



ImbruVeRCHOP-Studie

“Ibrutinib (Imbruvica®), Bortezomib (Velcade®) s.c., Rituximab, CHOP”
für die Behandlung von älteren Patienten (61-80 Jahre) mit CD20-positivem
diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und einem IPI ≥ 2

[EudraCT-Nummer: 2015-003429-32]

Studienleitung: Prof. Dr. Clemens A. Schmitt

Tel. +49-30-450 553 896
Fax +49-30-450 553 986
clemens.schmitt@charite.de

Studienkoordination: Dr. Sophy Denker

Tel. +49-30-450 653 569
Fax +49-30-450 559976
imbruverchop-studie@charite.de
sophy.denker@charite.de

Leitendes Studienzentrum:

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie,
Onkologie und Tumorummunologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Studienteam: Prof. Dr. Il-Kang Na,
Dr. Aitomi Bittner, Dr. Mareike Frick

Zusammenfassung:

- Innovative 4-Modalitäten-Therapie: Chemotherapie (CHOP), Immuntherapie (Rituximab), Biological (Bortezomib) und Signalling-Inhibitor (Ibrutinib)
- Rationale: B-Zell-Rezeptor-/NF- κ B-Signaling kombiniert proximal und distal gezielt angreifen
- Erstlinienbehandlung
- Untersuchung der Wirksamkeit der Behandlung bei älteren Patienten mit DLBCL und IPI ≥ 2 anhand des 2-Jahres-progressionsfreien Überlebens
- Engmaschige molekulare Tiefencharakterisierung von Lymphom und Blut („Liquid Biopsies“) vor, direkt unter und im weiteren Therapieverlauf
- All-Comer-Studie zur Ermittlung molekularer Marker bzw. einer genetischen Prädiktor-Signatur, die anzeigen sollen, wer von diesem rational intensivierten Therapieschema tatsächlich profitiert

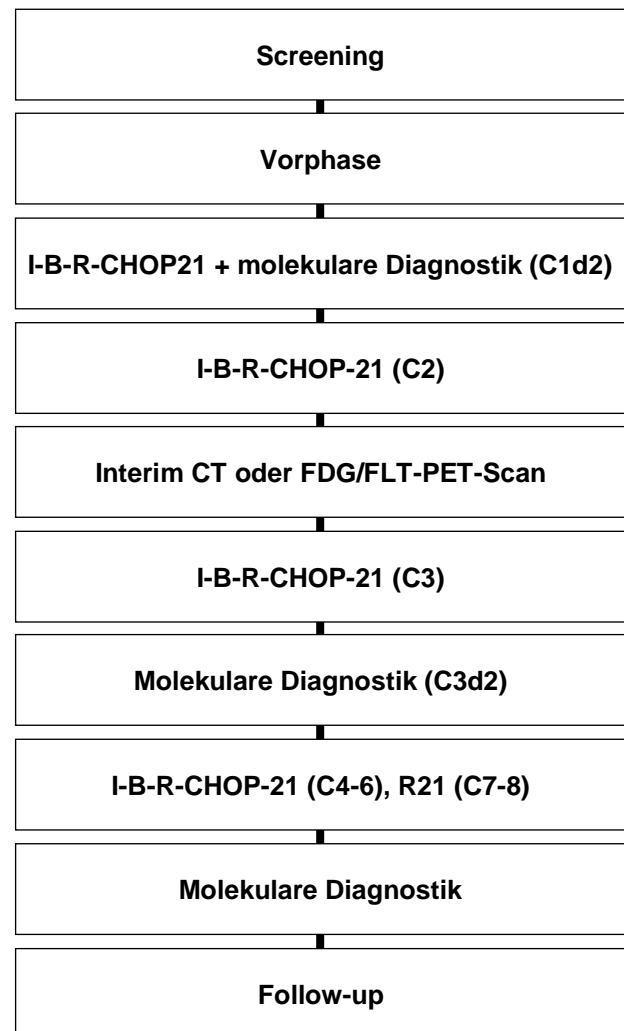
Studiendesign

- Einarmige, offene, prospektive Phase I/II Studie
- Phase I: Safety-Run-In-Phase (6-10 Patienten)
- Multicenter-Studie
- Investigator-initiated Trial (IIT)
- Geplante Patientenzahl: ca. 60
- Zeitplan: FPI März 2017, LPO 2022
- Einschlusskriterien: DLBCL; 61-80 Jahre; IPI ≥ 2
- 6 Zyklen R-CHOP-21 + 2 Zyklen Rituximab
- Ibrutinib als orale Dauermedikation für 6 Zyklen
- Bortezomib s.c. in 6 Zyklen an d1 und 8
- Besonderheiten: Lymphom-Biopsien vor und während Therapie + translationales Begleitprogramm

Studienziele

- **primär:** Untersuchung Wirksamkeit der Behandlung bei Patienten mit DLBCL anhand des 2-Jahres Progressions-freien Überlebens (PFS)
- **sekundär:**
 - Beurteilung der Durchführbarkeit und Toxizität
 - Vergleich Progressionsfreies Überleben, Krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Ansprechraten von Subtypen wie ABC-/GCB-DLBCL und weiteren
 - Identifikation klinischer, molekularer und bildgebender Voraussage- und Ansprechparameter vor/unter Therapie
 - Ermittlung molekularer Marker, die anzeigen sollen, wer von dieser rational intensivierten Therapie tatsächlich profitiert („personalisierte Krebs-Präzisionsmedizin“)
 - Parallel zur klinischen Studie: Etablierung humanisierter PDX-Mausmodelle, um Einzelsubstanzeffekte, Interaktionen und molekularbiologische Wirkmechanismen der Substanzen zu untersuchen

