

## Synopse

<b>Vollständiger Titel</b>	CARMAN: Frühzeitige Intensivierung der Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-Mantelzell-Lymphom durch eine CAR-T-Zell-Behandlung nach einer verkürzten Induktionstherapie mit Rituximab und Ibrutinib und einer 6-monatigen Ibrutinib-Erhaltungstherapie (Arm A) im Vergleich zur Standard-Induktion und -Erhaltungstherapie (Arm B)
<b>Klinische Phase</b>	II
<b>Kurzer Titel</b>	CAR-T-Zell-Behandlung für unbehandeltes Hochrisiko-MANTle-Zell-Lymphom
<b>Sponsor-Code</b>	CARMAN
<b>EuCT-Nr.</b>	2022-502405-15-00
<b>Prüfpräparat, Dosierung und Art der Anwendung</b>	<p><b>Beide Arme:</b></p> <p><b>Handelsname: Imbruvica</b> Arzneimittel in der Erprobung: Ibrutinib Hersteller: Janssen Pharmaceutica Dosis: 560mg Art der Anwendung: einmal täglich oral</p> <p>Dauer der Behandlung: abhängig vom Therapiearm. Minimale Dauer: 9 Monate (Arm A), maximale Dauer: 2,5 Jahre (Arm B)</p> <p><b>Arm A (experimentell):</b></p> <p><b>Handelsname: Tecartus (KTE-X19)</b> Prüfpräparat: brexucabtagene autoleucel Hersteller: Kite Pharma, Inc. Dosis: <math>2 \times 10^6</math> anti-CD 19 CAR-T-Zellen/kg Art der Anwendung: intravenöse Anwendung Dauer der Behandlung: Einzeldosis</p> <p><b>Arm A:</b> d1-28 mit Ibrutinib und Rituximab für 2 Zyklen und d1-21 für 2 Zyklen mit R-CHOP +/- Ibrutinib (im Falle von PD oder SD nach 2 Zyklen) oder d1-28 Ibrutinib-Monotherapie (im Falle von PR oder CR nach 2 Zyklen) während der verkürzten Induktion, gefolgt von 6 Monaten Ibrutinib-Erhaltung nach CAR-T-Zell-Infusion.</p> <p><b>Arm B:</b> Jüngere Patienten (<math>\leq 65</math> Jahre) erhalten R-CHOP + Ibrutinib/ R-DHAP, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT). Ältere Patienten (<math>\geq 65</math> Jahre) erhalten 6 Zyklen von</p>

	Bendamustin und Rituximab + Ibrutinib oder R-CHOP + Ibrutinib ohne ASCT. Unabhängig vom Alter erhalten die Kontrollpatienten eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Ibrutinib.
<b>Bevölkerung</b>	Erwachsene Patienten mit bisher unbehandeltem Hochrisiko-Mantelzell-Lymphom (MCL) im Stadium II-IV
<b>Design der Studie</b>	Randomisierte, kontrollierte, internationale, multizentrische, offene Phase-II-Studie
<b>Hypothese</b>	Die Erstlinien-Konsolidierung mit CAR-T-Zellen nach einer verkürzten Induktion mit zwei Zyklen Rituximab und Ibrutinib vor der CAR-T-Zellen-Behandlung, gefolgt von einer sechsmonatigen Erhaltungstherapie mit Ibrutinib, hat eine bessere Wirksamkeit als die derzeitige Standardbehandlung bei Patienten mit MCL mit hohem Risiko.
<b>Behandlungsschema</b>	<p><b>Arm A (experimentell):</b> Die verkürzte Induktionsphase besteht aus zwei Zyklen Ibrutinib + Rituximab und zwei Zyklen Ibrutinib + R-CHOP zur Verkleinerung des Primärtumors, gefolgt von einer CAR-T-Zellbehandlung. Bei gutem klinischen Ansprechen (PR oder CR) nach 2 Zyklen Ibrutinib + Rituximab kann Ibrutinib + R-CHOP weggelassen werden. In diesem Fall wird ein Zyklus der Ibrutinib-Monotherapie durchgeführt. Die T-Zell-Apherese wird nach den ersten 2 Zyklen durchgeführt. Die Anwendung von KTE-X19 erfolgt nach einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid (FC). Nach einer stabilen hämatopoetischen Erholung wird eine Erhaltungstherapie mit Ibrutinib für 6 Monate durchgeführt, jedoch nicht vor dem 60. Die Nachbeobachtungsphase beginnt nach Abschluss der Ibrutinib-Erhaltungstherapie und dauert 4,5 bis 7 Jahre.</p> <p><b>Arm B (Kontrolle):</b> Jüngere Patienten (<math>\leq 65</math> Jahre) erhalten abwechselnd 3 Zyklen R-CHOP + Ibrutinib/ 3 Zyklen R-DHAP, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT). Ältere Patienten (<math>\geq 65</math> Jahre) erhalten 6 Zyklen Bendamustin und Rituximab + Ibrutinib oder R-CHOP + Ibrutinib ohne ASCT. Unabhängig vom Alter erhalten die Kontrollpatienten zusätzlich zur Ibrutinib-Erhaltungstherapie eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Ibrutinib und eine 3-jährige Rituximab-Erhaltungstherapie, sofern dies in den nationalen Leitlinien vorgesehen ist.</p>
<b>Zielsetzungen</b>	<p><u>Primäre Zielsetzung:</u></p> <p>Sondierender Vergleich der Wirksamkeit der experimentellen Behandlung (Arm A) mit der Standardbehandlung (Arm B)</p> <p><u>Sekundäre Zielsetzungen:</u></p>

	Weitere Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der CAR-T-Zell-Behandlung anhand von sekundären und explorativen Endpunkten im Vergleich zur Standardbehandlung
<b>Endpunkte</b>	<p>Primärer Endpunkt: Versagensfreies Überleben (FFS) ab Randomisierung. Misserfolgsereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Jeder Abbruch der protokollgemäßen Behandlung aufgrund einer stabilen oder fortschreitenden Erkrankung während der Induktion</li><li>• Stabile Erkrankung am Ende der Induktion</li><li>• Fortschreiten der Krankheit zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Abschluss der Induktionstherapie</li><li>• Tod aus beliebiger Ursache zu einem beliebigen Zeitpunkt</li></ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Progressionsfreies Überleben (PFS) ab Randomisierung</li><li>• Komplette Remissionsrate (CR) und Gesamtansprechrates (ORR: CR, PR) 6 Monate nach der Randomisierung (nach Abschluss der CAR-T-Behandlung bzw. HDT)</li><li>• Rate der PET-negativen CR (komplette metabolische Ansprechrates, Lugano-Kriterien) 6 Monate nach Randomisierung</li><li>• PFS bei Respondern 6 Monate nach Abschluss der zytoreduktiven Behandlung</li><li>• Bestes Ansprechen innerhalb von 2 Jahren nach Randomisierung</li><li>• Zeit bis zum besten Ansprechen, Zeit bis zum ersten Ansprechen ab Randomisierung</li><li>• Gesamtüberleben (OS) ab Randomisierung</li><li>• Sicherheit: unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Toxizitäten (CTCAE)</li></ul> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Molekulare Remissionsrate 6 Monate nach der Randomisierung und während der Nachuntersuchung</li><li>• Mutationsprofil bei Studienbeginn und beim Rückfall</li><li>• Immunphänotyp bei Rückfall (z. B. CD19-Expression)</li><li>• Lebensqualität: körperliche Funktionsfähigkeit (bewertet mit dem EORTC QLQ-C30), körperlicher Zustand/Müdigkeit (bewertet mit dem EORTC QLQ-NHL-HG29)</li><li>• Hämatotoxizität im Zusammenhang mit der CAR-T-Zelltherapie</li><li>• Diversität und Zusammensetzung des Mikrobioms</li></ul>

