Tragende Gründe

Gemeinsamer Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS):

Lifileucel zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten Melanoms

Vom 17. April 2025

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2

2. Eckpunkte der Entscheidung 2

3. Bürokratiekostenermittlung 3

4. Verfahrensablauf 3

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kann gemäß § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V im Benehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in einer Richtlinie gemäß § 136a Absatz 5 Satz 1 SGB V Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich festlegen. Diese Richtlinie kann insbesondere Mindestanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität regeln, die auch indikationsbezogen oder bezogen auf Arzneimittelgruppen festgelegt werden können. Darüber hinaus trifft die Richtlinie auf Grundlage des § 136a Absatz 5 Satz 4 SGB V die notwendigen Durchführungsbestimmungen, also Regelungen zum Nachweis und zur Überprüfung der Einhaltung der Qualitätsanforderungen, sowie Regelungen zu Folgen der Nichteinhaltung.

Entsprechende Regelungen werden unter anderem in der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) umgesetzt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss leitet der G-BA ein Beratungsverfahren zu einem Beschluss nach § 136a Absatz 5 SGB V zu dem Wirkstoff Lifileucel zur Behandlung des inoperablen oder metastasierten Melanoms gemäß 9. Kapitel § 5 VerfO ein.

Gemäß 9. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO kann der G-BA zu dem Zeitpunkt die Beratung über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V beginnen, zu dem ein Antrag auf Marktzulassung bzw. Indikationserweiterung einer Marktzulassung für ein ATMP bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eingereicht worden ist.

Für den Wirkstoff Lifileucel ist am 15. August 2024 bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA ein Antrag auf Marktzulassung für das Anwendungsgebiet „*treatment of unresectable or metastatic melanoma*“ eingereicht worden.[1,2]

Die Beurteilung über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V erfolgt insbesondere auf der Grundlage der Kriterien gemäß 9. Kapitel § 3 Absatz 2 Satz 1 VerfO. Dabei wird die Entscheidung des G-BA gemäß 9. Kapitel § 3 Absatz 2 Satz 2 VerfO auf der Basis von Informationen und Hinweisen insbesondere aus dem Zulassungsverfahren des ATMP, weiteren Studien- und Registerdaten, Anfragen an den betroffenen pharmazeutischen Unternehmer oder einem Expertengesprächen (Wortprotokoll siehe Anhang) getroffen.

In den Beratungen über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V wurde festgestellt, dass die Durchführung der Therapie mit Lifileucel im Vergleich zu

[1] https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-september-2024_en.xlsx
[2] https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-9-12-december-2024_en.pdf

geltenden Therapiestandards (insbesondere der Behandlung mit Checkpoint- und Kinaseinhibitoren) besonders komplex ist. Zudem besteht ein erhöhtes arzneimittelbezogenes Risikopotential, weshalb für den Erfolg der Anwendung des ATMP eine besondere Expertise, sowohl im Umgang mit zellulären Therapien als auch in der Behandlung von Akutkomplikationen, wie z.B. schweren Infektionen sowie intraabdominalen und intrakranialen Hämorrhagien, erforderlich ist. Diesbezüglich ging aus dem Expertengespräch hervor, dass im Rahmen der Anwendung des ATMP eine interdisziplinäre bzw. interprofessionelle Zusammenarbeit, insbesondere zwischen Dermatologie und Hämatoonkologie, im besonderen Maße, sowie geeignete infrastrukturelle Gegebenheiten der Behandlungszentren, wie beispielsweise das Vorhandensein einer Intensivstation, notwendig sind.

Darüber hinaus wird im Anwendungsgebiet von Lifileucel von einer relevanten Anzahl an Patientinnen und Patienten ausgegangen.

Der Unterausschusses Arzneimittel wird mit der Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die konkret festzulegenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung des ATMP beauftragt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL) hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG AMTP QS) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

An den Sitzungen wurden der Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), die Bundesärztekammer (BÄK) sowie der Deutsche Pflegerat (DPR) gemäß §§ 136 Absatz 3 und 136a Absatz 5 Satz 5 SGB V beteiligt.

Innerhalb der AG ATMP QS wurde am 30. Januar 2025 ein Expertengespräch gemäß 9. Kapitel § 4 VerfO durchgeführt.

Im Unterausschuss Arzneimittel am 8. April 2025 wurde über die Erforderlichkeit von Maßnahmen zur qualitätsgesicherten Anwendung zu dem ATMP beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. April 2025 über die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG ATMP QS	30. Januar 2025	Expertengespräch
AG ATMP QS	27. Februar 2025 27. März 2025	Beratung über die Einleitung eines Beratungsverfahrens zu einer Änderung der ATMP-QS-RL gemäß § 136a Absatz 5 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2025	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17. April 2025	Beschlussfassung

Berlin, den 17. April 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anhang: Wortprotokoll des Expertengespräches

Expertengespräch

gemäß § 136 a Abs. 5 SGB V i.V.m. 9. Kapitel § 4 VerfO
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lifileucel

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 30. Januar 2025
von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende:

Herr Prof. Dr. Enk

Herr PD Dr. Müller

Gemeinsamer Bundesausschuss

Beginn des Expertengesprächs: 10:00 Uhr

Herr Buch: Wir beginnen schon einmal. Wenn sich Herr Dr. Müller von der DGHO zuschaltet, der sich auch angemeldet hat, werden wir ihn noch vorstellen. – Wir starten mit dem Expertengespräch zu Lifileucel. Das ist der Aufhänger, warum wir uns heute hier treffen und warum Herr Professor Dr. Enk mit in unserer Sitzung sitzt, den ich herzlich begrüße. Er ist seitens der AkdÄ gemeldet, um uns mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Wie angedeutet, ist der Grund für dieses Expertengespräch der Zulassungsantrag von Lifileucel zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten Melanomen. Das ist der Aufhänger für uns, in der AG ATMP QS zu entscheiden, ob es für dieses Zellprodukt notwendig ist, qualitätssichernde Maßnahmen vorzunehmen. Um das besser einschätzen zu können, führen wir dieses Expertengespräch.

