

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Loncastuximab tesirin (rezidiertes oder refraktäres diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom);

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung
und von Auswertungen

Vom 17. Juli 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Juni 2025 (BAnz AT 26.08.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Loncastuximab tesirin gemäß dem Beschluss vom 2. November 2023 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:**

Loncastuximab tesirin

Beschluss vom: 17. Juli 2025

In Kraft getreten am: 17. Juli 2025

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin:

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Dezember 2022):

Zynlonta wird angewendet als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien.

Anwendungsgebiet für die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen (Beschluss vom 17. Juli 2025):

Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

1. Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

Unter Verweis auf die Begründung zur Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin zum Zwecke der Nutzenbewertung, die dem verfahrenseinleitenden Beschluss zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung vom 16. Januar 2025 zugrunde liegt, ergeben sich folgende Anforderungen:

1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Population	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt
Intervention	▪ Loncastuximab tesirin Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Loncastuximab tesirin sind zu berücksichtigen.
Comparator	Individualisierte Therapie unter Auswahl von ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, ▪ Tafasitamab + Lenalidomid, ▪ Odronextamab, ▪ Epcoritamab und ▪ Glofitamab

	Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen.
Outcome	Mortalität ▪ Gesamtüberleben Morbidität ▪ Patientenberichtete Symptomatik, gemessen mit einem validierten Instrument Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument Nebenwirkungen ▪ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) operationalisiert als unerwünschte Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen; Gesamtrate ▪ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▪ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads)

1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung der Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und der methodischen Limitationen bei nicht-randomisierten Vergleichen wird für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung folgende Anforderung an das Studiendesign und an die Datenquelle gestellt.

1.2.1 Anforderung an das Studiendesign

- Nicht randomisierter, prospektiver Vergleich von Loncastuximab tesirin mit dem aufgeführten Komparator
 - vorzugsweise als adaptive Plattform-Registerstudie
 - andernfalls als vergleichende Registerstudie,
 - sofern beide oben genannten Optionen nicht durchführbar sind, ist eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) durchzuführen.
 - Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips gewählt werden.

1.2.2 Anforderung an die Datenquelle

- Nutzung von Registern oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform als

Datenquelle, die den Anforderungen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens folgende Qualitätskriterien erfüllen¹:

- o Detaillierte Registerbeschreibung bzw. Beschreibung der Datenplattform (Protokoll)
- o Exakte Definition beziehungsweise Operationalisierung von Expositionen (Art und Dauer der medikamentösen Therapie und anderer Begleittherapien), klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern
- o Verwendung von Standard-Klassifikationen und -Terminologien
- o Verwendung von validierten Standard-Ehebungsinstrumenten (Fragebögen, Skalen, Tests)
- o Schulungen zu Datenerhebungen und -erfassung
- o Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes
- o Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin beziehungsweise zum Patienten, zur Erkrankung, zu wichtigen Untersuchungen und zu Behandlungen / Interventionen
- o Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten insbesondere zur Abgrenzung der Patientenpopulation, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation infrage kommt
- o Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um eine Repräsentativität zu erreichen
- o Vorgaben, um Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt und Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte zu gewährleisten
- o Source data verification für 100 % der Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für den primären Endpunkt und für mindestens 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum für alle weiteren Endpunkte über den Zeitraum seit Beginn der Datensammlung
- o Bei Nutzung eines Registers: Gewährleistung wissenschaftlicher Unabhängigkeit und Transparenz
- Nutzung eines Registers oder einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform, in dem eine Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphom gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt beziehungsweise der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist

1.2.3 Primäre Datenquelle und Einbindung weiterer Datenquellen

- GLA- und RUBIN-Register, sofern die in Abschnitt 1.2.2. genannten Qualitätskriterien erfüllt sind
- Eine Einbindung weiterer Register ist unter Berücksichtigung sämtlicher in Abschnitt 1.2.2 benannten Anforderungen an die Datenquelle ebenfalls möglich

¹IQWiG A25-06: AbD-Konzept – Loncastuximab tesirin (DLBCL)

1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Unter Berücksichtigung, dass nach 24 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben zu erkennen sein sollte, soll folgende Beobachtungsdauer bei der Erhebung der anwendungsbegleitenden Daten umgesetzt werden:

- 24 Monate

Die vorhandenen Daten zu Loncastuximab tesirin und den Vergleichstherapien liefern keine hinreichenden Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung. Es erfolgt daher eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien, in denen Effektgrößen für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin aufgezeigt werden, die auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese aufdeckbar sind.

