

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen	4
2.1.1	Fragestellung gemäß PICO-Schema.....	4
2.1.2	Art und Methodik der Datenerhebung	8
2.1.3	Dauer und Umfang der Datenerhebung.....	10
2.1.4	Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung	11
2.1.5	Anforderungen an die Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans.....	11
2.2	Vorgaben zur Überprüfung, ob der pharmazeutische Unternehmer seiner Verpflichtung zur Durchführung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nachgekommen ist	11
2.3	Frist für die Vorlage von Auswertungen der mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhobenen Daten.....	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V kann der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bei den folgenden Arzneimitteln vom pharmazeutischen Unternehmer innerhalb einer angemessenen Frist die Vorlage anwendungsbegleitender Datenerhebungen und Auswertungen zum Zweck der Nutzenbewertung fordern:

1. bei Arzneimitteln, deren Inverkehrbringen nach dem Verfahren des Artikels 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung 162 Verfahrensordnung Stand: 16. Dezember 2020 (EU) 2019/5 (ABl. L 4 vom 7.1.2019, S. 24) geändert worden ist, genehmigt wurde oder für die nach Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eine Zulassung erteilt wurde, sowie
2. bei Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung Nr. 141/2000 zugelassen sind.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Zynlonta) hat am 20. Dezember 2022 eine bedingte Genehmigung für das Inverkehrbringen (Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nummer 726/2004, zuletzt durch die Verordnung (EU) 2019/5 geändert) für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und mit hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien von der europäischen Kommission (EC) erhalten. Die erstmalige Listung in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V erfolgte am 15. Mai 2023.

Auf Basis der dem Zulassungsantrag zugrundeliegenden sowie weiteren laufenden oder abgeschlossenen Studien zu Loncastuximab tesirin hat der G-BA insbesondere für die nachfolgend genannten und für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkte Evidenzlücken identifiziert, die die Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGBV für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin begründen:

- Daten zur Beurteilung des langfristigen (Zusatz-)Nutzens und Schadens einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin für die zugelassene Teilpopulation der Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt;
- Vergleichende Daten einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die zugelassene Teilpopulation der Erwachsenen mit einem rezidivierenden oder refraktären DLBCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation nicht infrage kommt;

Mit Beschluss vom 16. Januar 2025 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V zu dem Wirkstoff Loncastuximab tesirin eingeleitet.

Zur Vorbereitung des Beschlusses über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen wurde ein Konzept erstellt. Das Konzept enthält insbesondere Anforderungen an

1. die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
2. die Fragestellung (PICO-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
3. die Methodik der Datenerhebung,
4. die Auswertungen nach § 50 Absatz 2 der VerfO durch den pharmazeutischen Unternehmer.

Der G-BA entscheidet, ob er das Konzept selbst erstellt oder hiermit das IQWiG beauftragt. Im vorliegenden Fall hat der G-BA das IQWiG mit der Erstellung des Konzepts beauftragt. Die sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Sätze 7 und 8 SGB V wurden an der Konzepterstellung schriftlich beteiligt. Die Beteiligung erfolgte in der Weise, dass den sachverständigen Stellen schriftlich Gelegenheit gegeben wurde, sich zu den Anforderungen an eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen gemäß dem erstellten Konzept zu äußern. Es wurde darüber hinaus ein Fachaustausch durchgeführt.

Bei der Erstellung des Konzeptes wurden laufende und geplante Datenerhebungen berücksichtigt, insbesondere solche, die sich aus Auflagen oder sonstigen Nebenbestimmungen der Zulassungs- oder Genehmigungsbehörden ergeben. Eine Überprüfung der von der Zulassungsbehörde beauftragten laufenden bzw. geplanten interventionellen Studien zu Loncastuximab tesirin hat ergeben, dass im Rahmen der Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung voraussichtlich keine vergleichenden Daten gegenüber der aktuellen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet erhoben werden.