Das heißt, die Fragen, die wir heute stellen, drehen sich vor allem um den Patientenfluss. Wo schlagen die Patientinnen und Patienten auf? Wo werden sie behandelt? Wie werden sie behandelt? Gibt es Besonderheiten? Gibt es besondere Anforderungen an die Nachsorge der Patienten, gerade in diesem Anwendungsgebiet, sowohl zum jetzigen Therapiestandard, also wie passiert das jetzt, als auch perspektivisch, wie das mit dem neuen Zelltherapeutikum aussehen könnte?

Vielleicht können Sie uns mitnehmen, Herr Enk. Wie werden die Patienten heutzutage erkannt, und wie ist so ein rudimentärer Behandlungsablauf für Patienten mit diesen Formen der Melanome?

Herr Prof. Dr. Enk: Das kann ich gerne tun, Herr Buch. Ich darf mich kurz vorstellen. Mein Name ist Alexander Enk. Ich bin der ärztliche Direktor an der Hautklinik in Heidelberg und mit der Therapie von Melanomen am Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen befasst. Sie haben gefragt, welche Patienten das sind. Nun, im Augenblick sind das fortgeschrittene Stadium-IV-Patienten, die bei uns durch alle Therapielinien durchgefallen sind und immer noch einen guten ECOG-Status haben, also solche Patienten, die entweder schon mit Immuncheckpoint-Inhibitoren und/oder BRAF-MEK-Inhibitionen behandelt wurden, wenn sie BRAF- oder V600E-positiv waren, sprich: die entsprechende Mutation hatten.

Bei diesen Patienten, die zum Glück heutzutage deutlich länger leben als noch vor etlichen Jahren, stehen wir mit dem Rücken zur Wand, wenn so ein Patient ein Rezidiv bekommt. Dann gibt es mit viel Glück noch eine Studie für den Patienten, die gerade durchgeführt wird, die wir anbieten können, aber ansonsten keine weiteren therapeutischen Standards.

Da wir selber an dieser Iovance-Studie beteiligt waren, können wir sagen, dass mit Lifileucel noch eine Therapieoption für Patienten, die vom Performance-Status her noch gut sind, für die wir aber keine weitere Therapielinie haben, ein echter Segen war; denn viele Patienten haben auch in unserem Kollektiv, das wir überschauen, langfristig von der Therapie profitieren können.

Sie haben gefragt, wo die Patienten aufschlagen. Nun, üblicherweise in Deutschland in dermatologischen Kliniken, die onkologische Behandlungen durchführen, Hauttumorzentren, aber auch Zentren, die diese Zertifizierung nicht haben. Generell machen wir normalerweise die Erstdiagnose von Melanomen in unseren Kliniken. Wir machen die Primärexzision, stagen die Patienten, und danach wird entschieden, wie der Patient weiterbehandelt wird, entweder adjuvant, wenn er sich im Stadium II oder III befindet, oder neoadjuvant, oder mit fortgeschrittenen Therapien im Stadium IV, wie zum Beispiel Immuncheckpoint-Inhibition

oder BRAF-MEK-Inhibition. Chemotherapien kommen bei Melanomen eigentlich nicht zum Tragen. – Ich hoffe, das reicht zunächst als Ausführung.

Herr Buch: Ja, vielen Dank für den Einstieg. – Schönen guten Tag an Herrn Dr. Müller.

Herr PD Dr. Müller: Verzeihung, dass ich zu spät war.

Herr Buch: Kein Problem, Sie haben nicht viel verpasst, wollte ich gerade sagen. Es gab eine kleine Einführung und wir sind bei der ersten Frage, um in das Themengebiet und das Indikationsgebiet einzusteigen, wie der Patientenfluss hier abläuft. Wir stellen uns als Arbeitsgruppe die Frage zum Thema Qualitätssicherung. Ist es für dieses neue ATMP, für dieses neue Arzneimittel Lifileucel notwendig, Qualitätssicherung vorzunehmen, Anforderungen an die Kliniken und Leistungserbringer zu stellen? Das ist die Fragestellung, die wir heute in dem Gespräch eruieren wollen. Wollen Sie noch etwas zum Patientenfluss sagen? Wo sehen Sie die Patienten? Wo schlagen sie auf? Gibt es Besonderheiten im Behandlungsablauf oder in der Nachsorge, die speziell sind? Können Sie dazu etwas sagen? Danach habe ich Frau Acikgöz auf der Liste der Fragesteller.

Herr PD Dr. Müller: Im Endeffekt bin ich bei uns in der Klinik der Zelltherapeut. Wir machen das bei uns in der Klinik so, dass der Patientenfluss derart gestaltet wird, dass wir bei den Dermatologen die zelltherapeutische Mitbetreuung übernehmen. Die Vorstellung, die Indikationsstellung ist so, wie Herr Enk es gerade beschrieben hat. In den weiteren Schritten wird es so sein, dass die Patienten von beiden Kliniken für diese Zeit gemeinsam betreut werden. Gerade wenn man das IL-2 plus, die Zelltherapie geben muss, treten erhebliche Nebenwirkungen auf. In der Nachsorge wird man das zusammen weitermachen, wobei in der Situation der Nachsorge die Dermatologen wahrscheinlich führend sind. Diese Akutnebenwirkungen sind sicherlich zelltherapeutisch, aber in der Nachsorge führt die onkologische Situation wieder. – Vielleicht diese zwei, drei Ergänzungen, sonst fand ich das genau richtig.