- Annahmen für die orientierende Betrachtung der Fallzahlszenarien:
 - Power von 80 %
 - Stichprobengrößen: $N = 500$, $N = 600$ und $N = 700$
 - Ereignisanteile der Kontrollgruppe: 70 %, 82,5 % und 95 % zu Monat 36; Ereignisanteile der Interventionsgruppe: 5 % bis 70 %, bis 80 % bzw. bis 90 %
 - Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test)
 - verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$)
 - Rekrutierungsverhältnisse: 1:1, 1:3 und 1:5
- Circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu erwarten
- Aufdeckbare Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben: Hazard Ratio = 0,32 bis 0,40 zum Vorteil von Loncastuximab tesirin gegenüber der Vergleichstherapie

Anhand dieser orientierenden Betrachtung von Fallzahlszenarien kann davon ausgegangen werden, dass eine anwendungsbegleitende Datenerhebung für die vorliegende Fragestellung unter Berücksichtigung der im Anwendungsgebiet rekrutierbaren Patientinnen und Patienten mit überwiegender Wahrscheinlichkeit realisierbar ist. Die finale Fallzahlplanung ist Bestandteil der zu erstellenden Studienunterlagen (statistischer Analyseplan, Studienprotokoll; siehe Abschnitt 1.5).

1.4 Auswertungen der Daten zum Zweck der Nutzenbewertung

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA folgende Auswertungen vorzulegen:

- Zwischenanalysen

Es sollen Auswertungen zu zwei Zwischenanalysen vorgelegt werden. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die in Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte.

Die Zwischenanalysen sind entsprechend den Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Dabei ist zu jeder Zwischenanalyse auch eine Prüfung auf Abbruch wegen Vergeblichkeit vorzunehmen.

Durchführung der finalen Fallzahlschätzung in Zwischenanalysen:

Auf Basis der ersten Zwischenanalyse soll anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorgenommen werden, sofern dies anhand der rekrutierten Personen bereits möglich ist. Kann eine endgültige

Fallzahlschätzung zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse nicht durchgeführt werden, ist dies darzulegen und nachvollziehbar zu begründen. In diesen Fällen kann die endgültige Fallzahlschätzung mit der Zwischenanalyse vorgelegt werden, in der eine ausreichende Rekrutierung für eine endgültige Fallzahlschätzung erreicht wurde. Zu jeder weiteren Zwischenanalyse, in der eine endgültige Fallzahlschätzung noch nicht durchgeführt werden kann, sind die Gründe dafür nachvollziehbar darzulegen. Spätestens zum Zeitpunkt der letzten Zwischenanalyse ist anhand der dann möglichen, genaueren Effektannahmen eine endgültige Fallzahlschätzung vorzulegen.

Die endgültige Fallzahlschätzung kann zum Zeitpunkt ihrer Vorlage ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze in Anlehnung an das Vorgehen im Konzept des IQWiG durchgeführt werden.

Die Zwischenanalysen sind anhand des Moduls 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten.

- Finale Auswertungen zum Zweck der erneuten Nutzenbewertung

Die finalen Auswertungen sind entsprechend den Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA gilt der in Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA aufzubereiten.

1.5 Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans

Der pharmazeutische Unternehmer hat vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen ein Studienprotokoll sowie einen statistischen Analyseplan zu erstellen.