<b>Stichprobengröße</b>	Insgesamt werden 150 Patienten in die Studie aufgenommen (ca. 75 Patienten in jedem Arm).
<b>Einschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Histologisch bestätigte MCL-Diagnose gemäß der WHO-Klassifikation, wobei entweder eine Überexpression von Cyclin D1 oder das Vorhandensein von t(11;14) nachgewiesen wurde</li><li>2. Mindestens ein MCL-Merkmal mit hohem Risiko, das wie folgt definiert ist<ol style="list-style-type: none"><li>I. MIPI-c mit hohem intermediärem (HI) oder hohem (H) Risiko (d. h. MIPI mit hohem Risiko unabhängig von Ki-67 oder MIPI mit intermediärem Risiko und Ki-67 <math>\geq 30\%</math> (Ki-67 auf der Grundlage der lokalen Pathologie)</li></ol></li><li style="text-align: center;"><b>und/oder</b></li><li>II. TP53-Mutation und/oder TP53-Überexpression durch Immunhistochemie (<math>&gt; 50\%</math> der Lymphomzellen)</li><li>3. Keine vorherige Behandlung für MCL</li><li>4. Stufe II-IV (Ann Arbor)</li><li>5. 18-75 Jahre</li><li>6. Mindestens eine messbare Läsion gemäß den Lugano-Ansprechkriterien (<math>&gt; 1,5</math> cm große nodale Läsion oder <math>&gt; 1</math> cm große extranodale Läsion); bei ausschließlicher Knochenmarkinfiltration ist für alle Staging-Bewertungen eine Knochenmarkspunktion und -biopsie erforderlich.</li><li>7. ECOG-Leistungsstatus <math>\leq 2</math></li><li>8. Die folgenden Laborwerte beim Screening (es sei denn, die Diskrepanzen beziehen sich auf die MCL)<ol style="list-style-type: none"><li>I. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1000</math> Zellen/<math>\mu</math>L</li><li>II. Thrombozyten <math>\geq 75.000</math> Zellen/<math>\mu</math>L</li><li>III. Kreatinin <math>&lt; 2</math> mg/dL oder berechnete Kreatinin-Clearance <math>\geq 60</math> mL/min</li><li>IV. Transaminasen (AST und ALT) <math>&lt; 2,5</math> x ULN</li><li>V. Gesamtbilirubin <math>\leq 2</math> x ULN, es sei denn, es ist ein anderer Grund bekannt (z. B. Gilbert-Meulengracht-Syndrom oder aufgrund einer Lymphom-Beteiligung)</li></ol></li></ol>

	<ol style="list-style-type: none"><li>9. Kein Nachweis einer ZNS-Krankheit</li><li>10. Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung gemäß ICH/EU GCP und nationalen Vorschriften, Fähigkeit, den Studienanweisungen zu folgen, und Bereitschaft, an allen erforderlichen Untersuchungen teilzunehmen und diese abzuschließen</li><li>11. Sexuell aktive Männer und Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, eine der hochwirksamen Verhütungsmethoden (kombinierte orale Verhütungsmittel mit zwei Hormonen, Verhütungsimplantate, Injektionspräparate, Intrauterinpressare, sterilisierte Partnerin) zusammen mit einer der Barrieremethoden (Latexkondome, Diaphragmen, Verhütungskappen) während der Studie anzuwenden; dies sollte für 6 Monate nach der letzten Dosis von KTE-X19 oder für 3 Monate nach der letzten Dosis von Ibrutinib beibehalten werden, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist</li><li>12. Negativer Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (nur bei Frauen im gebärfähigen Alter, Frauen, die sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen haben oder seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, gelten nicht als Frauen im gebärfähigen Alter)</li><li>13. Bereitschaft, 8 Wochen lang nach der CAR-T-Zell-Behandlung kein Kraftfahrzeug zu führen</li><li>14. Möglichkeit, im Falle von Vergiftungen/Notfällen innerhalb von 2 Stunden den Standort zu erreichen</li></ol>
<b>Ausschlusskriterien</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Nicht einwilligungsfähige Probanden</li><li>2. Personen, die nicht geschäftsfähig sind und Art, Umfang, Bedeutung und Folgen dieser klinischen Studie nicht verstehen können</li><li>3. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Prüfpräparat, auf Medikamente mit ähnlicher chemischer Struktur oder auf Aminoglykoside</li><li>4. Gleichzeitige aktive Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen vor der Aufnahme in die Studie. Patienten, die an Nachbeobachtungsphasen anderer klinischer Studien ohne laufende Studienmedikation teilnehmen, sind zugelassen</li><li>5. Probanden mit einem körperlichen oder psychiatrischen Zustand, der nach dem Ermessen des Prüfers den Probanden gefährden, die Studienergebnisse verfälschen oder die Teilnahme des</li></ol>