Herr Buch: Vielen Dank. – Wir gehen in die Fragerunde, und ich gebe an Frau Acikgöz von der Deutschen Krankenhausgesellschaft.

Frau Acikgöz: Das wäre auch meine Frage gewesen, dass wir bei der Gentherapie eine besondere Expertise von Hämatologen und Onkologen brauchen. Können Sie sich das so vorstellen, dass der Patient trotzdem auf der Dermatologie bleibt und Sie den mitbetreuen, oder wird es eher der umgekehrte Weg, dass man eigentlich auf die Hämatologie/Onkologie, vielleicht auch KMT-Richtung denken muss und dann der Dermatologe mitbetreut? Können Sie uns etwas zu diesem Szenario sagen?

Herr Prof. Dr. Enk: Ich kann es aus dermatologischer Sicht kommentieren. Herr Müller hat es sehr gut aus hämatologischer Sicht gesagt. Wir machen es genauso, wie Herr Müller das gerade gesagt hat. Wir treten in Kontakt mit unseren Hämatologen, weil wir keine Intensivstationen auf der Dermatologie haben. Dort wird die Zelltherapie in Absprache mit den Hämatologen und die täglichen Visiten durch die Dermatologen durchgeführt. Sobald die Therapie vorbei ist, kommen die Patienten wieder zurück zu uns in die Dermatologie. Dann gibt es keine Besonderheiten in der Nachsorge, sondern der weitere onkologische Verlauf, wie Herr Müller das sagte, bestimmt das, was wir mit dem Patienten tun müssen.

Herr Buch: Herr Müller, wollen Sie ergänzen?

Herr PD Dr. Müller: Nein, es ist schon alles gesagt. Ich glaube, wegen dem IL-2 ist die Nähe zur Intensiv und eine intensive Pflege notwendig. Das ist kritisch für diese Therapie, zumindest an den frühen Tagen. Die Hauptnebenwirkungen treten am Anfang auf. Wenn man 10 bis 14 Tage überstanden hat, kommt da nicht mehr sehr viel an therapieassoziierten Nebenwirkungen, sodass man auf eine weniger intensive Wachstation gehen muss. Aber es ist dieser

Patientenpflegeschlüssel. Weil da sehr viel passieren kann, braucht man eine sehr enge Betreuung durch die Pflege und den ärztlichen Dienst, der abrufbar ist, plus eine Nähe zu – – Bei uns ist das eine Intermediate Care, und wir verlegen intensiv, wenn es in eine sehr instabile Situation wechselt. Wir haben keine Intensivstation in dem Sinne, aber die Intensivstation ist um die Ecke, wie das für die anderen Zelltherapien auch vorgeschrieben ist.

Herr Buch: Wir nehmen mit: Eine Intensivstation wird für die Anwendung dieser Zelltherapie als obligat angesehen oder muss auf jeden Fall in erreichbarer Nähe sein. Sie haben etwas zur Zusammenarbeit der Facharztgruppen gesagt. Sie haben gesagt, um das richtig wiederzugeben, dass bei der Indikationsstellung oder bei der Entscheidung, ob das Gentherapeutikum, das Zelltherapeutikum angewendet werden muss, Hämatoonkologen zusammen mit Dermatologen diese Entscheidung treffen und die Nachsorge wiederum rein dermatologisch erfolgen kann.

Herr Prof. Dr. Enk: Das ist richtig.

Herr PD Dr. Müller: Zuerst muss man die Indikation stellen, dass der Patient die Therapie braucht, und dann muss man gemeinsam entscheiden, ob der Patient diese Therapie überstehen wird, also fit genug ist. Wenn man beides mit ja beantwortet, geht man vorwärts. Beim zweiten Schritt ist der Hämatoonkologe eingebunden, wobei das ein erfahrener Dermatologe, der viel Zelltherapie mitmacht, selbst entscheiden kann. Es ist in der Regel so, dass man es im Team entscheidet.

Herr Buch: Vielen Dank. – Frau Kock von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Frau Kock: Der Fachinformation von Amtagvi entnehme ich, dass der Wirkmechanismus nicht bekannt sei. Könnten Sie vielleicht etwas zur Wirksamkeit des Präparates sagen? Wenn man bedenkt, dass der Wirkmechanismus unbekannt ist, was müsste man auf Dauer oder in der Nachsorge darauf basierend beachten? Mit welchen Nebenwirkungen könnte man rechnen? – Danke schön.

Herr Prof. Dr. Enk: Ich darf einleiten, Herr Müller kann es ergänzen. Das stimmt nicht ganz. Der Wirkmechanismus ist bekannt. Das sind tumorinfiltrierende Lymphozyten, die wir expandieren, die Spezifität für den Tumor haben und die Tumorzellen nach der Spezifität töten. Daraus resultieren oft die Nebenwirkungen. Ein Zytokin-Release-Syndrom können Sie deshalb bekommen, weil Tumorzellen umgebracht werden.

Es ist richtig, dass wir die einzelnen Antigene im Zweifelsfalle nicht kennen. Das müssen wir aber auch nicht, weil die aus dem Patiententumor selber erwachsen sind und ihren Weg zu dem Tumor des Patienten zurückfinden. Sie werden zwischendrin durch die Gabe zum Beispiel von Interleukin-2 scharf gemacht, entsprechend expandiert und erhalten in vivo, also im Patienten, noch einmal die Gabe von Interleukin-2, die wiederum zur Expansion dieser tumorinfiltrierenden T-Zellen führt. So ist der Mechanismus.