ImbruVeRCHOP-Flowchart



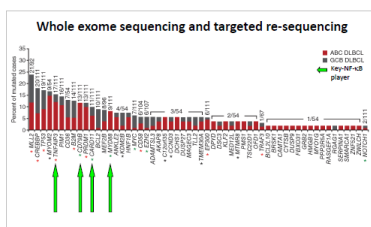
Einschlusskriterien

- Alter zwischen 61 und 80 Jahren
- Histologisch gesichertes CD20-positives diffuses großzelliges B-Zell- Lymphom (DLBCL) (einschließlich T-Zell-reiche großzellige B-Zell- Lymphome, anaplastische großzellige B-Zell-Lymphome, folliculäre Lymphome Grad 3b oder primär bei Erstdiagnose transformierte folliculäre Lymphome)
- IPI Score ≥ 2
- Allgemeinzustand von ECOG 0-2
- Eine in zwei Ebenen messbare Erkrankungsmanifestation (messbar in CT od. MRT)
- EF $\geq 50\%$ ohne klinisch relevante Abnormalitäten
- Vorliegen einer adäquaten Blutbildung: Hb ≥ 9 g/dL, Neutrophile absolut $\geq 1,00/\mu\text{L}$ (unabh. von Wachstumsfaktoren-Gabe) und Thrombozytenzahl von $\geq 100,000/\mu\text{L}$ oder von $\geq 50,000/\mu\text{L}$ im Fall von Knochenmarksbeteiligung, in beiden Fällen unabhängig von Transfusionen
- Serumkreatinin < 2 x der normalen Obergrenze oder GFR von ≥ 40 ml/min/1,73m²
- Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x der normalen Obergrenze, ALAT und ASAT ≤ 3 x der normalen Obergrenze

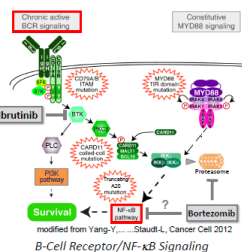
Ausschlusskriterien

- sekundär transformierten B-Zell-Lymphoms oder einer Lymphomart außer DLBCL
- Vorherige Therapien eines DLBCL
- Bekanntes ZNS-Lymphom, ZNS-Beteiligung des Lymphoms, Nachweis einer Rückenmarkskompression
- Größere chirurgische Interventionen ≤ 4 Wochen vor Studieneintritt
- Schlaganfall und oder intrakranielle Blutung ≤ 6 Monaten vor Studieneintritt
- Blutverdünnung mit einem Vitamin K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon)
- unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt Blutung ≤ 6 Monaten vor dem Screening, Klasse 3 oder 4 Herzerkrankung nach der NYHA-Klassifikation
- Behandlung mit starken CYP3A Inhibitoren
- Bekannte Infektion mit HIV, Vorliegen einer aktiven Hepatitis C oder B Infektion, oder jegliche unkontrollierte aktive systemische Infektion, die die Gabe von intravenösen Antibiotika erfordert
- Impfung mit Lebendimpfstoffen ≤ 3 Wochen vor Studieneintritt
- Anamnese einer soliden Organtransplantation
- Vorherige Malignomerkkrankung (mit Ausnahme von behandeltem Basalzellkarzinom der Haut, Zervixkarzinom *in situ* oder andere Krebserkrankung, die seit mindestens 5 Jahren in Remission ist)
- Bekannte Überempfindlichkeit/Kontraindikation für eines der Studienmedikamente, deren Bestandteile, rekombinante humane Antikörper oder Kontrastmittel
- Vorbestehende Polyneuropathie jeglicher Art $> \text{Grad I}$
- Schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung mit Hypoxämie
- Jeglicher begleitende medizinische oder psychologische Umstand, der die Fähigkeit zur Einwilligung beeinträchtigen könnte

Wissenschaftliches Begleitprogramm



Mutationen bei DLBCL

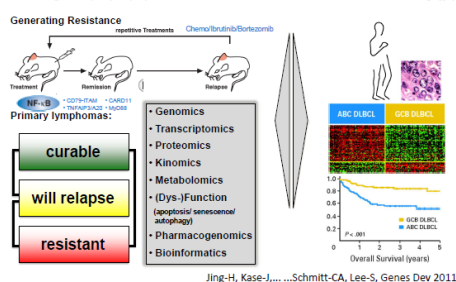


Transkriptom-Analysen (RNA-Sequenzierung) und Genomik (Targeted Re-Sequencing)

Funktionale Assays (Signaling networks [Luminex, Image Stream X], Apoptose, Autophagie, Seneszenz/Immunfärbungen *in situ*)

Entwicklung von PDX-Modellen [Patient-derived Xenografts]: aus Patientenmaterial abgeleitete Xenograft-Modelle, ermöglichen individualisierte Voraussagen über Ansprechen

eine „pan-omics“ Untersuchung von Eμ-myc Lymphomen *in vivo* Resistenzmechanismen und neue Angriffspunkte zu finden



Jing-H, Kase-J, ... Schmitt-CA, Lee-S, Genes Dev 2011

Diagnostik minimaler Resterkrankung (Minimal Residual Disease [MRD])

Proteom- und Metabolom-Analysen aus Lymphombiopsien vor und unter Therapie

Co-klinische Begleitstudien mit transgenen Maus-Lymphom-Modellen

Zusätzlich geplant: funktionelle Bildgebung mit FDG- und FLT-PET als Zwischenstaging um Effekt einer frühen Bildgebung zu untersuchen