	<p>Probanden an dieser klinischen Studie beeinträchtigen könnte</p> <ol style="list-style-type: none"><li>6. Bekannter oder anhaltender Missbrauch von Medikamenten, Drogen oder Alkohol</li><li>7. Schwerwiegende Begleiterkrankungen, die eine regelmäßige Therapie gemäß dem Studienprotokoll beeinträchtigen:<ol style="list-style-type: none"><li>I. Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen wie symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz, AV-Block höheren Grades, instabile Angina pectoris, Herzinfarkt, kardiale Angioplastie oder Stenting innerhalb von 12 Monaten vor der Untersuchung oder eine Herzerkrankung der Klasse 3 (mäßig) oder Klasse 4 (schwer) gemäß der funktionellen Klassifikation der New York Heart Association oder eine LVEF unter 50%.</li><li>II. Basissauerstoffsättigung <math>\leq 92</math> % bei Raumluft</li><li>III. Klinisch signifikanter Pleuraerguss (wenn nicht durch ein Lymphom bedingt)</li><li>IV. Endokrinologisch (schwerer, nicht ausreichend eingestellter Diabetes mellitus)</li></ol></li><li>8. Aktuelle oder geplante Schwangerschaft oder stillende Frauen. Anamnese oder aktive Malignität mit Ausnahme von MCL, Nicht-Melanom-Hautkrebs, Carcinoma in situ (z. B. Gebärmutterhals, Blase, Brust) oder Prostatakrebs, es sei denn, sie sind seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei (und PSA im Normalbereich im Falle von Prostatakrebs).</li><li>9. Vorhandensein einer Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektion, die unkontrolliert ist oder intravenöse (IV) antimikrobielle Mittel zur Behandlung erfordert.</li><li>10. Positive Testergebnisse für eine chronische HBV-Infektion (definiert als positive HBsAg-Serologie) (obligatorischer Test) <i>Patienten mit okkult oder früherer HBV-Infektion (definiert als negatives HBsAg und positives Gesamt-HBcAb) können eingeschlossen werden, wenn die HBV-DNA nicht nachweisbar ist</i></li></ol>
--	---

	<p>11. Positive Testergebnisse für Hepatitis C (obligatorischer serologischer Hepatitis-C-Virus [HCV]-Antikörpertest). <i>Patienten mit positivem HCV-Antikörpertest sind nur dann teilnahmeberechtigt, wenn die PCR für HCV-RNA negativ ist</i></p> <p>12. Patienten mit bekannter HIV-Infektion (obligatorischer Test)</p> <p>13. Anamnese oder Vorhandensein einer ZNS-Erkrankung, wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Kleinhirnkrankheit, Hirnödeme, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom oder eine Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS</p> <p>14. Anamnestisch bekannte oder aktive Autoimmunerkrankung (z. B. Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus), die zu einer Schädigung der Endorgane geführt hat oder eine systemische Immunsuppression / systemische Medikation innerhalb der letzten 2 Jahre erfordert</p> <p>15. Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, die eine therapeutische Antikoagulation innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie erfordert</p> <p>16. Bekannte schwere primäre Immundefizienz</p> <p>17. Jeder medizinische Zustand, der die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit der Studienbehandlung beeinträchtigen könnte</p> <p>18. Lebendimpfstoff <math>\leq</math> 6 Wochen vor dem geplanten Beginn der Studienbehandlung</p> <p>19. Jede psychologische, familiäre, soziologische oder geografische Bedingung, die die Einhaltung des Studienprotokolls und des Nachverfolgungsplans behindern könnte</p>
<p><b>Nachbereitung</b></p>	<p>Alle Probanden, die an der Studie teilnehmen, werden mindestens 4,5 und bis zu 7 Jahre lang hinsichtlich des Fortschreitens der Krankheit, der nachfolgenden Behandlung und des Überlebens weiterverfolgt, so dass die maximale Dauer der Studienteilnahme pro Patient 7 Jahre beträgt.</p>
<p><b>Wissenschaftliches Programm</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekonstitution des Immunsystems</li> <li>• Minimale Resterkrankung (MRD)</li> </ul>

Sponsor:  
LMU Klinikum München,  
Deutschland

CARMAN: Frühzeitige Intensivierung der Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-  
Mantelzell-Lymphom durch eine CAR-T-Zell-Behandlung nach einer verkürzten  
Induktionstherapie mit Rituximab und Ibrutinib und einer 6-monatigen Ibrutinib-  
Erhaltungstherapie (Arm A) im Vergleich zur Standard-Induktion und -Erhaltungstherapie  
(Arm B)

Sponsor-Code:  
CARMAN

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lebensqualität (QoL)</li></ul>
<b>Untersuchungs- standorte</b>	Es handelt sich um eine multizentrische internationale Studie, die an etwa 40 Standorten in Europa durchgeführt wird.