Herr PD Dr. Müller: Das würde ich genauso unterschreiben. Nach allem, was man mittlerweile über diese tumorinfiltrierenden Lymphozyten weiß, versteht man sehr gut, wie das funktioniert. Bei den Nebenwirkungen – das war der andere Teil der Frage, Wirkmechanismus und Nebenwirkungen – fragt man sich immer, ist das das IL-2 oder ist das die T-Zelle, weil man beides parallel gibt. Das kann man selten wirklich sagen. Das Fieber kann immer auch ein Infekt sein, weil sie Chemo bekommen und zu der Zeit keine Abwehr haben.

Das heißt, man schwebt immer irgendwo im Ungewissen. Die klassischen Nebenwirkungen sind irgendwelche Organmitreaktionen, die aber auch immer das eine oder das andere sein können. Häufig können mehrere davon beides sein. Eine Hautreaktion kommt meistens eher durch die T-Zelle, würde ich behaupten wollen, wenn da irgendetwas mit reagiert, sodass das nicht ganz klar ist. Letztendlich ist es so, dass diese T-Zellen auch andere Antigene – – In der

Regel ist solch eine T-Zelle spezifisch für den Tumor. Aber es können auch andere Reaktionen auftreten, was einen Teil der Nebenwirkungen erklärt. Das ist ein buntes Potpourri von vielen Problemen, die kommen könnten.

Herr Buch: Vielen Dank. – Frau Acikgöz, bitte.

Frau Acikgöz: Ich habe eine Frage zu den Zahlen: Wir haben ungefähr, korrigieren Sie mich, 25.000 Neuerkrankungen pro Jahr Melanom. Davon sind aber durchaus nicht so viele metastasiert. Wir haben die Zahl circa 1.000. Wie viele würden von denen aus Ihrer Sicht für diese Therapie infrage kommen? Können Sie uns das ungefähr sagen?

Herr Prof. Dr. Enk: Das ist schwer zu schätzen, muss man ehrlich gestehen. Ich denke, dass ungefähr 40 Prozent, 45 Prozent unserer Patienten langfristig von der Standardtherapie profitieren, was eine Immuncheckpoint-Blockade oder BRAF-Inhibition ist. Bei den übrig gebliebenen 55 bis 60 Prozent handelt es sich nicht in allen Fällen um fitte Patienten, die diese Therapie überstehen würden. Das heißt, wir haben eine Selektion von wenigen Patienten. Ich schätze, dass wir in Heidelberg, wir sind ein großes Zentrum, vielleicht zehn bis 15 Patienten pro Jahr haben.

Herr Buch: Vielen Dank für die Einschätzung, auch wenn Patientenzahlen immer schwierig sind. – Herr Müller, wollen Sie ergänzen?

Herr PD Dr. Müller: Das ist gefährlich, weil ich kein Dermatologe bin und diese Patienten nicht richtig einschätzen kann. Ich kann Ihnen nur die Studienzahlen wiedergeben. Ich hätte es ähnlich eingeschätzt, dass 55 Prozent wahrscheinlich wiederkommen. Wie viel Prozent davon nicht geeignet sind, ist schwierig abzuschätzen. Aber so eine ähnliche Größenordnung hätte ich auch angegeben, aus dem Bauch heraus, aber ohne eigene Erfahrungswerte.

Herr Buch: Danke. – Frau Groß vom GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Frage zur Nachsorge: Wenn man sich die Packungsbeilage der FDA zu diesem Präparat anschaut, werden behandlungsbedingte Todesfälle beschrieben, die aufgrund der Zytopenien, Infekte im Nachgang zur Applikation auftreten. Die treten bis zu 150 Tage nach der Applikation auf. Was bedeutet das für die Nachsorge? Gibt es spezielle Bedingungen oder Anweisungen für die Patienten, worauf sie achten müssen oder dass sie sich wie bei den CAR-T-Zellen in der Nähe eines Behandlungszentrums aufhalten sollen? Wie läuft das ab? Was bekommen die Patienten mit auf den Weg?

Herr Prof. Dr. Enk: Vielleicht können Sie zur akuten Nachsorge Stellung nehmen, Herr Müller?

Herr PD Dr. Müller: Sehr gerne. – In der akuten Nachsorge führt die Chemotherapie, also das Flu/Cy, diese Lymphodepletion, die die Patienten bekommen – – Dadurch haben sie eine vernünftige Immunsuppression. Es fehlt akut eine Reihe der Abwehrzellen. Die meisten dieser Abwehrzellen erholen sich aber sehr schnell, das heißt, das, was wir brauchen, um Bakterien abzuwehren. Das heißt, in der frühen Nachsorge, erholen sich diese Zellen in der Regel schnell. Es gibt Situationen, in denen durch diese Hyperinflammation das Knochenmark mit reagieren kann, wo es etwas länger zu Zellabfall kommen kann, also länger währende Immunschwäche. Aber das ist bei diesen Produkten, korrigieren Sie mich, Herr Buch, etwas, das seltener auftritt und nichts, was typisch ist.

Herr Buch: Danke. Sind die akuten zellnachsorgenden Themen die dermatologischen, Herr Enk?

Herr Prof. Dr. Enk: Ja, ich kann nur bestätigen, was Herr Müller gerade sagte. Ich selber komme aus der Rosenberg-Schule, ich war lange am NCT in Washington tätig. Da wurden diese Hochdosis-Therapien entwickelt. Damals war die Letalität erheblich höher, weil die Dosen von IL-2, die infundiert wurden, erheblich höher gewesen sind. Mittlerweile ist die akute Toxizität relativ gering. Es gibt sie immer noch, aber sie ist relativ gering. Das war auch in der

Zulassungsstudie so. Die langfristige Nachsorge ist eine Standardnachsorge wie bei jedem anderen Melanompatienten. Das heißt, die Patienten kommen alle drei Monate zu uns, bekommen ihr Staging und gehen üblicherweise, wenn nichts passiert ist, wieder nach Hause.