Die Einreichung finaler Daten der randomisierten Phase-III-Studie LOTIS-5 sowie die finalen Daten der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie LOTIS-2 sind Auflagen der EMA für die bedingte Zulassung des Arzneimittels Zynlonta.^{1,2,3} In der Studie LOTIS-5 wird die Kombinationstherapie mit Loncastuximab tesirin und Rituximab gegenüber einer Kombinationstherapie aus Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens einer Vortherapie untersucht. Es ist daher nicht zu erwarten, dass aus den Studien LOTIS-5 und LOTIS-2 höherwertige Evidenz für die Nutzenbewertung der Monotherapie mit Loncastuximab tesirin gegenüber der aktuellen Vergleichstherapie für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zur Verfügung stehen wird.

Aufgrund der genannten Limitationen stuft der G-BA die von der Zulassungsbehörde beauftragten Studien als nicht geeignet ein, um die bestehende Evidenzgrundlage hinreichend und für den Zweck der Nutzenbewertung zu verbessern.

Von der oben genannten Fragestellung ausgehend hat der G-BA auf der Grundlage des Konzeptes des IQWiG sowie der Beteiligung der sachverständigen Stellen an dem Konzept mit dem vorliegenden Beschluss über die Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen, sowie über die Vorgaben zur Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und über die Frist für die Vorlage von Auswertungen beschlossen.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf

² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04384484>

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03589469>

2.1 Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen

2.1.1 Fragestellung gemäß PICO-Schema

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für den Wirkstoff Loncastuximab tesirin umfasst laut Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) und mit einem hochmalignen B-Zell-Lymphom (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien. Für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V soll der pharmazeutische Unternehmer vergleichende Daten für die Patientenpopulation der Erwachsenen mit rezidiviertem 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, erheben und auswerten.

Um die geforderte Patientenpopulation eindeutig abgrenzen zu können, müssen Kriterien zur Abgrenzung der Patientinnen und Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation infrage kommen, identifiziert und im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung erhoben werden.

Intervention

Entsprechend der vorliegenden Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V umfasst die Intervention den Wirkstoff Loncastuximab tesirin. Die Zulassung sowie die Dosierungsangaben der Fachinformation zu Loncastuximab tesirin (Zynlonta) sind zu berücksichtigen.

Comparator / Vergleichstherapie

Es wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Loncastuximab tesirin folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Glofitamab, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Odronektamab, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab, Epcoritamab, Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Die Zulassungen

sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vollständig ab.

- zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Epcoritamab (Beschluss vom 4. April 2024 und 17. April 2025)
 - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 15. Februar 2024)
 - Glofitamab (Beschluss vom 1. Februar 2024)
 - Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 21. Dezember 2023)
 - Loncastuximab tesirin (Beschluss vom 2. November 2023)
 - Lisocabtagen maraleucel (Beschluss vom 6. April 2023)
 - Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
 - Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. Juni 2024)
 - Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 7. Dezember 2022: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patientinnen und Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen; b) Patientinnen und Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)
 - Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.
- zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die Vergleichstherapie aufgenommen.

Insgesamt ist die Evidenz zu den Therapieoptionen für die vorliegende fortgeschrittene Behandlungssituation des rezidierten oder refraktären DLBCL nach mindestens zwei Therapielinien limitiert.

Die vorliegende Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation aufgrund ihres Krankheitsverlaufs oder Allgemeinzustandes nicht infrage kommen. Für diese Patientinnen und Patienten ist eine Therapie mit kurativer Intention nicht angezeigt. Laut Leitlinien und Stellungnahme der DGHO und GLA im Nutzenbewertungsverfahren zu Epcoritamab (Beschluss vom 17. April 2025) stellen für diese Patientinnen und Patienten verschiedene Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien sowie neuere Substanzen Therapieoptionen dar.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer ersten Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung aufgrund von Überschreitung der 30-Millionen-Euro-Umsatzgrenze wurde für Polatuzumab Vedotin mit Beschluss vom 20. Juni 2024 der Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Eine Strahlentherapie stellt gemäß den Äußerungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zu Epcoritamab (Beschluss vom 17. April 2025) keine adäquate Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar und wird nur in Ausnahmefällen palliativ zur lokalen Krankheitskontrolle angewendet.

Weiter sind in der vorliegenden Indikation die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) zugelassen. Aus den Stellungnahmen der klinischen Sachverständigen im Nutzenbewertungsverfahren zu Loncastuximab tesirin ging hervor, dass die genannten Kombinationschemotherapien keinen relevanten Stellenwert in der vorliegenden Therapiesituation aufweisen – insbesondere da die genannten Kombinationstherapien bzw. die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits zuvor innerhalb der Therapiesequenz eingesetzt worden sind. Die genannten Kombinationstherapien werden nicht als eine Vergleichstherapie bestimmt.

Bei den Wirkstoffen Glofitamab und Epcoritamab handelt es sich um weitere Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Für Glofitamab wurde mit Beschluss vom 1. Februar 2024 im Rahmen einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine

Quantifizierung nicht zulässt. Für Epcoritamab wurde mit Beschluss des G-BA vom 17. April 2025 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzen ermöglichen.

Bei dem Wirkstoff Odronextamab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 22. August 2024). Das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Odronextamab wurde zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland nicht in Verkehr gebracht.

Gemäß den Aussagen der klinischen Sachverständigen im Beteiligungsverfahren stellen die bispezifischen Antikörper relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Die Festlegung von Glofitamab, Epcoritamab und Odronextamab als Bestandteile des Komparators für die anwendungsbegleitende Studie erfolgt seitens des G-BA unter Berücksichtigung der erforderlichen Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung, während welcher sich bezogen auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet eine neue Sachlage ergeben kann. Dies ist grundsätzlich getrennt von der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu betrachten, welche rechtlich verbindlich erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

In der Gesamtschau der in der klinischen Versorgungspraxis eingesetzten Behandlungsoptionen wird für Erwachsene mit rezidiviertem 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, eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Odronextamab, Epcoritamab und Glofitamab als Vergleichstherapie für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung bestimmt.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Outcome

Für die vorliegend geforderte Patientenpopulation sollen vergleichende Daten zu folgenden Endpunktkategorien für die anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V erhoben werden: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Als Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet steht die Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vordergrund. Daher ist die Erhebung des Gesamtüberlebens in der Registerstudie von hoher Bedeutung für den Vergleich von Loncastuximab tesirin gegenüber der individualisierten Therapie im Vergleichsarm.

Darüber hinaus sollen patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils validierten Instrumenten zu einheitlichen Erhebungszeitpunkten erhoben werden. Vorzugsweise kann hierfür der Fragebogen der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC-QLQ-C30) in Verbindung mit dem Modul EORTC QLQ-NHL-High Grade 29 eingesetzt werden.

Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der anwendungsbegleitenden

Datenerhebung zu Loncastuximab tesirin sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans dargelegt werden.

Es sollen die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) abgebildet werden. SUE sollten dabei operationalisiert werden als unerwünschte Ereignisse (UE), die zur Hospitalisierung führen oder eine bestehende Hospitalisierung verlängern oder die zum Tod führen. Des Weiteren ist die Gesamtrate des Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse zu erheben. Darüber hinaus sollen definierte spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) erfasst werden. Relevante spezifische unerwünschte Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet können gemäß der Fachinformationen der Intervention und Komparatoren beispielsweise folgende sein:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
- Neurologische Toxizitäten einschließlich Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)
- schwerwiegende / schwere Infektionen
- schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie)
- schwerwiegende / schwere Neutropenie
- Tumorlysesyndrom (TLS)
- schwerwiegendes / schweres Tumor Flare
- schwerwiegender / schwerer Erguss oder schwerwiegendes / schweres Ödem
- schwerwiegende / schwere Phototoxizität
- schwerwiegende / schwere Herzerkrankungen.

2.1.2 Art und Methodik der Datenerhebung

Gemäß § 35a SGB V Absatz 3b kann der Gemeinsame Bundesausschuss für die anwendungsbegleitende Datenerhebung indikationsbezogene Datenerhebungen ohne Randomisierung fordern.

Als Datenquelle sollen für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung Indikationsregister genutzt werden, die den Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung entsprechen und mindestens die im Beschluss genannten Qualitätskriterien erfüllen. Die genannten Mindestanforderungen an die Datenqualität basieren auf den im IQWiG-Konzept genannten nationalen und internationalen Qualitätskriterien für Register, wobei der Fokus auf die für die vorliegende Forderung als insbesondere relevant erachteten Qualitätskriterien zur Standardisierung und Validität der Datenerhebung, sowie zur Stichprobengewinnung gelegt wurde.

Um die Eignung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wird darüber hinaus die Nutzung eines Indikationsregisters gefordert, in der eine Behandlung des DLBCL gemäß deutschem Versorgungsalltag erfolgt bzw. der Versorgung in Deutschland hinreichend ähnlich ist.

Die bei der Nutzung von (Indikations-)Registern geforderte Gewährleistung einer in Deutschland hinreichend ähnlichen Versorgung soll die Einbindung von Daten aus weiteren europäischen Ländern ermöglichen, ohne die Datenqualität zu beeinträchtigen. Sofern relevante Unterschiede im Versorgungsstandard in einem anderen Land bestehen, sollten Registerdaten dieses Landes nicht für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen herangezogen werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen eignen sich das GLA- sowie das RUBIN-Register ggf. als primäre Datenquellen für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung, sofern die noch bestehenden Limitationen behoben werden. Die für die anwendungsbegleitende

Datenerhebung erforderlichen Anpassungen beziehen sich entsprechend des IQWiG-Konzeptes⁴ hierbei insbesondere auf folgende Aspekte:

- GLA-Register
 - Erhebung unerwünschter Ereignisse
 - Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik gesundheitsbezogenen Lebensqualität
 - Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte
 - Definition weiterer Ein- und Ausschlusskriterien zur eindeutigen Abgrenzung der für die Fragestellung relevanten Patientenpopulation
 - Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze)
- RUBIN-Register
 - Erhebung unerwünschter Ereignisse
 - Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik gesundheitsbezogenen Lebensqualität
 - Definition weiterer Erhebungszeitpunkte für die patientenberichteten Endpunkte
 - Definition weiterer Ein- und Ausschlusskriterien zur eindeutigen Abgrenzung der für die Fragestellung relevanten Patientenpopulation
 - Ergänzung der Maßnahmen zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (Einführung einer Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze)

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet eine anwendungsbegleitende Datenerhebung auch für die Wirkstoffe Odronextamab und Epcoritamab (Beschlüsse vom 18. Juli 2025) gefordert wird, empfiehlt der G-BA eine Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung als adaptive Plattform-Registerstudie. Hierfür wird die Erstellung eines Masterprotokolls empfohlen, welches für alle drei Datenerhebungen genutzt werden kann und entsprechend der Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung um wirkstoffspezifische Appendizes für die jeweiligen zu bewertenden Interventionen ergänzt werden kann.

Es wird empfohlen, die anwendungsbegleitende Datenerhebung in beiden Registern, GLA- und RUBIN-Register, durchzuführen, um eine höhere Abdeckung der relevanten Zentren und Versorgungsebenen zu erreichen und die Repräsentativität zu erhöhen. Im Fachaustausch wurde von den Registerbetreibenden bestätigt, dass eine Kooperation der Register und die Durchführung innerhalb einer Plattform möglich sind.

Für den Studieneinschluss und Beobachtungsbeginn der Patientinnen und Patienten soll der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Sinne eines Intention-to-Treat-Prinzips gewählt werden.

Zusammenfassend wird für Loncastuximab tesirin als Studiendesign ein nicht-randomisierter, prospektiver Vergleich gegenüber dem als geeignet bestimmten Komparator gefordert. Die anwendungsbegleitende Datenerhebung sollte vorzugsweise als adaptive Plattform-

⁴ IQWiG A25-07: AbD-Konzept – Loncastuximab tesirin (DLBCL)

Registerstudie im GLA- und RUBIN-Register durchgeführt werden, andernfalls als vergleichende Registerstudie.

Sofern aufgrund der erforderlichen Anpassungen des GLA-Registers und RUBIN-Registers eine vergleichende Registerstudie für die vorliegende Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nicht umsetzbar ist, wird alternativ eine vergleichende Studie unter Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gefordert. Alle im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die anwendungsbegleitende Datenerhebung und von Auswertungen sind bei Nutzung einer spezifisch für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung aufzusetzenden Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gleichermaßen zu berücksichtigen, sofern nicht anders spezifiziert.

2.1.3 Dauer und Umfang der Datenerhebung

Die Dauer und der Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung ergeben sich aus der geschätzten geeigneten patientenbezogenen Beobachtungsdauer und der orientierenden Betrachtung von Fallzahlszenarien.

Im Rahmen der anwendungsbegleitenden Datenerhebung soll der langfristige Nutzen und Schaden einer Behandlung mit Loncastuximab tesirin gegenüber der Vergleichstherapie ermittelt werden. Ein wesentliches Therapieziel beim DLBCL ist die Erhöhung des Gesamtüberlebens. Im IQWiG-Konzept wurde eine Beobachtungsdauer von 36 Monaten angenommen. In den Studien im Anwendungsgebiet lag die mediane Überlebenszeit zwischen 7,9 und 19,4 Monaten bei medianen Beobachtungsdauern zwischen 7,8 und 65,6 Monaten. Unter Berücksichtigung der Effekte zum Endpunkt Gesamtüberleben im vorliegenden Anwendungsgebiet geht der G-BA daher davon aus, dass bereits nach 24 Monaten ein deutlicher Effekt auf das Gesamtüberleben zu erkennen ist. Zur Beobachtung möglicher Effekte auf das Gesamtüberleben sollten die Patientinnen und Patienten daher bei der anwendungsbegleitenden Datenerhebung mindestens 24 Monate nachbeobachtet werden.

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.

Es wurden die Effekte eines mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunktes, hier Gesamtüberleben, berechnet, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet geschätzten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Es wurden die drei Stichprobengrößen $N = 500$, $N = 600$ und $N = 700$ verwendet. Für die Kontrollgruppe wurden basierend auf den vorliegenden Daten Anteile an verstorbenen Patientinnen und Patienten von 70 %, 82,5 % und 95 % zu Monat 36 angenommen. Für die Interventionsgruppe wurden die sich ergebenden Ereignisanteile von 5 % bis 70 %, bis 80 % bzw. bis 90 % angenommen. Darüber hinaus wurde für das Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test) sowie eine verschobene Nullhypothese ($H_0: HR \geq 0,5$) angenommen. Die orientierende Fallzahlbetrachtung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Loncastuximab tesirin beruht auf den Annahmen der Cox-Regression, insbesondere der Annahme proportionaler Hazards. Es wurden Rekrutierungsverhältnisse von 1:1, 1:3 und 1:5 zwischen Intervention und Vergleichstherapie betrachtet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind circa 525 bis 700 Patientinnen und Patienten zu erwarten. Damit ergeben sich aufdeckbare Effekte für den Endpunkt Gesamtüberleben mit

einer Hazard Ratio von 0,32 bis 0,40 zum Vorteil von Loncastuximab tesirin gegenüber der Vergleichstherapie.

2.1.4 Auswertungen der Datenerhebung zum Zweck der Nutzenbewertung

Die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung haben der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung zu entsprechen. Die im Beschluss genannten Angaben sind bei der Erstellung des Studienprotokolls und statistischen Analyseplans vorab der Durchführung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 2.1.5).

Für die vorliegende anwendungsbegleitende Datenerhebung stellen zwei Register eine potenziell geeignete primäre Datenquelle dar. Die Auswertung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen, d.h. unterschiedlichen Registern, soll vorzugsweise als gepoolte Analyse erfolgen, kann aber auch für jede Datenquelle separat durchgeführt werden. Angaben zur Überprüfung der Eignung für eine gepoolte Analyse sollen im statistischen Analyseplan entsprechend vorab dargelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die im Beschluss genannten Auswertungen (Zwischenanalysen und finale Auswertung) entsprechend der Vorgaben im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan durchzuführen. Die Zwischenanalysen sind anhand des Modul 4 der Dossievorlage unter Bereitstellung der Volltexte und Studienunterlagen aufzubereiten, und die finalen Auswertungen sind in einem Dossier nach Maßgabe der Bestimmungen in § 9 Absatz 1 bis 7 VerfO des G-BA aufzubereiten. Als maßgebliche Zeitpunkte für die Durchführung der Zwischenanalysen gelten die im Beschluss unter Abschnitt 2.3 festgelegten Zeitpunkte und für die Übermittlung der finalen Auswertungen an den G-BA der im Beschluss unter Abschnitt 3 festgelegte Zeitpunkt.

Zur Beurteilung der Dauer und des Umfangs der anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde im vorliegenden Verfahren eine orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien durchgeführt, die die Realisierbarkeit der AbD mit überwiegender Wahrscheinlichkeit aufzeigen. Der G-BA erachtet es als zielführend, dass vom pharmazeutischen Unternehmer eine Fallzahlplanung im Studienverlauf vorgenommen wird. Diese kann zu diesem Zeitpunkt ggf. auch auf Basis anderer als der im vorliegenden Beschluss aufgeführten Endpunkte und unter Berücksichtigung einer verschobenen Hypothesengrenze durchgeführt werden.

2.1.5 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. Diesbezüglich sind die im Beschluss beschriebenen Anforderungen an die darzulegenden Informationen zu berücksichtigen.

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

Unter Berücksichtigung des für die Entwurfserstellung benötigten Zeitrahmens soll der pharmazeutische Unternehmer die finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan zur Abstimmung bis spätestens zum 17. Dezember 2025 an den G-BA 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.

Um Rückfragen bei der Erstellung der finalen Entwürfe für ein Studienprotokoll sowie für einen statistischen Analyseplan klären zu können, hat der pharmazeutische Unternehmer vor Übermittlung der vorzulegenden Unterlagen an den G-BA die Möglichkeit, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V in Verbindung mit § 8 der AM-NutzenV eine Beratung beim G-BA zu beantragen. 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.

Nach § 35a Absatz 3b Satz 10 SGB V sind die gewonnenen Daten und die Verpflichtung zur Datenerhebung in regelmäßigen Abständen, mindestens jedoch alle 18 Monate vom G-BA zu überprüfen.

Bezüglich der Angaben zum Verlauf der Datenerhebung (insbesondere Angaben zum Stand der Rekrutierung) sind dem G-BA von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers 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 in Abständen von 18 Monaten vorzulegen.

Gegenstand der kontinuierlichen Überprüfung der gewonnenen Daten ist insbesondere, ob die Datenerhebung durchgeführt wird oder nicht oder nicht mehr durchgeführt werden kann.

Der pharmazeutische Unternehmer hat dem G-BA zwei Zwischenanalysen zu den Zeitpunkten 18 Monate und 36 Monate nach dem mittels Feststellungsbeschluss zu definierendem Zeitpunkt des Beginns der anwendungsbegleitenden Datenerhebung vorzulegen.

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

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

Für die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung sind die Auswertungen 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.

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 Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL) gemäß § 35a Absatz 3b SGB V hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG Anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD)) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil. Zudem wurde zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung nach § 35a Absatz 3b Satz 1 SGB V die zuständige Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, an der Beratung beteiligt.

Die Beschlussempfehlung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung beschlossen.

Der G-BA hat das IQWiG, in Verbindung mit dem Beschluss vom 16. Januar 2025 hinsichtlich der Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung, mit der wissenschaftlichen Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses beauftragt.

Das Konzept des IQWiG wurde dem G-BA am 16. April 2025 übermittelt. Am 17. April 2025 wurde die schriftliche Beteiligung der sachverständigen Stellen nach § 35a Absatz 3b Satz 7 und 8 SGB V eingeleitet. Die Frist zur Abgabe der schriftlichen Beteiligung war der 15. Mai 2025.

Der Fachaustausch im Rahmen der Beteiligung der sachverständigen Stellen fand am 11. Juni 2025 statt.

Die Auswertung der eingegangenen schriftlichen Beteiligungen sowie des Fachaustausch wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Juli 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG AbD	12. Mai 2022 9. Juni 2022 18. Juli 2022 5. Dezember 2024	Beratung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL), Einbindung der Bundesoberbehörde
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Januar 2025	Beschlussfassung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)
AG AbD	19. Mai 2025	Information über eingegangene schriftliche Beteiligungen, Vorbereitung des Fachaustausches
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Durchführung des Fachaustausches
AG AbD	16. Juni 2025 3. Juli 2025	Beratung über das Konzept des IQWiG sowie über die Vorgaben für die Überprüfung der Verpflichtung zur Durchführung und Vorlage von Auswertungen, Auswertung des Beteiligungsverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Juli 2025	Beschlussfassung über die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung (Änderung der Anlage XII der AM-RL)

Berlin, den 17. Juli 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken