Call	visit	Call	visit	Call	visit M3	Call	visit	Call	visit	Call	visit	Call	visit	Call	visit	Call	visit M6	visit	visit	visit	visit	visit	visit											
PET-CT		Gae-IO								Gae-IO								Gae-IO													Gae-IO		M12		M24												
clinical exam (=CE) / Vital signs (=VS) / weight (BSA) / PSE							CE only	CE only	CE only			CE + VS				CE + VS				CE + VS					CE + VS																						
active tracking of fungal infections							Mandatory each week if prolonged grade ≥3 neutropenia, or unexplained fever, or any other clinical suspicion of fungal disease																																								
Serum electrophoresis																																															
CRP, Ferritin + gammaglobulin rate (electrophoresis)						D4 or D5				D32 or D33					D60 or D61																																
Hemoglobin, WBC, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, platelets						D4 or D5	D11 or D12	D18 or D19	D25 or D26	D32 or D33	D39 or D40	D46 or day 47	D53 or D54	D60 or D61	D67 or D68	D74 or D75	D81 or D82	D88 or D89	D95 or 96	D102 or D103	D109 or D110	D116 or D117	D123 or D124	D130 or D131	D137 or D138	D144 or D145	D151 or D152	D158 or D159	D165 or D166																		
Creatinine, creatinine clearance, ALT/AST, LDH						D4 or D5	D11 or D12	D18 or D19	D25 or D26	D32 or D33	D39 or D40	D46 or day 47	D53 or D54	D60 or D61	D67 or D68	D74 or D75	D81 or D82	D88 or D89	D95 or 96	D102 or D103	D109 or D110	D116 or D117	D123 or D124	D130 or D131	D137 or D138	D144 or D145	D151 or D152	D158 or D159	D165 or D166																		
Tumor biopsy (FFPE, Cryostor, frozen)		pathological report preleukapheresis biopsy									D7-D12																																				
Results of standard CAR-T monitoring (all patients)																																															
Blood (Dry tubes)						D-5 5 ml	5ml	5ml	5ml																																						
Blood (Heparin tubes)						D-5 15 ml	15ml	15ml	15ml																																						
Blood (Heparin tubes) (only 5 identified patients)						D-5 5 ml	5ml	5ml	5ml																																						
Blood (Streck tubes)						D-5 20 ml	20ml	20ml	20ml																																						