Herr Buch: Kurze Nachfrage meinerseits dazu: Wie lange schätzen Sie den Zeitraum ein, der das für die akutere Nachsorge und die, die in die reguläre übergeht, trennt?

Herr Prof. Dr. Enk: Herr Müller hat es spezifiziert. 14 Tage sind sicherlich akute Nachsorge nötig, je nachdem, wie es die Patienten vertragen haben. Wenn sie sich relativ rasch, und das gilt nicht für alle, aber die meisten schon, von ihrer Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie wieder erholt haben, gibt es keinen Grund, warum sie nicht in eine normale Nachsorge gehen sollten. Wenn das nicht der Fall ist, benötigen wir weiterhin hämatologische Hilfe.

Herr Buch: Wir reden eher von Tagen bzw. wenigen Wochen als zum Beispiel von Monaten oder dergleichen.

Herr Prof. Dr. Enk: Ja.

Herr Buch: Danke. – Frau Zimmer, bitte.

Frau Zimmer: Frau Groß hat die Frage auf die Nachsorge gerichtet. Mich interessiert: Wie schätzen Sie die längerfristigen immunologischen Beeinträchtigungen, insbesondere bezüglich der Zytopenien bzw. der Infektionsraten ein? Bei zellspezifischen Therapien sehen wir durchaus, dass diese Problematik verzögert auftritt. Das ist das Erste.

Das Zweite wäre zu den Zahlen. Wenn man sich die zertifizierten Hautkrebszentren anschaut, dann betreuen diese im Jahr ungefähr – –

(Tonausfall)

Herr Buch: Jetzt ist Frau Zimmer abhandengekommen. Frau Groß, wissen Sie vielleicht, was Frau Zimmer weitergehend fragen wollte?

Frau Groß: Leider nicht.

Herr PD Dr. Müller: Wir können die erste Frage beantworten, oder sollen wir warten, bis sie zurückkommt?

Herr Buch: Einen Moment. – Frau Zimmer, jetzt sind Sie wieder zurück. Können Sie uns wieder hören?

Frau Zimmer: Ja, ich höre Sie. Entschuldigung, irgendwie ist die Leitung nicht stabil. Ich bin vorhin schon einmal herausgefallen. – Es ging um spätere immunologische und infektiologische Probleme, die in der Nachsorge einer besonderen Aufmerksamkeit bedürfen. Das sehen wir bei zellspezifischen Therapien auch so.

Das Zweite war zu den Zahlen. Die Deutsche Krebsgesellschaft hat zertifizierte Hautkrebszentren. Dort sind 16.000 Patienten pro Jahr dokumentiert. Davon waren etwa 1.700 Fälle mit metastasiertem Melanom angegeben. Das wären in der Größenordnung ungefähr 65 Prozent aller in Deutschland auftretenden Patienten. Das heißt, zurück an Sie als Frage gerichtet, es wären einige hundert Patienten im Jahr, die gegebenenfalls für diese Therapie infrage kämen. Ist das als Einschätzung richtig?

Herr Prof. Dr. Enk: Vielleicht kann Herr Müller mit dem ersten Teil beginnen und ich ergänze den zweiten.

Herr PD Dr. Müller: Diese Rechnung kannten wir, um die zweite Frage zu adressieren, vom DLBCL. Dass die Zahlen letztendlich deutlich unter dem liegen, was eigentlich sein müsste, ist ein Zuweiserproblem. Es gibt eine Reihe von Dingen, die man diskutieren muss. Aus der Erfahrung würde ich diese Zahlen eher als zu überschätzt einstufen. Man muss da vorsichtig

sein. Man könnte es vielleicht so formulieren, dass es sicher nicht mehr werden als das, was Sie gerade skizziert haben. Alles andere muss man, glaube ich, sehen.

Die erste Frage ist eine spannende, aber eine komplexe Frage. Der große Unterschied sind zwei Dinge. Das Erste ist, dass das B-Zell-Lymphom an sich das Immunsystem stark beeinträchtigt. Die Vortherapien sind alle immunologisch aktiv, weil wir immer Lymphozyten treffen und B-Zellen angreifen, egal, ob Myelom oder CD19 bei den indolenten und aggressiven Lymphomen, sodass wir mit einer B-Zell-Depletion, die lang ist, mit einer T-Zell-Depletion, die extrem ausgeprägt ist, einen anderen Immundefekt sehen.

Wir publizieren gerade ein Paper dazu, dass das zum Beispiel bei einer Autoimmunerkrankung, die wir machen, mit CD19-CARs ganz anders ist, weil sich das Immunsystem viel schneller erholt und die deshalb viel weniger Langzeitdefekte haben. Selbst mit dem gleichen Target ist das erkrankungsabhängig, also CD19 und CD19 bei unterschiedlichen Erkrankungen. Das ist das Erste.

Das Zweite: Die B-Zelle als Ziel macht einen erheblich anderen Defekt, sodass bei diesen TILs diese starke, langanhaltende T-Zell-Depletion plus die B-Zellen, die fehlen, plus die Knochenmarkdepression, die, weil die Erkrankung CD19 im Knochenmark angegriffen wird, dort eine starke Hyperinflammation macht. Lange Knochenmark-Schäden, dieses Eyecatch, was als neue Toxizität definiert ist, gibt es bei den TILs in der Form nicht, weil die Therapie biologisch sehr unterschiedlich ist. Da hätte ich wenig Angst.

Herr Prof. Dr. Enk: Ich kann das ergänzen. TILs sind keine CARs. Das ist der Hauptunterschied. Sie sind schon viel länger im therapeutischen Gebrauch, muss man sagen. Ich meine, Rosenberg hat in den Achtzigerjahren damit begonnen. Das heißt, die Erfahrung ist relativ groß.

Was die Zahlen angeht: Wie gesagt, Sie dürfen nicht vergessen, dass die meisten unserer Therapien erst einmal auf die Immuncheckpoint-Inhibitoren und die zielgerichteten Therapien ansprechen. Die meisten rezidivieren hinterher spät. Das heißt, das sind in aller Regel Patienten, die schon eine lange Therapiegeschichte hinter sich haben und älter sind. Die kommen nicht für eine solche Therapie infrage. Man muss sich den Patienten wirklich sehr gut anschauen. Die wenigsten sind in der Lage, so eine TIL-Therapie auszuhalten, wenn sie in dem Stadium sind, von dem wir gerade reden, sozusagen Durchlaufen aller Standardtherapien.

Herr Buch: Vielen Dank. – Ich sehe Frau Zimmer nicken, daher denke ich, die Frage ist beantwortet. – Frau Wispler von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Wispler: Herr Müller hat das gerade für mich beantwortet. Ich habe auch die Frage gehabt, ob die Patienten nicht hinterher so nachgesorgt werden müssten, wie etwa Patienten nach einer Knochenmarktransplantation oder so. Aber Sie haben das gerade sehr gut erklärt. Das war auch bei uns ein Fragezeichen.

Das andere ist, dass ich aus Patientensicht bestätigen möchte, dass sich nicht alle Patienten, die dafür infrage kämen, zu dieser Therapie entschließen werden, weil es ein riskanter Eingriff ist und nicht alle so einen guten Status haben, wenn sie zum Beispiel älter sind oder verschiedene Vorerkrankungen haben. Das heißt, nicht jeder, der potenziell infrage käme, die Zahl wurde genannt, wird sich dafür entschließen. Das ist unserer Ansicht nach wichtig zu sagen, denke ich. – Danke.

Herr Buch: Vielen Dank. – Frau Acikgöz, bitte.

Frau Acikgöz: Ich habe eine etwas kleinkarierte Frage an die Dermatologie, aber sie ist im Hinblick auf die Formulierung von QS-Anforderungen nicht unerheblich. Würden Sie sagen, dass die Indikation allein vom Dermatologen gestellt werden kann, oder benötigt es dafür auf

jeden Fall eine Art Tumorkonferenz oder zumindest eine Hinzuziehung des Hämatologen/Onkologen? Können Sie das selbst beurteilen?

Herr Prof. Dr. Enk: Die Tumorkonferenz ist bei uns immer Pflicht. In der sitzen bei uns auch immer die Hämatologen mit drin. Das heißt, wir haben die Expertise vor Ort. Und nein, man muss den Hämatologen vorher fragen, ob er meint, dass der Patient dieses TIL überstehen wird. Ich glaube, wir können das gut einschätzen. Aber da die Therapie final bei den Hämatologen durchgeführt wird, haben die therapeutisch in dem Moment den Hut auf und tragen die Verantwortung für den Patienten, das ist ganz klar.

Frau Acikgöz: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage, Herr Buch, wenn Sie erlauben, zum Handling der Methode. Gibt es etwas, was man besonders beachten muss? Ist das sehr zeitkritisch, was man da macht? Gibt es beim Biopsat etwas Besonderes? Sie waren beide an der Studie beteiligt. Gab es Fälle, bei denen man gesagt hat, man konnte mit dem Biopsat nichts anfangen?

Herr Prof. Dr. Enk: Es gab Fälle, in denen wir keine ausreichend großen Biopsien bekommen konnten. Das war bei uns gelegentlich ein Problem, weil wir auf die Chirurgen angewiesen sind, und die Chirurgen sagen manchmal, das ist uns zu heikel, das machen wir nicht. Das war das einzige Problem in diesem Zusammenhang. Sonst ist die Therapie, korrigieren Sie mich, kein Problem.

Herr PD Dr. Müller: Das schätze ich genauso ein.

Herr Buch: Weitergehend kann man davon ausgehen, dass der sonstige Umgang mit kryokonservierten Materialien im Ablauf im Kliniksetting im Haus der gleiche ist wie bei anderen Zelltherapeutika.

Herr Prof. Dr. Enk: Ja.

Herr Buch: Ich schaue in die Runde, ob noch weitere Fragen offen sind. Wir haben uns stark auf die Nachsorge fokussiert und einen kleinen Schwenk in Richtung Indikationsstellung gemacht. Von meiner Seite gibt es noch die Frage: Die Erfahrung, die vorliegen muss, um zu entscheiden bzw. das Arzneimittel anwenden zu können – wir reden immer von netten Zahlen wie Mindestmengen –, sind schwierig zu definieren. Was würden Sie als grundlegende Erfahrung, neben dem Facharztstandard, den der Arzt oder die Behandlungseinrichtung mitbringen müssen, als notwendig ansehen, um die Entscheidung zu treffen oder die Anwendung durchzuführen? Haben Sie etwas, das Sie uns mitgeben können?

Herr Prof. Dr. Enk: Das kann man bei der Entscheidungsfindung einsetzen. Das traue ich allen zertifizierten Hautkrebszentren zu; denn da sind die Mindeststandards klar definiert. Was die Therapie angeht, das kann sicherlich Herr Müller ergänzen, aber alle Zentren, die mit Zelltherapien Erfahrung haben, werden sich mit TILs nicht schwertun.

Herr PD Dr. Müller: Ja genau. So würde ich es auch formulieren. Ein zelltherapeutisches Zentrum wird das alles in dem Gesamtpaket handeln können. Die Frage ist, ob es zelltherapeutische Zentren sein müssen. Wir sprechen im Moment von CAR-Zentren, das ist die zertifizierte Situation, ob die TILs eventuell ein Stückchen besser verträglich sind. Bei Bispezifischen sagen wir auch, dass das andere Kliniken machen können. Die bekommen auch ein CRS, die kriegen auch ein ICANS. Die müssen theoretisch bestimmte Erfahrungen mit diesen Reaktionen vorhalten können. Das finde ich aber eine schwierige Einschätzung. Ich weiß nicht, ob man das aufmachen sollte. Vielleicht sollte man sich perspektivisch überlegen, wenn flächendeckend mehr Erfahrung vorhanden ist, dass man die später aufmachen kann. Ich versuche kategorisch zu sagen, das können nur CAR-T-Zellzentren, große Kliniken. Wahrscheinlich ist es sinnvoll, das an CAR-T-Zellzentren zu machen.

Herr Buch: Etwas heruntergebrochen sagen Sie, dass eine Erfahrung in der Zelltherapie und darüber hinaus in der Grunderkrankung selbst notwendig ist. Würden Sie dem zustimmen können? Sehen Sie noch etwas darüber hinaus? Oder korrigieren Sie mich gerne. – Okay, ich habe ein Nicken gesehen. – Frau Wispler, bitte.

Frau Wispler: Ich habe festgestellt, ich habe mich vorhin nicht vorgestellt. Herr Hodel und ich sind vom Hautkrebs-Netzwerk Deutschland und freuen uns sehr, hier dabei sein zu können und den Experten bei der Gelegenheit eine Frage stellen zu können. Beim Melanom, was progredient geht es manchmal sehr schnell. Wie ist gesichert, dass Patienten, bei denen auf einmal die Immuntherapie nicht mehr wirkt oder aus irgendeinem anderen Grund ein Rezidiv schnell fortschreitet, diese Therapie möglichst schnell bekommen? Zur Herstellung dieser Zellen muss auch noch etwas Zeit verstreichen, oder? Wie ist das? Wie ist der Zeithorizont bei dieser Therapie für Patienten, die das dringend benötigen?

Herr Prof. Dr. Enk: Ich habe nicht alles verstehen können, weil die Verbindung relativ schlecht ist. Aber ich glaube, die Frage ging dahin: Wie schnell muss man bei Patienten reagieren, die unter Immuntherapie oder Checkpoint-Inhibitionen einen Progress haben?

Herr Buch: Genau bzw. die Frage, wie lang die Dauer der Gesamtbehandlung, der Durchführung der Methode mit Extraktion ist.

Herr Prof. Dr. Enk: Wie gesagt, es hängt davon ab, wo die Metastasierungen beim Patienten sind. Im Prinzip kann man aus jeder Metastase, die größer als anderthalb Zentimeter Durchmesser ist, eine TIL-Therapie gewinnen. Das Problem ist, die sind teilweise in der Lunge und an anderen Organen. Dann ist es oft nicht trivial, die herauszubekommen und die Chirurgen zu motivieren, das schnell zu tun. Das ist der limitierende Faktor.

Auf der anderen Seite muss man sagen, diese Patienten haben keine großen Alternativen mehr; denn Chemotherapie wirkt nicht, die anderen Therapien haben sie durch. Das heißt, das ist oft für die Patienten, die vom Performance-Status her dafür geeignet sind, die letztmögliche Therapie. Man ist darauf angewiesen, dass das Räderwerk, was die Extraktion dieser Metastase angeht, möglichst geölt ist. In Heidelberg war das selten ein Problem, aber das kann an anderen Standorten schwierig sein.

Herr Buch: Vielen Dank. – Herr Müller, wollen Sie ergänzen?

Herr PD Dr. Müller: Letztendlich ist alles gesagt. Diese Zeit der Herstellung ist auf der anderen Seite fix. Darüber haben wir noch nicht gesprochen. Das dauert die Zeit, die es dauert, diese 22 Tage. Es kann passieren, dass in dieser Zeit der Tumor so progredient ist oder irgendwo anders eine kritische Metastase auftritt, die dazu führt, dass man sich gegen die Therapie entscheidet. Aber in der Regel funktioniert das.

Herr Buch: Vielen Dank für die Ausführungen. – Ich schaue in die Runde, ob es seitens der Bänke weitere Fragen gibt. Frau Kock, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Kock: Ab welchem Zeitpunkt können Sie aus Ihrer Einschätzung sagen, dass das Nebenwirkungsprofil etwas gesunken ist? Wäre das erst nach den 150 Tagen, also nach drei Monaten, oder nach einem halben Jahr? Es geht in die Richtung: Ab wann wäre eine wohnortnahe Nachsorge möglich? Oder sollte der Patient immer auf die ursprüngliche Behandlungseinrichtung, in diesem Fall das Zentrum, zurückgreifen und dort vorstellig werden?

Herr PD Dr. Müller: Im Endeffekt, das haben wir vorher schon gestreift, ist die wirklich kritische Zeit der stationäre Aufenthalt, diese ersten zehn bis 14 Tage. Danach ist das nicht mehr so sehr dramatisch, sodass man potenziell heimatnah die Nachsorge mitbetreuen könnte. Diese längere Toxizität ist anders als bei den CAR-T-Zelltherapien, sodass man es vertreten könnte, dass sie heimatnäher und nicht so eng am Zentrum angebunden sind. Diese

Vorschrift, die es bei den CAR gibt, dass die zwei Monate lang maximal eine Stunde weg sein dürfen, würde ich so bei den TILs nicht sehen. Das kann man viel offener machen. Dass sie in der Nachsorge regelhaft noch zum Zentrum müssen, sollte man schon machen. Aber das ist etwas, was man patientenspezifisch und individuell mit denen bespricht. Ich sehe die Vorschrift nicht so, dass die zwei Monate, wie bei den CAR zentrumsnah sein müssen. Nach den 14 Tagen ist das Risiko so klein, dass man das auch mit größeren Entfernungen machen könnte.

Herr Buch: Vielen Dank. – Frau Zimmer, bitte.

Frau Zimmer: Ich habe noch eine Frage, die über das Produkt selbst mit der Zulassung der FDA hinausgeht. Wie sehen Sie die Entwicklung insgesamt? TILs sind kein neues Thema beim Melanom. Jetzt steht dieses Produkt hier zur Diskussion. Wir sprechen über weit fortgeschritten vorbehandelte Patienten. Sehen Sie – als Einschätzung – weiteres Entwicklungspotenzial in früheren Linien, in Kombinationen? Wie schätzen Sie insgesamt diese Therapie ein?

Herr Prof. Dr. Enk: Sie meinen spezifisch nur die TILs?

Frau Zimmer: Genau, die TILs oder dieses Produkt in die Zukunft gerichtet, damit man einen Eindruck hat: Ist das eine kleine Sparte für bestimmte Patienten? Oder sehen Sie einen Aufbruch in neuere Entwicklungen, dass sich das gegebenenfalls in Überlegungen zu Kombinationstherapien oder früheren Linien weiter ausweitet? Damit man einen gewissen Eindruck hat, wo wir mit dieser Fragestellung stehen, die uns heute beschäftigt.

Herr Prof. Dr. Enk: Man muss sagen, es gibt im Augenblick eine weitere Studie in den USA, die bei Patienten, die therapienaiv sind, noch läuft. Dort soll überprüft werden, ob das für solch ein Patientenkollektiv von Vorteil ist. Ich muss sagen, ich sehe das skeptisch; denn die Toxizität der Behandlung ist sehr hoch. Das muss man immer als Rate Limiting Factor berücksichtigen. Ich glaube, das therapeutische Vorgehen in Europa und Amerika ist nicht deckungsgleich. Zum Beispiel waren diese IL-2-Hochdosis-Therapien jetzt schon in Amerika zugelassen und konnten an spezialisierten Zentren gemacht werden. In Europa hat sich das wegen der Toxizität nie durchgesetzt. Deshalb glaube ich, dass es im Augenblick wenig Bestrebungen geben wird, diese sehr aufwendige Therapie in Kombination mit anderen Dingen einzusetzen. Hintereinander, sequenziell machen wir das schon, aber nicht auf einmal.

Herr Buch: Herr Müller, möchten Sie ergänzen?

Herr PD Dr. Müller: Ja, ich finde auch, was Herr Enk gerade gesagt hat, diese Möglichkeit der sequenziellen Therapie in Situationen, in denen man den Tumor kontrolliert, er aber noch nicht ganz weg ist, hilft es möglicherweise, weil der Tumor noch kontrolliert ist und nicht rasant weiterwächst. Kombinationsmöglichkeiten finde ich sehr spannend. Den Rest haben wir schon gehört.

Herr Buch: Vielen Dank. – Ich schaue in die Runde, ob Fragen offengeblieben sind. – Ich habe noch die Frage zum Thema Registermeldung. Gibt es ein spezielles Register, von dem Sie sagen, dorthin müssten die Daten der Behandlung mit Lifileucel gemeldet werden, um Wissen zu generieren, dass man dahinter etwas Verpflichtendes setzt? Gibt es da etwas? Haben Sie dazu eine Einschätzung?

Herr Prof. Dr. Enk: Bislang gibt es nach meiner Erkenntnis nichts. Die Patienten werden im Rahmen der Hautkrebszentren ohnehin dokumentiert, und zwar sehr gut dokumentiert. Ich glaube, dafür ist nicht unbedingt ein weiteres Register erforderlich. – Ich weiß nicht, wie Herr Müller das sieht.

Herr PD Dr. Müller: Genauso. Ich sehe es, weil es sehr unterschiedlich ist, nicht in den klassischen Zellulär-Therapieregistern, sondern eher auf der Seite der Dermatologen, weil die

Hauptnachsorge bei den Dermatologen durchgeführt werden wird, sodass die hämatoonkologischen Register nicht die richtigen Register dafür wären. Das sehe ich genauso. Ich bin ein Feind von immer neuen Registern, damit man noch fünf Register bedienen muss. Wenn das in normale Register implementiert werden könnte, würde ich das voll unterstützen. Wir dokumentieren mittlerweile alles fünffach, also immer, wenn es irgendwie geht, das gleiche Register bedienen, vielleicht dann mit einigen neuen Spalten.

Herr Buch: Vielen Dank für die Einschätzung. Der Blick war auf so etwas wie das Stammzellregister oder in diese Richtung gerichtet. Aber dass das hier nicht greift, das haben Sie uns jetzt gesagt.

Herr PD Dr. Müller: Ja, ich fände es aus dem Grund schwierig, weil die Nachsorge bei den Dermatologen läuft. Belassen Sie es lieber in dem dermatologischen Register, weil das sonst wieder ein neues Register und etwas ist, was man anders machen muss.

Herr Buch: Vielen Dank. Das wäre von meiner Seite alles. – Ich schaue noch einmal, ob sich seitens der Bänke letzte Fragen ergeben haben. – Das sehe ich nicht. Ich möchte Ihnen beiden vielen Dank sagen, dass Sie uns heute zu diesem Krankheitsbild, zu diesem neuen ATMP Rede und Antwort gestanden haben. Wir haben ein Wortprotokoll angefertigt und werden mit Ihren Antworten in die weitere Beratung gehen und schauen, inwieweit für Lifileucel Qualitätssicherung notwendig wäre, um die Patientensicherheit und die Therapiesicherheit seitens des G-BA zu steuern. Vielen Dank für Ihre Einschätzungen. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke.

Schluss des Expertengesprächs: 10:45 Uhr