

## **Empfehlung zum Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel bei HIV-positiven Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom**

### **Zusammenfassung und Empfehlung**

Die Therapie mit CAR-T-Zellen ist heutzutage ein wichtiges Therapieelement beim rezidierten und/oder refraktären diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und wird von den Leitlinien (1, 2) bei geeigneten Patientinnen und Patienten (Pat.) als Standard beim Frührezidiv (< 12 Monate) sowie ab der dritten Therapielinie empfohlen. Hierdurch hat sich die Prognose des DLBCL deutlich gebessert, bei einzelnen Pat. ergibt sich eine Heilungschance in einer lebensbedrohlichen Situation. Alternative Therapieoptionen wie die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation oder andere medikamentöse Regime sind der CAR-T-Zelltherapie nachgeordnet. Die Therapie des HIV-assoziierten DLBCL (HIV-DLBCL) bei Pat. unter kombinierter antiretroviraler Therapie (cART) orientiert sich an Leitlinien, die primär für die Therapie nicht HIV-infizierter Personen verfasst wurden. Insofern muss Pat., die einen ausreichenden Immunstatus und eine effektive Virussuppression aufweisen, auch eine CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel; andere CAR-T-Zellkonstrukte schließen eine Apherese bei HIV-positiven Pat. aus) analog zum Zulassungstext angeboten werden. Aus den bisher vorliegenden Daten zur Axi-Cel-Therapie beim HIV-DLBCL ergeben sich keine Hinweise auf eine verringerte Wirksamkeit und/oder eine erhöhte Toxizität im Vergleich zu Pat. ohne HIV. Ein Ausschluss HIV-positiver Pat. von einer Therapie mit Axi-Cel würde vielmehr eine nicht hinnehmbare Ungleichbehandlung und Diskriminierung von Menschen mit HIV darstellen.

Vor Einsatz einer Therapie mit Axi-Cel muss ein Votum eines spezialisierten Tumorboards unter Einschluss eines in der HIV-Therapie erfahrenen Infektiologen für den konkreten Fall vorliegen.

## Hintergrund

Axi-Cel ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Pat. mit DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien (Zulassung am 23.08.2018 erteilt) sowie zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit DLBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist (Zulassung am 14.10.2022 erteilt). Bei Axi-Cel handelt es sich um eine Therapie mit autologen, genetisch modifizierten T-Zellen. Mittels eines chimären Antigen-Rezeptors (CAR) erhalten diese T-Zellen zytotoxische Aktivität gegen CD19 (sog. Anti-CD19-CAR-T-Zellen). Nach der Bindung der Anti-CD19-CAR-T-Zellen an die CD19-exprimierenden Zielzellen werden Signalkaskaden aktiviert, die eine Aktivierung, Proliferation sowie Akquisition von Effektorfunktionen der CAR-T-Zellen und eine Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen bewirken. Diese Abfolge von Ereignissen führt zur Apoptose und Nekrose der CD19-exprimierenden Zielzellen.

Das HIV-DLBCL stellt mit einem Anteil von ca. 45% das häufigste HIV-Lymphom dar. Während die Erkrankung vor Einführung der cART Mitte der 90er Jahre prognostisch sehr ungünstig verlief, konnte durch eine konsequent durchgeführte cART (und damit Anhebung der CD4-Helferzellzahl und Verringerung der Viruslast) nicht nur die Inzidenz gesenkt, sondern auch die Prognose deutlich verbessert werden. Da eine HIV-Infektion ein Ausschlusskriterium bei fast allen klinischen Therapiestudien darstellt, orientiert sich die Behandlung des HIV-DLBCL nach Einführung der cART sowohl an den Ergebnissen von Studien bei HIV-negativen Pat. und entsprechenden nationalen und internationalen Leitlinien (1, 2), als auch an den Ergebnissen der wenigen klinischen Studien, die bei Personen mit HIV durchgeführt wurden. Außerdem können Einzelfallberichte und kleinere Fallserien herangezogen werden.

Die Verwendung von Axi-Cel bei HIV-DLBCL wurde bisher von den Kostenträgern in aller Regel mit Verweis auf den Studienausschluss HIV-positiver Pat. und einer angeblichen Verfügbarkeit von äquivalenten Therapiealternativen abgelehnt.

## Datenlage

01. März 2024

Die Zulassung von Axi-Cel ab der dritten Therapielinie des DLBCL beruht auf den Daten der ZUMA-1-Studie (3), einer Phase-II-Studie, in der eine HIV-Infektion ein Ausschlusskriterium darstellte. Axi-Cel erreichte bei 101 auswertbaren Pat. eine Gesamtansprechrate von 82%, darunter fanden sich 54% komplette Remissionen. Das Gesamtüberleben nach 18 Monaten lag bei 52%. In einer Langzeitanalyse zeigt sich nach fünf Jahren ein Progressions-freies Überleben von 31,8% und ein Gesamtüberleben von 42,6%, was eine Heilung zumindest bei einem Teil der Pat. vermuten lässt (4). In der ZUMA-7-Studie, die bei Pat. mit Frührezidiv (< 12 Monate) nach Erstlinientherapie randomisiert eine CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel gegen Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation verglich, zeigte sich ein deutlicher Vorteil hinsichtlich des medianen Ereignis-freien Überlebens zugunsten von Axi-Cel (8,3 Monate versus 2,0 Monate) bei akzeptabler Toxizität (5). Nach einem medianen Follow-Up von 47.2 Monaten zeigte sich in ZUMA-7 auch ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben nach 4 Jahren von 54.6% vs. 46.0% zugunsten der CAR-T-Zelltherapie (6). Diese Daten begründeten die Zulassung von Axi-Cel auch beim Frührezidiv des DLBCL.

Auf Basis dieser Studiendaten resultiert die klare Empfehlung der Leitlinien zur CAR-T-Therapie beim Frührezidiv des DLBCL bzw. ab der dritten Therapielinie gegenüber alternativen Therapieverfahren, z.B. der Hochdosistherapie oder Regimen wie Tafasitamab/Lenalidomid oder Polatuzumab/Bendamustin/Rituximab (1, 2).

Durch den Ausschluss von HIV-positiven Pat. aus diesen klinischen Prüfungen beschränken sich die Daten zur Therapie mit Axi-Cel beim HIV-DLBCL auf kleinere Fallserien und retrospektive Analysen. Die bisher umfangreichste Auswertung wurde auf dem Kongress der American Society of Hematology 2022 vorgestellt (7). Insgesamt wurden die Daten von 21 Pat. ausgewertet, davon erhielten 20 Pat. Axi-Cel und ein Pat. Brexucabtagene Autoleucel. Alle Pat. hatten ein Non-Hodgkin-Lymphom (n=1 follikuläres Lymphom, n=1 Mantelzell-Lymphom, n=19 DLBCL). Die mediane Zeit von der HIV-Diagnose bis zur CAR-T-Zelltherapie betrug 117 (14-490) Monate; die mediane CD4-Zellzahl vor CAR-T-Zelltherapie betrug 228 (0-252) Zellen/ $\mu$ L. Die Viruslast vor CAR-T-Zelltherapie war bei 10 Pat. bekannt; hiervon hatten 8 Pat. <100 Kopien/ml. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) trat bei 9 Pat.

01.März 2024

(69%) auf: Grad 1 bei 6 Pat. (46%) und Grad 2 bei 3 Pat. (23%), in allen Fällen bildete sich das CRS nach einem medianen Zeitraum von 4 (1-13) Tagen vollständig zurück. Ein Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) trat bei 3 Pat. (23%) auf (Grad 3 bei 2 Pat., Grad 4 bei 1 Pat.), welche sich bei allen Pat. nach einem Median von 5 (4-8) Tagen zurückbildete. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6 (1-12) Monaten betrug die Gesamtüberlebensrate nach 3 und 6 Monaten 83% (95%CI, 58-98) bzw. 64 % (95%CI, 35-89). Insgesamt sind 4 Pat. verstorben (3 Pat. durch Krankheitsprogress, 1 Pat. an einer bakteriellen Infektion).

Ein Literaturreview zum Einsatz von CAR-T-Zellen bei HIV-positiven Pat. fasst die Ergebnisse von sechs Pat. mit HIV-DLBCL zusammen, die mit Axi-Cel behandelt wurden (8). Die mediane CD4-Zellzahl betrug 221 (52-629) Zellen/ $\mu$ L, bei 4 Pat. war keine Viruslast nachweisbar. Ein Grad 3-5 CRS trat nicht auf, bei 2 Pat. entwickelte sich ein Grad 3 ICANS. Insgesamt sprachen 4/6 Pat. auf Axi-Cel an (3 Pat. mit kompletter Remission), das Gesamtüberleben nach 6 Monaten betrug 64%. Ein Pat. war primär refraktär, ein weiterer Pat. entwickelte einen Progress im ZNS. Auch in einer weiteren Übersichtsarbeit wird die Bedeutung der CAR-T-Zelltherapie bei HIV-Pat. mit hämatologischen Tumorerkrankungen hervorgehoben (9).

In allen vorgestellten Berichten kommen die Autoren zum Schluss, dass eine Therapie mit Axi-Cel beim HIV-DLBCL sicher und effektiv sei, dies schließt Patienten mit einem schlechten Immunstatus (deutlich reduzierte CD4-Zellzahl) mit ein.

## **Diskussion**

Seit Verfügbarkeit der cART können HIV-positive Pat. mit DLBCL vergleichbar zu HIV-negativen Pat. behandelt werden, einschließlich intensiver Zelltherapien wie der autologen oder allogenen Stammzelltransplantation (10, 11). Ein ausreichender Immunstatus erleichtert die Verträglichkeit, ist aber nicht zwingend erforderlich. Damit ist kein Grund ersichtlich, Pat. mit HIV-DLBCL eine CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel vorzuenthalten und dieser Patientengruppe damit eine wirksame Therapieoption, eventuell eine Heilungschance, zu nehmen. Die bisher publizierten Daten zur Axi-Cel-Therapie bei HIV-DLBCL lassen vielmehr darauf schließen, dass dieses Therapieverfahren bei HIV-Pat. gut durchführbar ist, auch wenn die Fallzahl gering

und die Beobachtungszeit bisher kurz ist. Auch die Tatsache, dass eine HIV-Infektion ein Ausschlusskriterium der Axi-Cel-Zulassungsstudien darstellte, spricht nicht gegen die Verwendung des Arzneimittels bei HIV-Pat., da in fast allen klinischen Studien grundsätzlich HIV-Pat. ausgeschlossen werden. HIV-positive Pat. von dem medizinischen Fortschritt einer CAR-T-Zelltherapie auszuschließen ist medizinisch nicht begründbar.

## Referenzen

1. Onkopedia-Leitlinie zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom:  
[Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom — Onkopedia](#)
2. AWMF S3-Leitlinie zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom:  
[AWMF Leitlinienregister](#)
3. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 377: 2531-2544, 2017.
4. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 141: 2307-2315, 2023.
5. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 386: 640-654, 2022.
6. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J med* 389: 148-157, 2023.
7. Barta SK, Noy A, Pasquini MC, et al. Observational cohort study of people living with HIV (PWH) treated with CD19-directed CAR T cell therapy for B-cell lymphoid malignancies – interim results of AIDS Malignancy Consortium (AMC) Study AMC-113. *Blood* 140 (Suppl.1): 1847-1848, 2022.
8. Hattenhauer ST, Mispelbaum R, Hentrich M, Boesecke C, Monin MB. Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients – a call for actions. *HIV Med* 24: 957-964, 2023.
9. Rust BJ, Kiem HP, Uldrick TS. CAR-T-cell therapy for cancer and HIV through novel approaches to HIV-associated haematological malignancies. *Lancet Haematol* 7: e690-e696, 2020.
10. Hübel K, Re A, Boumendil A, et al. Autologous stem cell transplantation for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral and rituximab era: a retrospective study by the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 54: 1625-1632, 2019.
11. Ambinder RF, Wu J, Logan B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for HIV patients with hematologic malignancies: the BMT CTN-0903/AMC-080 Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 25: 2160-2166, 2019.