Bezüglich der Auswertung der Daten sind im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan insbesondere folgende Informationen vorab darzulegen:

- Angaben zu den verwendeten statistischen Methoden und Modellen sowie Nennung der Verfahren und der Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung
- Angaben zum erwarteten Umfang und den Gründen für fehlende Daten sowie Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten und Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten
- Angaben zum Umgang mit unplausiblen Daten und Ausreißern
- Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen
- Angaben zum Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten
- Angaben zur Identifizierung sowie zur adäquaten, präspezifizierten Adjustierung für Confounder
- Angaben zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren
- Angaben zu Zwischenanalysen unter Berücksichtigung der Anforderungen in Abschnitt 1.4 und den Vorgaben in Abschnitt 2.3
- Angaben zu Abbruchkriterien wegen Vergeblichkeit

- Angaben zu den Kriterien für die Wahl der konkreten Therapielinie für den Einschluss der Patientinnen und Patienten in die AbD in Abhängigkeit der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien

2. Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist

2.1 Vorlage eines Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans zur Abstimmung mit dem G-BA

Die vom pharmazeutischen Unternehmer erstellten finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan sind dem G-BA zur Abstimmung bis spätestens zum 17. Dezember 2025 zu übermitteln.

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung des Studienprotokolls sowie des statistischen Analyseplans vor und übermittelt dem pharmazeutischen Unternehmer in der Regel innerhalb von 12 Wochen schriftlich das Ergebnis.

Vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der Arzneimittelnutzenverordnung eine Beratung beim G-BA zu beantragen. Gegenstand einer solchen Beratung sind insbesondere die Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan. Um die adäquate Berücksichtigung der in der Beratung adressierten Gesichtspunkte bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans seitens des pharmazeutischen Unternehmers zu ermöglichen, ist die Beratungsanforderung spätestens bis zum 14. August 2025 beim G-BA einzureichen.

Stellt der G-BA im Rahmen der ersten Einreichung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans fest, dass die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen unzureichend umgesetzt sind, erhält der pharmazeutische Unternehmer einmalig die Möglichkeit, die Studienunterlagen zu überarbeiten. Der G-BA fasst hierzu einen Feststellungsbeschluss im Verfahren der anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen, welcher den notwendigen Anpassungsbedarf an den Studienunterlagen darlegt. Die Frist zur Einreichung des überarbeiteten statistischen Analyseplans und des Studienprotokolls beträgt 4 Wochen, sofern im Feststellungsbeschluss nichts Anderweitiges festgelegt wird.

Der G-BA kann zu dem Ergebnis kommen, dass die anwendungsbegleitende Datenerhebung anhand des eingereichten Studienprotokolls und statistischen Analyseplans unter der Auflage durchgeführt werden kann, dass weitere für die Umsetzung der Anforderungen aus diesem Beschluss als zwingend erforderlich erachtete Anpassungen an den Studienunterlagen vorgenommen werden müssen.

2.2 Vorlage von Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung)

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA 6 Monate, 18 Monate und 36 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierenden Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung insbesondere Angaben

- zur Anzahl und zur jeweiligen medikamentösen Behandlung der bisher eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- zu patientenbezogenen Beobachtungszeiten, und

- zu möglichen Abweichungen bezüglich der erwarteten Rekrutierungsanzahl vorzulegen.

2.3 Vorlage von Zwischenanalysen

Zu folgenden Zeitpunkten nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierenden Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung sind Zwischenanalysen durchzuführen und entsprechende Auswertungen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 1.4 genannten Anforderungen dem G-BA vorzulegen:

- 18 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung
- 36 Monate nach Beginn der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der G-BA nimmt unter Einbindung des IQWiG eine Prüfung der Zwischenanalysen vor.

3. Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten spätestens bis zum 17. Januar 2031 vorzulegen.

Die Vorlage dieser Auswertungen hat in Form eines Dossiers nach Maßgabe der Bestimmungen in Kapitel 5 § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA unter Berücksichtigung der Vorgaben dieses Beschlusses nach Kapitel 5 § 58 VerfO des G-BA zu erfolgen.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Juli 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken