

Belumosudil (chronische Graft-versus-Host-Krankheit)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar chart titled 'ABD-KONZEPT' is positioned above a row of 18 colored squares. The bar is dark blue and contains the text 'ABD-KONZEPT' in white. The squares below are arranged in two rows of nine. The top row has squares in shades of light blue, medium blue, and dark blue. The bottom row has squares in shades of light blue, medium blue, and dark blue, with some squares being a different shade of blue than others.

ABD-KONZEPT

Projekt: A25-34

Version: 1.0

Stand: 18.06.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2033

DOI: 10.60584/A25-34

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Belumosudil (chronische Graft-versus-Host-Krankheit) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.02.2025

Interne Projektnummer

A25-34

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-34>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belumosudil (chronische Graft-versus-Host-Krankheit); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-34>.

Schlagwörter

Belumosudil, Graft-versus-host-Krankheit, Adoleszent, Erwachsene, Register, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Belumosudil, Graft vs Host Disease, Adolescent, Adult, Registries, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zum AbD-Konzept. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden. Für die Inhalte des AbD-Konzepts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und mpn-netzwerk e. V. für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie mpn-netzwerk e. V. waren nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden.

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Felix Schwarz
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
Kurzfassung	ix
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung des Berichts	2
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
4.1 Identifikation und Bewertung von Datenerhebungen und Indikationsregistern	5
4.2 Konzeptentwicklung	7
4.2.1 Ermittlung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet in Deutschland	7
5 Ergebnisse	9
5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Belumosudil	9
5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	9
5.3 Verfügbare Datenquellen	15
5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Belumosudil	15
5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen	16
5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen	17
5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung	17
5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern.....	18
5.4.2 Charakterisierung der Register.....	18
5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V	20
5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register.....	20
5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register	21
5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V.....	27
5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	27
5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	27

5.5.1.2	Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung.....	27
5.5.2	Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	29
5.5.2.1	Patientenzahlen in Deutschland	29
5.5.2.2	Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	32
5.5.2.3	Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung.....	34
5.5.3	Auswertung der Daten	39
6	Fazit	42
7	Literatur	45
Anhang A	Dokumentation der Informationsbeschaffung (zur orientierenden Schätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet).....	52
Anhang B	Suchstrategien	53
B.1	Bibliografische Datenbanken	53
B.2	Studienregister.....	53
Anhang C	Rückmeldung zum Deutschen Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST)	55
Anhang D	Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register.....	72
Anhang E	Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und Vergleichstherapie bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen	75
Anhang F	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	xviii
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen	7
Tabelle 3: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	12
Tabelle 4: Identifizierte Datenerhebungen für Belumosudil	16
Tabelle 5: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern	18
Tabelle 6: Orientierende Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien	29
Tabelle 7: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung	42
Tabelle 8: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	52
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register	72
Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: RR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen.....	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: relatives Risiko) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 5:1).....	36
Abbildung 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: relatives Risiko) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:1).....	75
Abbildung 3: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: relatives Risiko) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 3:1).....	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
cGvHD	chronische Graft-versus-Host-Krankheit
CR	vollständiges Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extrakorporale Photopherese
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)
HMA-EMA/RWD-Catalogues	Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NIH	National Institutes of Health
ORR	objektive Ansprechrates
PR	partiellles Ansprechen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRSZT	Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und ZellTherapie
RR	relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 20.02.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Belumosudil beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Belumosudil in der Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit (cGvHD) nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Belumosudil gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Ciclosporin
 - Ruxolitinib
 - Sirolimus

- Everolimus
 - Mycophenolatmofetil (MMF)
 - Tacrolimus
 - Ibrutinib
 - Methotrexat
 - Hydroxychloroquin
 - Pentostatin
 - Rituximab
 - Imatinib
 - Außer Arzneimitteltherapien zudem:
 - Extrakorporale Photopherese (ECP)
 - UVB-Bestrahlung (nur bei Haut-GvHD)
- unter Beibehaltung der Kortikosteroid-Therapie und unter Berücksichtigung von Vorthherapie, Krankheitsschwere, Organbeteiligung, Rezidivrisiko der Grunderkrankung und Komorbidität.

Der G-BA macht dabei u. a. folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen erforderliche organspezifische Supportivmaßnahmen (z. B. inhalative Steroide, Gabe von Antiinfektiva und Antibiotika, Mundspülungen, topische Therapien bei Haut-GvHD u. a.) durchgeführt werden.
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine behandlungsbedürftige cGvHD aufweisen.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
- Die zugelassenen Therapieoptionen wie Ciclosporin oder Ruxolitinib sowie nicht medikamentöse Therapieoptionen wie ECP oder UVB-Bestrahlung sind gegenüber Off-Label-Medikamenten zu bevorzugen. Daneben kommt eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Sirolimus, Everolimus, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus, Ibrutinib, Methotrexat, Hydroxychloroquin, Pentostatin, Rituximab und Imatinib als Therapieoptionen in Frage.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der Europäischen Union (EU) noch keine Zulassung für Belumosudil vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für Belumosudil zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Identifikation und Einschätzung von Datenerhebungen und Indikationsregistern

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Belumosudil
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
 - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
 - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ermittlung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet in Deutschland

- orientierende Recherche nach epidemiologischen Angaben
- Publikationen mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen, um in die Schätzung eingeschlossen zu werden:
 - Daten zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität sowie zu spezifischen epidemiologischen Kriterien von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Belumosudil

- Bevorzugt werden Auswertungen von Registern mit epidemiologischen Angaben, Leitlinien, Dossiers von Herstellern für Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V, Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte, systematische Übersichten von Beobachtungsstudien oder Overviews of Reviews.
- Patientenangaben beziehen sich primär auf Deutschland
- Orientierende Einschätzung der Patientenzahlen
 - Auf Grundlage der recherchierten Angaben zu epidemiologischen Kriterien des Anwendungsgebietes wurde eine Spanne aus minimaler und maximaler Anzahl der Patientinnen und Patienten berechnet. Ergänzend werden wesentliche zugrunde liegende Annahmen und Limitationen zur Einschätzung der Patientenzahlen dargelegt.

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Belumosudil ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung noch nicht in der EU zugelassen, weshalb keine Informationen auf der Webseite der European Medicines Agency (EMA) vorlagen.

Die Food and Drug Administration (FDA) beauftragt die Durchführung der Studie PMR 4106-11 zur Bewertung des Risikos kardialer Toxizitäten und weiterer Toxizitäten des Grades 3 (inkl. gastrointestinaler und vaskulärer Erkrankungen), die mit der Anwendung von Belumosudil assoziiert sind, unter Berücksichtigung einer ausreichenden Anzahl schwarzer Patientinnen und Patienten mit cGvHD. Die Studie soll Daten zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil liefern. Da sich die Angaben in den Auflagen der FDA allein auf Belumosudil beziehen, ist davon auszugehen, dass diese Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

Die beiden laufenden 1-armigen Studien KD025-218 und NCT06616415 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD sind jeweils nicht vergleichend angelegt, daher sind sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Die abgeschlossene, 1-armige Studie BN101-201 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD in China ist nicht vergleichend angelegt, daher ist sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Sowohl die beiden abgeschlossenen 3- bzw. 2-armigen Studien KD025-208 und KD025-213 (ROCKstar) zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von verschiedenen Dosierungen von Belumosudil bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD als

auch die abgeschlossene, von der FDA beauftragte Extensionsstudie KD025-217 (PMR 4106-3) zur Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit cGvHD, die zuvor im Rahmen der Studien KD025-208 oder KD025-213 mit Belumosudil behandelt wurden, sind nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 3 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation cGvHD eingeschlossen werden: Das international GvHD Registry, Deutsches Register für Stammzelltransplantation (DRST) und das European-Society-for-Blood-and-Marrow-Transplantation(EBMT)-Registry. Zudem wurde im Videomeeting mit den Registerbetreibenden des DRST zusätzlich das pädiatrische Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PRSZT) als weiteres potenziell relevantes Register genannt.

Das international GvHD Registry wird von dem Deutsch-Österreich-Schweizer-GVHD Consortium betrieben, einem Forschungsverbund zu klinischen Themen der Pathophysiologie, Diagnose und Therapie der cGvHD und der Langzeitversorgung von Patientinnen und Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation. Da das GvHD-Register nach Angaben der Registerbetreibenden aktuell nicht finanziert ist und dadurch bedingt nicht aktiv gepflegt werden kann, kommt das GvHD-Register nach Einschätzung der Registerbetreibenden selbst zurzeit nicht als primäre Datenquelle für eine AbD infrage. Daher wird das internationale GvHD Registry nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Das DRST ist ein Prozedurenregister, in dem gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer alle in Deutschland durchgeführten autologen und allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sowie Zelltherapien erfasst werden sollen. Aufgrund der Dokumentation aller Transplantationen sollten annähernd alle Patientinnen und Patienten mit cGvHD erfasst werden. Pädiatrische Patientinnen und Patienten werden laut Angaben der Registerbetreibenden seit 2019 im PRSZT dokumentiert. Die Daten aus dem PRSZT werden an das EBMT-Register und damit auch an das DRST weitergeleitet. Das DRST und das EBMT-Register nutzen dieselbe Datenplattform mit einem gemeinsamen Kerndatensatz. Das DRST stellt die Daten der deutschen Zentren gemeinsam mit dem PRSZT dem EBMT-Register zur Verfügung. Während der Kerndatensatz (bspw. Angaben zu Follow-up, Tod, Rezidiv) jährlich aktualisiert werden muss, sind die Angaben zum erweiterten Datensatz, der insbesondere Angaben zu erkrankungsbezogenen Therapien umfasst, optional.

Das PRSZT, ebenfalls ein Prozedurenregister, ist ein Projekt der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Ziel ist des Projekts ist es, alle Patientinnen und Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation und / oder CAR-T Zelltherapie in einem deutschen Zentrum erhalten und zum Zeitpunkt der Transplantation oder Zelltherapie unter 18 Jahre sind, im PRSZT zu erfassen. Aus den öffentlich verfügbaren

Informationen geht nicht hervor, welche Therapien, Endpunkte zur Wirksamkeit bzw. Nebenwirkungen dokumentiert werden.

Auch das EBMT-Register ist ein Prozedurenregister und erfasst standardisiert Daten von Patientinnen und Patienten in Europa, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Zelltherapie erhalten haben – unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung. Die Datenbank wird von zahlreichen europäischen und internationalen Zentren gespeist. Die Daten der deutschen Zentren werden über das DRST für erwachsene Patientinnen und Patienten und über das PRSZT für pädiatrische Patientinnen und Patienten in das EBMT-Register überführt. Basierend auf einer gemeinsamen Datenplattform erfasst das EBMT-Register analog zum DRST Daten zur Diagnose und Erkrankung, Transplantationsdetails (inklusive Spenderdaten) sowie zu Behandlungen, Komplikationen und Ergebnissen der Behandlung [1]. Die Patienten werden nach einem vordefinierten Zeitplan nach der Transplantation weiterverfolgt.

Studiendesign und Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage. Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Interventionen ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle.

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung ist derzeit das DRST die am besten geeignete primäre Datenquelle, sofern die beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden. Unter anderem ist eine Voraussetzung, dass die Informationen zur Behandlung der cGvHD zu regelmäßigen, mehrfach jährlichen Zeitpunkten verpflichtend erfasst werden und bspw. eine Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) zeitnah umgesetzt wird. Ob das PRSZT als weitere Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung infrage kommt, ist unklar. Die Daten der pädiatrischen Patientinnen und Patienten werden durch das PRSZT über das EBMT-Register dem DRST zur Verfügung gestellt. Allerdings ist der Umfang der übermittelten Datensätze unklar. Daher sollte geprüft werden, ob eine Erweiterung für die im DRST nur sekundär erfasste Population der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zusätzlich über das PRSZT, das EBMT-Register oder eine studienindividuelle Datenerhebung notwendig ist.

Um aussagekräftige Daten für den Vergleich von Belumosudil mit dem therapeutischen Standard zu erhalten, kann eine Ausweitung der AbD auf das EBMT-Register sinnvoll sein. Dies

gilt insbesondere dann, falls in Deutschland nach der Zulassung von Belumosudil nur noch wenige Patientinnen und Patienten die vom G-BA benannten Vergleichstherapien erhalten.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Auf Basis einer orientierenden Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland wurde bezogen auf 1 Jahr eine Spanne von 637 bis 753 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit cGvHD, die mindestens 2 Vorthapien erhalten haben, ermittelt.

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

In der vorliegenden Fragestellung sind wesentliche Therapieziele im Idealfall ein Gesamtansprechen aller betroffenen Organe und eine Verbesserung in den patientenberichteten Symptomen zu erreichen sowie Schäden an den Organen zu begrenzen. Letzteres umfasst auch, dass versucht wird die Dosierung von Kortikosteroiden, deren hoch dosierter Einsatz über einen langen Zeitraum gravierende Nebenwirkungen verursachen, zu reduzieren bzw. abzusetzen. In Abhängigkeit von den zugrunde liegenden Manifestationen der cGvHD variieren die Zeitspannen bis zum Ansprechen stark (von 4 bis 8 Wochen bis hin zu 6 Monate bis 1 Jahr). Ein Ansprechen wurde in den Belumosudil-Studien noch 6 bis 12 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet. Da die AbD auch das Ziel hat, die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Belumosudil einzuschätzen, sollten die Patientinnen und Patienten mindestens 18 Monate nachbeobachtet werden.

Da die vorhandenen Daten zu Belumosudil und den Vergleichstherapien keine hinreichend vergleichbaren Informationen für eine orientierende Fallzahlschätzung liefern (siehe unten), erfolgt im vorliegenden AbD-Konzept, zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlszenarien. Dafür werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die auf Basis der im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine AbD zu Belumosudil in Deutschland zur Verfügung stehenden Anzahl an Patientinnen und Patienten (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden im Folgenden die Effekte eines mittels Responderanalyse ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: relatives Risiko [RR]) – im vorliegenden Fall die Symptomatik, erhoben mit der Lee Symptom Scale – dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet ermittelten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Ausgehend von den im Anwendungsgebiet ermittelten Patientenzahlen (637 bis 753 Patientinnen und Patienten in Deutschland pro Jahr) und einer geschätzten Rekrutierungsdauer von 2 Jahren werden die

folgenden 3 Stichprobengrößen verwendet: $N = 1000$, $N = 1250$ und $N = 1500$. Für die Interventionsgruppe werden basierend auf den gesichteten Daten Anteile an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung im Lee Symptom Scale Score (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 30 % bis 60 % zu Monat 18 angenommen (siehe „Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien“ unten). Für die Kontrollgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 10 % bis 24 % dargestellt.

Weiterhin angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) sowie eine verschobene Nullhypothese (H_0 : relatives Risiko $\leq 2,0$). Die Analysen (zu den orientierenden Betrachtungen von Fallzahlszenarien) wurden mittels SAS (9.4, Prozedur POWER mit Statement TWOSAMPLEFREQ) für den Score-Test nach Farrington und Manning durchgeführt.

Falls nicht nur das DRST als primäre Datenquelle, sondern auch einzelne Zentren oder nationale Register über das EBMT-Register in die AbD eingebunden werden, besteht die Möglichkeit, dass das Rekrutierungsverhältnis zwischen Intervention und Vergleichstherapie eher ausgeglichen ist. Darüber hinaus würde sich durch die Erweiterung auch die zur Verfügung stehende Patientenzahl erhöhen. Es werden daher Rekrutierungsverhältnisse von 5:1, 3:1 und 1:1 zwischen Intervention und Vergleichstherapie betrachtet.

Es ergibt sich ein aufdeckbarer Effekt mit einer Spanne von ca. $RR = 2,44$ bis $RR = 3,62$. Beispielsweise kann bei einer Stichprobengröße von 1250 Patientinnen und Patienten, einem Verteilungsverhältnis von 5:1 zwischen Intervention und Vergleichstherapie, einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe und einem Ereignisanteil von 19 % in der Kontrollgruppe ein RR von 2,91 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Belumosudil gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu

unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Belumosudil hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit (cGvHD) ^a nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien
I(ntervention)	Belumosudil ^b
C(omparison)	Eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von^d ▪ Ciclosporin ▪ Ruxolitinib ▪ Sirolimus ▪ Everolimus ▪ Mycophenolatmofetil (MMF) ▪ Tacrolimus ▪ Ibrutinib ▪ Methotrexat ▪ Hydroxychloroquin ▪ Pentostatin ▪ Rituximab ▪ Imatinib Außer Arzneimitteltherapien zudem: ▪ Extrakorporale Photopherese (ECP) ▪ UVB-Bestrahlung (nur bei Haut-GvHD) unter Beibehaltung der Kortikosteroid-Therapie und unter Berücksichtigung von Vorthherapie, Krankheitsschwere, Organbeteiligung, Rezidivrisiko der Grunderkrankung und Komorbidität.
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Gesamtansprechen gemäß NIH-Konsensus-Kriterien 2014 ▫ Dauer des Ansprechens ▫ Symptomatik, u. a. mit der Lee Symptom Scale ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) <i>Ergänzende Informationen</i> ▫ Erreichen einer Kortikosteroid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle ▫ Veränderung der Kortikosteroid Dosis gegenüber Baseline

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine behandlungsbedürftige cGvHD aufweisen. b. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen erforderliche organspezifische Supportivmaßnahmen (z. B. inhalative Steroide, Gabe von Antiinfektiva und Antibiotika, Mundspülungen, topische Therapien bei Haut-GvHD u. a.) durchgeführt werden. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. d. Die zugelassenen Therapieoptionen wie Ciclosporin oder Ruxolitinib sowie nicht medikamentöse Therapieoptionen wie ECP oder UVB-Bestrahlung sind gegenüber Off-Label-Medikamenten zu bevorzugen. Daneben kommt eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Sirolimus, Everolimus, MMF, Tacrolimus, Ibrutinib, Methotrexat, Hydroxychloroquin, Pentostatin, Rituximab und Imatinib als Therapieoptionen infrage. cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Krankheit; ECP: Extrakorporale Photopherese; GvHD: Graft-versus-Host-Krankheit; MMF: Mycophenolatmofetil; NIH: National Institutes of Health; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome
--

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Belumosudil mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das DRST kann als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Voraussetzung hierfür ist die verpflichtende Erfassung von Informationen zur Behandlung der cGvHD und die zeitnahe Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte [PROs], Confounder) sowie der Erhebungsstruktur. Eine Ausweitung der AbD auf das EBMT-Register kann insbesondere dann sinnvoll sein, wenn in Deutschland nach der Zulassung von Belumosudil eine zu geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten die Vergleichstherapien erhalten.
- Die AbD zu Belumosudil sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 18 Monate
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde deshalb eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt. Diese zeigen, dass für eine AbD zum Wirkstoff Belumosudil auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein relatives Risiko (RR) mit einer Spanne von $RR = 2,44$ bis $RR = 3,62$ aufdeckbar ist.

- Gemäß der orientierenden Schätzung sind im vorliegenden Anwendungsgebiet circa 637 bis 753 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit cGvHD nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien, für die innerhalb 1 Jahres eine Therapie mit Belumosudil infrage käme, in Deutschland zu erwarten.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Belumosudil gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu geplanten und laufenden Studien ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung vergleichender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll, eine AbD durchzuführen.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Belumosudil

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [2]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [3]. Dem entsprechend kann der G-BA auch eine indikationsbezogene Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 20.02.2025 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Belumosudil zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit (cGvHD) nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien eingeleitet [4]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Das vorliegende AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Das AbD-Konzept wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Belumosudil in der Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit (cGvHD) nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Belumosudil gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Ciclosporin
 - Ruxolitinib
 - Sirolimus
 - Everolimus
 - Mycophenolatmofetil (MMF)
 - Tacrolimus
 - Ibrutinib
 - Methotrexat
 - Hydroxychloroquin

- Pentostatin
- Rituximab
- Imatinib
- Außer Arzneimitteltherapien zudem:
 - Extrakorporale Photopherese (ECP)
 - UVB-Bestrahlung (nur bei Haut-GvHD)

unter Beibehaltung der Kortikosteroid-Therapie und unter Berücksichtigung von Vortherapie, Krankheitsschwere, Organbeteiligung, Rezidivrisiko der Grunderkrankung und Komorbidität.

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen erforderliche organspezifische Supportivmaßnahmen (z. B. inhalative Steroide, Gabe von Antiinfektiva und Antibiotika, Mundspülungen, topische Therapien bei Haut-GvHD u. a.) durchgeführt werden.
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine behandlungsbedürftige cGvHD aufweisen.
- Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.
- Die zugelassenen Therapieoptionen wie Ciclosporin oder Ruxolitinib sowie nicht medikamentöse Therapieoptionen wie ECP oder UVB-Bestrahlung sind gegenüber Off-Label-Medikamenten zu bevorzugen. Daneben kommt eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Sirolimus, Everolimus, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus, Ibrutinib, Methotrexat, Hydroxychloroquin, Pentostatin, Rituximab und Imatinib als Therapieoptionen in Frage.

Ergänzender Hinweis zur relevanten Patientenpopulation

Da zum Zeitpunkt der Konzepterstellung in der Europäischen Union (EU) noch keine Zulassung für Belumosudil vorliegt, wird im vorliegenden Konzept die im Auftrag des G-BA genannte Patientenpopulation zugrunde gelegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass diese von der tatsächlich zugelassenen Patientenpopulation abweicht.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 20.02.2025 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Belumosudil beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen.

Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Belumosudil zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

4.1 Identifikation und Bewertung von Datenerhebungen und Indikationsregistern

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Belumosudil

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Belumosudil gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA)
- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Clinical Trials Information System (CTIS)

In folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Belumosudil gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register

Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche relevante Dokumente vorliegen, die in den Studienregistereinträgen referenziert sind. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Websuche mit den Studiennamen.

Recherche nach Indikationsregistern

Im vorliegenden Dokument wird der Begriff „Indikationsregister“ verwendet. Darunter werden auch prozedur- oder produktspezifische Register (z. B. das EBMT Registry) verstanden, beispielsweise wenn eine bestimmte Indikation (nahezu) vollständig in einem solchen Register abgedeckt ist.

Als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern wird das Rechercheergebnis des IQWiG-Projekts I24-06 (chronische Graft-versus-Host-Krankheit); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern, Stand November 2024 [5] herangezogen.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
- Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
 - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet
 - Heads of Medicines Agencies – European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies (HMA-EMA/RWD-Catalogue)
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären
- gezielte Websuche

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist.

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [3]).
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD.

4.2 Konzeptentwicklung

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen sowie der in Deutschland zur Verfügung stehenden Patientenzahl werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnahe Datenerhebung zugrunde gelegt.

4.2.1 Ermittlung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet in Deutschland

Für die Einschätzung des Umfangs der AbD ist eine Schätzung der Größe der für die AbD relevanten Patientenpopulation erforderlich. Für das vorliegende Anwendungsgebiet (cGvHD) liegt kein Beschluss des G-BA zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in Deutschland vor. Um abzuschätzen, wie hoch die Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland ist, wurde für das vorliegende AbD-Konzept eine orientierende Schätzung durchgeführt. Die entsprechende Methodik ist im Folgenden beschrieben.

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Publikationen erfüllen mussten, um in die Schätzung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen

Einschlusskriterien	
E1	Daten zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität sowie zu spezifischen epidemiologischen Kriterien von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Belumosudil
E2	Bevorzugt werden Auswertungen von Registern mit epidemiologischen Angaben, Leitlinien, Dossiers von Herstellern für Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V, Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte, systematische Übersichten von Beobachtungsstudien oder Overviews of Reviews. Für den Fall, dass die Evidenz zu einem Thema zu wenig umfangreich oder von ungenügender Qualität ist, erfolgt ein schrittweiser Einschluss von Einzelstudien und / oder nicht primär epidemiologischen Studien (z. B. Primärstudien von Beobachtungsstudien oder klinischen Studien).
E3	Patientenangaben beziehen sich primär auf Deutschland

Für den Fall, dass die Evidenz zu einem Thema zu umfangreich ist oder es zu einem Thema mehrere inhaltlich redundante Quellen gibt, wurden die heranzuziehenden Quellen vorrangig nach Aktualität (Publikationsdatum) bzw. nach Qualität ausgewählt sowie nach Versorgungsrelevanz. Waren keine suffizienten Angaben für Deutschland verfügbar, wurden auch Angaben mit Bezug auf andere europäische oder außereuropäische Länder berücksichtigt.

Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Zur Identifizierung epidemiologischer Angaben wurde eine orientierende Recherche in den unten genannten Informationsquellen durchgeführt:

- offizielle Quellen (z. B. Orphanet, Datensammlungen des Robert Koch-Instituts oder des Statistischen Bundesamtes)
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- klinische Informationssysteme
- Leitliniendatenbanken sowie ggf. bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern
- bibliografische Datenbanken, wie z. B. MEDLINE
- Sichten von Referenzlisten
- gezielte Websuche
- optionale Befragung von Expertinnen und Experten zu Registern, um Informationen zu vervollständigen oder offene Fragen zu klären

Es handelt sich dabei um ein iteratives Vorgehen. Die Suche wurde beendet, sobald ausreichend aussagekräftige Informationen vorlagen.

Extraktion der benötigten epidemiologischen Angaben

Den als relevant beurteilten Quellen wurden die epidemiologischen Angaben zu den relevanten Kriterien entnommen (z. B. zu Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, erforderliche Vorbehandlungen). Variierende Angaben zu einzelnen Kriterien wurden dabei in Form von Spannen [minimale Angabe; maximale Angabe] berücksichtigt, um die Unsicherheit epidemiologischer Angaben zu berücksichtigen.

Orientierende Einschätzung der Patientenzahlen

Auf Grundlage der recherchierten Angaben zu epidemiologischen Kriterien des Anwendungsgebietes wurde eine Spanne aus minimaler und maximaler Anzahl der Patientinnen und Patienten berechnet. Ergänzend werden wesentliche zugrunde liegende Annahmen und Limitationen zur Einschätzung der Patientenzahlen dargelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Belumosudil

Das zentrale Zulassungsverfahren für Belumosudil startete im Oktober 2024 bei der EMA [6]. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lag noch keine Positive Opinion durch die EMA und entsprechend auch keine Zulassung in der EU vor.

Im Rahmen der Studienrecherche wurden für das vorliegend beantragte Indikationsgebiet ausschließlich unkontrollierte Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Belumosudil gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann. Daher hält der G-BA es für erforderlich, durch die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung zu prüfen, inwieweit die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens des vorliegenden Arzneimittels durch die Erhebung von Daten aus der Versorgung verbessert werden kann.

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Belumosudil gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation.

Die für die Zulassung angestrebte und vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation sind Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit (cGvHD) nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien.

Bei der GvHD handelt es sich um eine Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Die Durchführung einer solchen Stammzelltransplantation kann aufgrund verschiedener Grunderkrankungen notwendig sein. Dazu gehören unter anderem Leukämien (akute myeloische oder lymphatische Leukämie), lymphoproliferative Erkrankungen (Myelom, Non-Hodgkin-Lymphom), solide Tumore (Neuroblastom), nicht maligne Erkrankungen (schwere aplastische Anämie, Thalassämie) und Immundefekte [7]. Die allogenen Stammzellen können aus dem peripheren Blut, Knochenmark oder in seltenen Fällen auch aus dem Nabelschnurblut der jeweiligen Spender gewonnen werden.

Basierend auf den klinischen Merkmalen der GvHD wird die akute Form, welche bei 30 % bis 60 % der Patientinnen und Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation auftritt und innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation beginnt [8], von der chronischen Form unterschieden. Von der cGvHD sind ca. 50 % der Patientinnen und Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation betroffen. In der Regel tritt die cGvHD etwa 2 bis 18 Monate nach der allogenen Stammzelltransplantation erstmalig auf [9]. Zudem existieren weitere Subformen der akuten und der chronischen GvHD. Das Overlap-Syndrom wird beispielsweise der cGvHD zugeordnet und weist zusätzliche Symptome einer akuten GvHD wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder diffuses Erythem auf [9].

Darüber hinaus kann eine GvHD nach einer Organtransplantation auftreten [10]. Da eine cGvHD nach einer Organtransplantation im Vergleich zur Situation nach allogener Stammzelltransplantation sehr selten auftritt, wird sie in der vorliegenden Fragestellung nicht weiter berücksichtigt.

Die am häufigsten von einer cGvHD betroffenen Organsysteme sind Haut, Augen, Mundschleimhaut, Speicheldrüsen, genitale Schleimhäute, Darm, Leber, Faszien oder Lunge [9]. Laut der National Institutes of Health (NIH)-Konsensus-Kriterien muss zur Diagnose der cGvHD eine eindeutige diagnostische Manifestation vorliegen (bspw. Gelenksteifigkeit oder Kontrakturen wegen Fasciitis oder Sklerose der Muskeln/Faszien/Gelenke) [9,11]. Die Manifestationen der cGvHD können sich auf ein einzelnes Organ beschränken oder mehrere Organe betreffen [11]. Die Beurteilung der Krankheitsschwere ist komplex und erfolgt mithilfe eines Beurteilungsbogens der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [9], der auf Basis der NIH-Konsensus-Kriterien [11-13] entwickelt wurde. Dabei wird die Beeinträchtigung jedes Organs anhand einer 4-Punkte-Skala von 0 bis 3 bewertet, wobei 0 für keine Beeinträchtigung und 3 für eine schwere Beeinträchtigung steht [9,11]. Basierend auf der Anzahl und Schwere der beeinträchtigten Organe wird anschließend der Gesamtschweregrad der cGvHD ermittelt. Eine milde cGvHD liegt vor, wenn maximal 2 Organe mild betroffen sind und kein pulmonaler Befall nachweisbar ist. Eine moderate Erkrankung, wenn mehr als 2 Organe mild und / oder mindestens 1 Organ mit moderater Schwere betroffen ist (Lunge nur mild). Sobald ein Organ schwere Veränderungen zeigt oder die Lunge moderat betroffen ist, liegt eine schwere cGvHD vor [9]. Während leichtere und mittlere Verläufe primär die Lebensqualität einschränken, haben schwere Verläufe auch einen negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben [9].

Während sich die Therapie bei der milden cGvHD insbesondere nach dem Leidensdruck der Patientinnen und Patienten richtet und symptomorientiert entweder topisch (bspw. bei Beteiligung der Haut) oder mit niedrig-dosierten Kortikosteroiden erfolgen kann, besteht ab einer moderaten cGvHD eine Indikation zur systemischen Immunsuppression. Systemische Kortikosteroide bilden die Basis der Erstlinientherapie bei der moderaten und schweren

cGvHD [9]. Dabei können Komorbiditäten und Infektionen die Entscheidung über den Beginn und die Intensität der Therapie beeinflussen. Insbesondere bei der schweren cGvHD sollte jedoch eine Kombinationsimmunsuppression erwogen werden, um mittel- bis langfristig Kortikosteroide einzusparen [9]. Längere Behandlungen mit hoch dosierten Kortikosteroiden verursachen schwere Nebenwirkungen, sodass ein Ziel bei Ansprechen auf die Therapie die Reduktion der Dosis bzw. das Absetzen der Kortikosteroide ist [9]. Kommt es unter der Erstlinientherapie zum Progress der Symptome während der ersten 4 Wochen bzw. bleibt eine Verbesserung der Symptome innerhalb von 8 bis 12 Wochen aus, ist die Einleitung einer Zweitlinientherapie erforderlich [9]. Die wesentlichen Ziele der Behandlung einer cGvHD sind die Symptomlast zu verringern, die objektiven Manifestationen zu überwachen, das Fortschreiten der Krankheitsaktivität zu verhindern, irreversible Organschäden zu vermeiden und die Lebensqualität zu verbessern sowie das Überleben zu verlängern, bis schließlich die systemische immunsuppressive Behandlung eingestellt werden kann [14].

Belumosudil ist ein Inhibitor der Rho-assoziierten Proteinkinasen ROCK1 und ROCK2, wobei eine 100-fach höhere Hemmwirkung gegen ROCK2 besteht [15]. Durch die Hemmung soll die Anzahl der Th17-Zellen reduziert und in Folge weniger proinflammatorische Zytokine freigesetzt werden. Gleichzeitig soll die Zahl der regulatorischen T-Zellen erhöht und somit die Entzündung reduziert werden. Zudem soll Belumosudil zu einer verringerten Fibrose führen. Insgesamt soll das Gleichgewicht von Th17 und regulatorischen T-Zellen mittels Belumosudil wieder hergestellt und die fibrotischen Prozesse herunterreguliert werden [15,16].

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits und der zuvor beschriebenen klinischen Aspekte der Erkrankung andererseits ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene PICO-Schema.

Tabelle 3: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

P(opulation)	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit (cGvHD) ^a nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien
I(ntervention)	Belumosudil ^b
C(omparison)	Eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von^d ▪ Ciclosporin ▪ Ruxolitinib ▪ Sirolimus ▪ Everolimus ▪ Mycophenolatmofetil (MMF) ▪ Tacrolimus ▪ Ibrutinib ▪ Methotrexat ▪ Hydroxychloroquin ▪ Pentostatin ▪ Rituximab ▪ Imatinib Außer Arzneimitteltherapien zudem: ▪ Extrakorporale Photopherese (ECP) ▪ UVB-Bestrahlung (nur bei Haut-GvHD) unter Beibehaltung der Kortikosteroid-Therapie und unter Berücksichtigung von Vortherapie, Krankheitsschwere, Organbeteiligung, Rezidivrisiko der Grunderkrankung und Komorbidität.
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Gesamtansprechen gemäß NIH-Konsensus-Kriterien 2014 [12] ▫ Dauer des Ansprechens ▫ Symptomatik, u. a. mit der Lee Symptom Scale ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) <i>Ergänzende Informationen</i> ▫ Erreichen einer Kortikosteroid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle ▫ Veränderung der Kortikosteroid Dosis gegenüber Baseline

Tabelle 3: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine behandlungsbedürftige cGvHD aufweisen. b. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen erforderliche organspezifische Supportivmaßnahmen (z. B. inhalative Steroide, Gabe von Antiinfektiva und Antibiotika, Mundspülungen, topische Therapien bei Haut-GvHD u. a.) durchgeführt werden. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. d. Die zugelassenen Therapieoptionen wie Ciclosporin oder Ruxolitinib sowie nicht medikamentöse Therapieoptionen wie ECP oder UVB-Bestrahlung sind gegenüber Off-Label-Medikamenten zu bevorzugen. Daneben kommt eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Sirolimus, Everolimus, MMF, Tacrolimus, Ibrutinib, Methotrexat, Hydroxychloroquin, Pentostatin, Rituximab und Imatinib als Therapieoptionen infrage. cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Krankheit; ECP: Extrakorporale Photopherese; GvHD: Graft-versus-Host-Krankheit; MMF: Mycophenolatmofetil; NIH: National Institutes of Health; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome
--

Die in Tabelle 3 dargestellten Endpunkte sind im Rahmen der AbD in einer geeigneten und patientenrelevanten Operationalisierung zu erheben. Zudem umfasst das Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, entsprechend sind altersgemäße Instrumente für Jugendliche und Erwachsene zu verwenden.

Wie zuvor beschrieben sind die wesentlichen Therapieziele der Behandlung einer cGvHD einen nachhaltigen Nutzen zu erbringen, indem die Symptomlast verringert, objektive Manifestationen der Krankheitsaktivität kontrolliert und Schäden sowie Beeinträchtigungen verhindert werden. Dabei sollten durch die Behandlung selbst (bspw. durch hohe Kortikosteroid-Dosen) keine weiteren Schäden verursacht werden. Somit sollte neben der nachhaltigen Reduktion der Symptome (erhoben über die Gesamtansprechrate oder Lee Symptom Scale) ein weiteres Ziel sein, die Dosis der Kortikosteroide zu reduzieren, im Idealfall auf eine Kortikosteroid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle [13,14]. Für die AbD kann es daher sinnvoll sein, einen Endpunkt zu operationalisieren, bei dem eine relevante Verbesserung der Symptomatik mit dem gleichzeitigen Erreichen einer Kortikosteroid-Dosis unterhalb einer relevanten Schwelle (z. B. der Cushing-Schwelle) gekoppelt wird.

Gesamtansprechen

Die Operationalisierung des Gesamtansprechens sollte gemäß den NIH-Konsensus-Kriterien [12] erfolgen. Diese Kriterien werden zur Beurteilung der Beeinträchtigung der einzelnen Organe und zugleich auch zur Beurteilung des Gesamtansprechens verwendet und basieren auf patientenrelevanten Symptomen. Lediglich zur Beurteilung der Leber wird auf Laborwerte zurückgegriffen. Die NIH-Konsensus-Kriterien empfehlen die Bewertung des Ansprechens auf die Therapie der cGvHD anhand folgender Kategorien: komplette Remission bzw. Ansprechen

(Complete Response [CR]), partielles Ansprechen (Partial Response [PR]) und fehlendes Ansprechen (keine Veränderung, Progression oder gemischtes Ansprechen [CR oder PR in ≥ 1 Organ bei gleichzeitigem Fortschreiten in einem anderen Organ]). Ein CR ist definiert als Symptombefreiheit aller betroffenen Organe und ein PR ist definiert als Verbesserung in mindestens 1 Organ ohne Fortschreiten in einem anderen Organ [12]. Bei der Bewertung des Gesamtansprechens sollten Haut, Mund, Leber, oberer und unterer Magen-Darm-Trakt, Speiseröhre, Lunge, Auge und Gelenke/Faszien berücksichtigt werden. Der Genitaltrakt sollte gemäß den NIH-Konsensus-Kriterien nicht berücksichtigt werden, da es keine validierten Maßstäbe für das Ansprechen gibt [12]. Organspezifische Kriterien für das partielle Ansprechen oder eine Progression sollten gemäß den NIH-Konsensus-Kriterien definiert werden [12]. Dabei ist zu beachten, dass die Kriterien auf einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Verbesserung der Symptomatik beruhen. Ein PR, welches bspw. allein auf einer Verbesserung von Laborwerten basiert, wird nicht als patientenrelevant eingeschätzt.

Dauer des Ansprechens

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens sollte die Zeit zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Verschlechterung des besten Ansprechens abbilden.

Symptomatik

Die NIH-Konsensus-Kriterien empfehlen zur Bewertung des Ansprechens auf die Therapie die Erhebung der patientenberichteten Symptomatik u. a. den Lee Symptom Scale [12]. Dieser wird als valides Instrument für erwachsene Patientinnen und Patienten mit cGvHD eingeschätzt. Der Lee Symptom Scale erfasst die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten aufgrund der Symptomatik mit 30 Items in den 7 Domänen Haut, Auge und Mund, Lunge, Ernährung, Muskeln und Gelenke, Energie und Psychologie [17,18]. Die Items werden auf einer Likert-Skala mit den Antwortoptionen von 0 „überhaupt nicht“ bis 4 „extrem“ erhoben. Für die Domänen wird jeweils ein Score mit einer Spannweite von 0 bis 100 berechnet, dazu ein Gesamtscore ebenfalls mit einer Spannweite von 0 bis 100. Höhere Werte stehen für eine höhere Beeinträchtigung durch die Symptome. Die Recallzeit beträgt 4 Wochen.

Darüber hinaus existiert ein modifizierter Lee Symptom Scale mit 28 Items und einer Recallzeit von 1 Woche [19]. Auch der modifizierte Lee Symptom Scale wird als valides Instrument bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit cGvHD eingeschätzt.

Darüber hinaus sollten entsprechend der Empfehlungen der NIH-Konsensus-Kriterien weitere patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik erhoben werden, wie bspw. Jucken mit einer Numerical Rating Scale [12].

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitt 5.3.1 bis 5.3.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Belumosudil

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 20.05.2025). Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung ist Belumosudil nicht in der EU zugelassen, weshalb keine Informationen auf der Webseite der EMA vorlagen. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter [20] von Belumosudil sowie den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [21] und dem Multi-Discipline Review [22] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 19.03.2025, Suchstrategien in Anhang B).

Zusätzliche relevante Dokumente wurden über die Sichtung der Studienregistereinträge und über eine orientierende Websuche mit den Studiennamen recherchiert.

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 7 Datenerhebungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Identifizierte Datenerhebungen für Belumosudil

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	G-BA- Unterlagen	Publikation und sonstige Dokumente
Laufende und geplante Datenerhebungen				
PMR 4106-11	ja [20,21]	nein	nein	nein
KD025-218 / PMC 4106-12 (NCT05567406)	ja [20,21]	ja [23] / nein	nein	nein
NCT06616415	nein	ja [24] / nein	nein	nein
Abgeschlossene Datenerhebungen				
BN101-201 (NCT04930562)	nein	ja / ja [25]	nein	ja [26]
KD025-208 (NCT02841995)	ja [22]	ja / ja [27]	nein	ja [28]
KD025-213 (ROCKstar, NCT03640481)	ja [22]	ja / ja [29,30]	nein	ja [16,31]
KD025-217 / PMR 4106-03 (NCT05305989)	ja [20,21]	ja / ja [32]	nein	nein
cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Krankheit; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMC: Postmarketing Verbindlichkeit; PMR: Postmarketing Anforderung				

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen

PMR 4106-11

Die FDA beauftragt die Durchführung einer Studie zur Bewertung des Risikos kardialer Toxizitäten und weiterer Toxizitäten des Grades 3 (inkl. gastrointestinaler und vaskulärer Erkrankungen), die mit der Anwendung von Belumosudil assoziiert sind, unter Berücksichtigung einer ausreichenden Anzahl schwarzer Patientinnen und Patienten mit cGvHD. Die Studie soll Daten zur Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil liefern. Die Frist zur Einreichung des finalen Studienberichts ist Dezember 2025.

Auf Basis der verfügbaren Informationen wurde die Studie bereits gestartet. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung lagen keine weitergehenden Informationen zu der Studie vor. Da sich die Angaben in den Auflagen der FDA allein auf Belumosudil beziehen, ist davon auszugehen, dass diese Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

KD025-218 und NCT06616415

Die beiden laufenden 1-armigen Studien KD025-218 und NCT06616415 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD sind jeweils nicht vergleichend angelegt, daher sind sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Abgeschlossene Datenerhebungen

BN101-201

Die abgeschlossene, 1-armige Studie BN101-201 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD in China ist nicht vergleichend angelegt, daher ist sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

KD025-208, KD025-213 (ROCKstar) und KD025-217

Sowohl die beiden abgeschlossenen 3- bzw. 2-armigen Studien KD025-208 und KD025-213 zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von verschiedenen Dosierungen von Belumosudil bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD als auch die abgeschlossene, von der FDA beauftragte Extensionsstudie KD025-217 (PMR 4106-3) zur Langzeitnachbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit cGvHD, die zuvor im Rahmen der Studien KD025-208 oder KD025-213 mit Belumosudil behandelt wurden, sind nicht vergleichend angelegt. Dadurch, dass Belumosudil jeweils in allen Studienarmen gegeben wurde, sind die Studien nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden 3 laufende sowie 4 abgeschlossene Datenerhebungen zu Belumosudil identifiziert. Alle 7 Studien sind nicht vergleichend oder nicht auf den Vergleich von Belumosudil mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie angelegt, sodass sie für die AbD keine geeignete Datenquelle sind.

Insgesamt sind weder die abgeschlossenen noch die derzeit laufenden und geplanten Studien geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [3]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2

charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Belumosudil zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde als Basis für die Recherche nach Indikationsregistern das Rechercheergebnis des IQWiG Auftrags I24-06 (chronische Graft-versus-Host-Krankheit); Bewertung gemäß §35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [5] herangezogen. Die dort identifizierten Indikations- und Prozedurenregister (letzte Recherche am 09.11.2024) wurden dahin gehend geprüft, ob sie gemäß Einschlusskriterien eine potenzielle Datenquelle für die AbD darstellen.

Durch die Suche wurden 3 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation cGvHD eingeschlossen werden (siehe Tabelle 5). Zudem wurde im Videomeeting mit den Registerbetreibenden des deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) zusätzlich das pädiatrische Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PRSZT) als weiteres potenziell relevantes Register genannt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern^a

	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Eintrag in Studienregister	Sonstige Dokumente
Identifizierte Indikationsregister			
Internationales GvHD-Register	ja [33]	nein	ja [34-36]
DRST	nein	nein	ja [7,37,38]
PRSZT ^b	nein	nein	ja [39-41]
EBMT Registry	nein	nein	ja [1,42-45]
a. nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien b. genannt im Videomeeting mit den Registerbetreibenden des DRST DRST: Deutsches Register für Stammzelltransplantation; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; GvHD: Graft versus Host Disease; PRSZT: Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie			

5.4.2 Charakterisierung der Register

International GvHD Registry

Das international GvHD Registry wird von dem Deutsch-Österreich-Schweizer-GVHD Consortium betrieben, einem Forschungsverbund zu klinischen Themen der Pathophysiologie, Diagnose und Therapie der cGvHD und der Langzeitversorgung von Patientinnen und Patienten nach allogener Blutstammzelltransplantation [36]. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit später akuter oder chronischer GvHD [33]. In einem Gespräch

mit den Registerbetreibenden gaben diese an, dass ca. 300 Patientinnen und Patienten mit cGvHD registriert sind. Diese befinden sich vorwiegend in der Erstlinie und wurden etwa über 4 Jahre dokumentiert. Laut Registerbetreibenden befinden sich nur wenige Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie und keine in der Drittlinie. Da das GvHD-Register nach Angaben der Registerbetreibenden aktuell nicht finanziert ist und dadurch bedingt nicht aktiv gepflegt werden kann, kommt das GvHD-Register nach Einschätzung der Registerbetreibenden selbst zurzeit nicht als primäre Datenquelle für eine AbD infrage. Daher wird das internationale GvHD Registry nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie

Das DRST ist ein Prozedurenregister, in dem gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer [46] alle in Deutschland durchgeführten autologen und allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sowie Zelltherapien erfasst werden sollen [37]. Träger des DRST ist ein gemeinnütziger Verein zur Förderung des öffentlichen Gesundheitswesens, der seit 1998 besteht und das Ziel hat, die Qualität der durchgeführten hämatopoetischen Stammzelltransplantationen und Zelltherapien zu fördern. Darüber hinaus soll die Durchführung von nationalen und internationalen wissenschaftlichen Studien ermöglicht und aktiv unterstützt werden. Aufgrund der Dokumentation aller Transplantationen sollten annähernd alle Patientinnen und Patienten mit cGvHD erfasst werden. Pädiatrische Patientinnen und Patienten werden laut Angaben der Registerbetreibenden seit 2019 im PRSZT dokumentiert. Die Daten aus dem PRSZT werden an das European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-Register und damit auch an das DRST weitergeleitet.

Das DRST und das EBMT-Register (siehe unten) nutzen dieselbe Datenplattform mit einem gemeinsamen Kerndatensatz. Das DRST stellt die Daten der deutschen Zentren gemeinsam mit dem PRSZT dem EBMT-Register zur Verfügung [7]. Während der Kerndatensatz (bspw. Angaben zu Follow-up, Tod, Rezidiv) jährlich aktualisiert werden muss, sind die Angaben zum erweiterten Datensatz, der insbesondere Angaben zu erkrankungsbezogenen Therapien umfasst, optional [1]. Dabei werden unter anderem Patientencharakteristika, Transplantationsdaten, Spenderdaten, Komorbiditäten, die jeweilige Therapie sowie Endpunkte zur Wirksamkeit (bspw. Ansprechraten) erfasst. Das Register wird hauptsächlich über Mitgliedsbeiträge und Spenden finanziert. Hinzu kommen weitere Einnahmen aus Drittmitteln, Gelder für Post Authorisation Safety Studies (PASS) oder für Projektbeteiligungen vom G-BA [7].

Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie

Das PRSZT, ebenfalls ein Prozedurenregister, ist ein Projekt der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Ziel des Projekts ist es, alle Patientinnen und Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation und / oder CAR-T Zelltherapie in einem deutschen Zentrum erhalten und zum Zeitpunkt der Transplantation oder Zelltherapie unter

18 Jahre sind, im PRSZT zu erfassen [39,41]. Mithilfe der erhobenen Daten soll die Qualität der Behandlung langfristig verbessert und die Forschung unterstützt werden.

Das PRSZT erstellt einen jährlichen Bericht über die Stammzelltransplantationen bei Kindern in Deutschland und ist für die jährlichen Meldungen der Daten an das EBMT-Register zuständig [39]. Aus den öffentlich verfügbaren Informationen geht nicht hervor, welche Therapien, Endpunkte zur Wirksamkeit bzw. Nebenwirkungen dokumentiert werden. Das PRSZT wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert.

European Society for Blood and Marrow Transplantation Registry

Auch das EBMT-Register ist ein Prozedurenregister. Es erfasst seit der Etablierung in 1974 standardisiert Daten von Patientinnen und Patienten in Europa, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Zelltherapie erhalten haben – unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung [42]. Die Datenbank wird von zahlreichen europäischen und internationalen Zentren gespeist [43]. Die Daten der deutschen Zentren werden über das DRST für erwachsene Patientinnen und Patienten und über das PRSZT für pädiatrische Patientinnen und Patienten in das EBMT-Register überführt.

Mit Stand März 2025 sind im EBMT-Register mehr als 770 300 Patientinnen und Patienten sowie 889 500 Stammzelltransplantationen registriert [42]. Basierend auf einer gemeinsamen Datenplattform erfasst das EBMT-Register analog zum DRST Daten zur Diagnose und Erkrankung, Transplantationsdetails (inklusive Spenderdaten) sowie zu Behandlungen, Komplikationen und Ergebnissen der Behandlung [1]. Die Patienten werden nach einem vordefinierten Zeitplan nach der Transplantation weiterverfolgt. Alle Studien werden unter der Aufsicht der EBMT-Arbeitsgruppen durchgeführt. Das Register finanziert sich über Zuschüsse für Forschung, klinische Studien und Bildung, die Jahrestagung und Einnahmen aus der Akkreditierung, durch Investitionen, Sponsoren sowie Mitgliedsbeiträge [43].

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibenden

Für die Beurteilung der Register hinsichtlich ihrer Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin wurden alle Registerbetreibenden jeweils zu einem Videomeeting eingeladen. Nur mit den Registerbetreibenden des internationalen GvHD-Registers (siehe Abschnitt 5.4.2) und dem DRST fanden Videomeetings statt, in dem erste Punkte, z. B. zum Umfang der Dokumentation der interessierenden Patientenpopulation, abgefragt wurden.

Fragebogen zu potenziell geeigneten Registern

Im Anschluss an das Videomeeting wurde die Kontaktperson des DRST mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Das PRSZT und EBMT-Register wurden ebenfalls mittels Fragebogen um weiterführende Informationen gebeten. Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung sowie spezifische Punkte für die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Aus Kapazitätsgründen stellten die Registerbetreibenden des EBMT-Registers keinen ausgefüllten Fragebogen zur Verfügung, sondern verwiesen in ihrer Rückmeldung auf das DRST sowie auf die öffentlich verfügbaren Erhebungsbögen. Zur Eignungsprüfung des EBMT-Registers wurde auf die öffentlich verfügbaren sowie die durch das DRST zur Verfügung gestellten Informationen zurückgegriffen.

Da bis zur Fertigstellung des Konzepts seitens der Registerbetreibenden des PRSZT keine Rückmeldung erfolgte, wurde zur Eignungsprüfung des PRSZT-Registers auf die öffentlich verfügbaren Informationen zurückgegriffen.

Der ausgefüllte Fragebogen des DRST ist in Anhang C aufgeführt.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [3]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung der potenziell geeigneten Indikationsregister zugrunde gelegt. Darüber hinaus wurde geprüft, ob der in den Registern erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Belumosudil ist. In Anhang D ist jeweils eine Einschätzung zur Erfüllung dieser Qualitätskriterien für die Register (DRST, PRSZT und EBMT-Register) dargestellt.

Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie

Das DRST ist auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a SGB V zu Belumosudil geeignet, sofern noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden.

Gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer ist die primäre Aufgabe des DRST alle Patientinnen und Patienten zu erfassen, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation oder Zelltherapie durchgeführt wird. Da es sich bei der cGvHD um eine Folgekomplikation der allogenen Stammzelltransplantation handelt, ist von einer annähernden Vollzähligkeit der Patientinnen und Patienten im Register auszugehen. Pädiatrische Patientinnen und Patienten werden laut Angaben der Registerbetreibenden seit

2019 im PRSZT dokumentiert. Die Daten aus dem PRSZT werden an das EBMT-Register und damit auch an das DRST weitergeleitet [7]. Jedoch ist unklar, wie umfassend der Datensatz des PRSZT ist. Darüber hinaus werden gemäß dem DRST-Jahresbericht 2023 nur stark eingeschränkte Datensätze von Patientinnen und Patienten, die an aktuellen Studien teilnehmen, dem EBMT-Register zur Verfügung gestellt [7]. Daher wird zwar von einer annähernden Vollzähligkeit der Patientinnen und Patienten ausgegangen, aber es ist unklar, wie umfassend und vollständig die Datensätze der pädiatrischen Patientinnen und Patienten im DRST vorliegen. Im Jahr 2023 wurden 3327 allogene Ersttransplantationen im DRST dokumentiert [7]. Die Registerbetreibenden geben an, die Daten seien repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation und schätzen die Vollzähligkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland insgesamt als ausreichend ein (siehe Anhang C). Für die AbD muss sichergestellt sein, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist.

Im Register werden bereits umfangreiche Daten zur Diagnose der Grunderkrankung, zur Transplantation (Angaben zum Spender, Konditionierungsregime, präventive Therapien) und zur Nachbeobachtung (Transplantatfunktion, präventive Therapien und Komplikationen nach der Transplantation) erfasst. Als Komplikationen werden unter anderem die akute und die cGvHD, deren Erstlinienbehandlung (Wirkstoff, Datum des Therapiebeginns, Initialdosis, Datum des Therapiestopps) oder Behandlung der Steroid-refraktären/-abhängigen/-intoleranten GvHD sowie das Ansprechen der betroffenen Organe dokumentiert. In welchen zeitlichen Abständen nach der Diagnose einer cGvHD die Symptome oder das Therapieansprechen erfasst werden, ist unklar. Für eine AbD wäre es erforderlich den Krankheitsverlauf der cGvHD durch angemessene regelmäßige Erhebungszeitpunkte zu dokumentieren. Weitere in den Dokumentationsbogen aufgeführte Ereignisse umfassen Infektionen sowie bspw. kardiale Ereignisse oder Erkrankungen der Atemwege. Alle Angaben werden mit exakten Datumsangaben dokumentiert. Positiv hervorzuheben ist, dass die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik mittels Lee Symptom Scale geplant ist.

Die Registerbetreibenden geben an, dass der Datensatz des Registers bei Kostenbeteiligung in Abhängigkeit von Umfang und Aufwand innerhalb von 1 Monat bis 6 Monate erweitert werden kann.

Um Zugang zum Register zu erhalten, müssen obligatorische Schulungen absolviert werden, welche virtuell über die EBMT-E-Learning-Plattform zur Verfügung stehen. Es wird davon ausgegangen, dass u. a. die dokumentierenden Zentren diese Schulungen erhalten. Nach Angaben der Registerbetreibenden existiert ein Qualitätsmanagementsystem.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden besteht im DRST die Möglichkeit von Record Linkage. Verknüpfungen anhand von Geburtsdatum, Geschlecht, Behandlungsdatum und

Behandlungszentrum wurden bereits durchgeführt und waren in Abhängigkeit der Vollständigkeit/Korrektheit der externen Daten unterschiedlich gut.

Im Hinblick auf eine AbD zu Belumosudil besteht noch Anpassungsbedarf, der vor der Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für die AbD umgesetzt werden sollte. Die für die AbD erforderlichen Anpassungen werden nachfolgend beschrieben.

Abgrenzung der Patientenpopulation und verpflichtend zu dokumentierende Angaben

Um einerseits die relevante Patientenpopulation für die AbD abzugrenzen und andererseits eine ausreichende Vollständigkeit in Bezug auf die zu erhebenden Endpunkte zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass Angaben zu Behandlungen sowie zu den relevanten Endpunkten und Confoundern verpflichtend im DRST dokumentiert werden. Den Dokumentationsbögen zur Nachbeobachtung zufolge werden Angaben zur Erstlinienbehandlung, zur Behandlung von Steroid-refraktärer/-abhängiger/-intoleranter cGvHD sowie das Ansprechen auf die Behandlung bisher nicht im Kerndatensatz, sondern nur in dem erweiterten Datensatz als optionale Angaben erfasst. Laut Registerbetreibenden werden detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien nur teilweise erfasst, wie etwa Therapien zur Behandlung der Grunderkrankung (Indikation zur Stammzelltransplantation bzw. Zelltherapie) (siehe Anhang C).

Zur Abgrenzung der interessierenden Patientenpopulation ist die verpflichtende Dokumentation der Therapielinie, also welche bisherigen Therapien die Patientinnen und Patienten für die Behandlung der cGvHD erhalten haben, notwendig. Zudem ist es für die Durchführung der AbD erforderlich, dass die relevanten Endpunkte (siehe PICO-Schema) verpflichtend im Register erfasst werden. Außerdem ist es für eine adäquate Kontrolle für Confounder erforderlich, dass die vorab identifizierten relevanten Confounder ebenfalls verpflichtend im Register erhoben werden. Für Daten, die nicht im DRST erfasst werden können, muss sichergestellt werden, dass die Daten auf andere Weise (z. B. in einer anderen Datenplattform oder über eine studienindividuelle Datenerhebung) erfasst werden und für die Auswertung mit den Daten aus dem DRST zusammengeführt werden.

Einheitliche Erhebungs- und Meldezeitpunkte

Ausgehend von den Angaben der Registerbetreibenden erfolgt eine Erfassung von Patientendaten, Diagnose und Behandlung (allogene oder autologe Transplantation oder zelluläre Therapie) zu Tag 0, eine Nachbeobachtung zu Tag 100 nach der Transplantation sowie eine weitere jährliche Nachbeobachtung. Das Intervall für die Nachbeobachtung ist in den ersten 10 Jahren nach Transplantation jährlich, in den nächsten 10 Jahren alle 2 Jahre und danach alle 5 Jahre (siehe Anhang C). Laut den Registerbetreibenden werden die Angaben ausschließlich von Transplantationszentren dokumentiert. Behandlungsrelevante

Informationen aus niedrigeren Versorgungsebenen werden von den Transplantationszentren mitdokumentiert (siehe Anhang C).

Um den Krankheitsverlauf der cGvHD für eine AbD angemessen abzubilden, ist eine Erhebung zu Tag 100 nach der Transplantation und die jährliche Nachbeobachtung nicht ausreichend. Darüber hinaus ist unklar, zu welchen Zeitpunkten, wie und von wem die auf niedrigeren Versorgungsebenen erhobenen Daten an die Zentren weitergegeben werden. Aus den vorliegenden Angaben geht der Ablauf der Informationsweitergabe nicht hervor und es ist unklar, wie eine ausreichende Qualität dieser Daten sichergestellt wird. Für die Durchführung der AbD und zur Generierung aussagekräftiger Daten über den Verlauf der cGvHD unter Therapie ist es jedoch notwendig, die Erhebungs- und Meldezeitpunkte zu vereinheitlichen. Erhebungen sollten mehrfach im Jahr, idealerweise gekoppelt an Visiten und damit in standardisierten Intervallen, erfolgen. Daher sollten weitere Erhebungszeitpunkte eingeführt werden. Die bereits bestehenden Erhebungszeitpunkte sollten um Erhebungen zu anderen relevanten Endpunkten beispielsweise patientenberichteten Endpunkten zu Symptomen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erweitert werden (siehe unten).

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Patientenberichtete Endpunkte (PRO) zur Erhebung von Symptomen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden derzeit nicht im DRST erhoben. Diese Endpunkte sind für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jedoch von großer Bedeutung. Die Registerbetreibenden geben jedoch an, dass die Erhebung des Lee Symptom Scale ab 2026/2027 geplant ist (siehe Anhang C).

Der Lee Symptom Scale wird als valides Instrument zu Erhebung der Symptomatik bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit cGvHD eingeschätzt. Es wird die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten in den Domänen Auge, Energie, Haut, Psychologie, Mund, Ernährung und Lunge erfasst [17,18]. Darüber hinaus sollten entsprechend der Empfehlungen der NIH-Konsensus-Kriterien weitere patientenberichtete Endpunkte zur Symptomatik erhoben werden, wie bspw. Jucken mit einer Numerical Rating Scale [12].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte ebenfalls mit einem indikationsspezifischen Messinstrument erhoben werden. Falls kein solches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD identifiziert werden kann, können grundsätzlich auch generische Instrumente eingesetzt werden. Die Auswahl geeigneter Instrumente zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren in der AbD zu Belumosudil sollte im Zuge der Erstellung des Studienprotokolls dargelegt werden.

Für die AbD ist es erforderlich, dass das DRST um die Erhebung patientenberichteter Endpunkte erweitert wird und die PRO-Erhebung mit Start der Beobachtung beginnt, verbunden mit der Etablierung fester Erhebungszeitpunkte für diese und andere relevante Endpunkte. Sollten sich feste Erhebungszeitpunkte im Rahmen der Versorgung nicht etablieren lassen, wird eine Erhebung durch Patientinnen und Patienten außerhalb von Visiten empfohlen.

Erhebung unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UEs) werden derzeit nicht systematisch im DRST erhoben. Allerdings erfolgt bereits die Erhebung einer Vielzahl ausgewählter UEs gemäß der Einteilung nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), wie z. B. sekundäres Transplantatversagen, kardiale Ereignisse, vaskuläre Ereignisse oder zerebrale Blutung. Die Erhebung findet an Tag 100 nach der Stammzelltransplantation und in der jährlichen Nachuntersuchung statt.

Es ist unklar, ob die Gesamtrate der schweren UEs und alle benötigten spezifischen UEs für Belumosudil sowie für die vom G-BA benannten Komparatoren bereits erfasst werden. Für die AbD ist es erforderlich, dass das DRST um die standardisierte und verpflichtende Erhebung von UEs (siehe PICO-Schema in Tabelle 3), welche idealerweise mittels Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert werden, zu festen Erhebungszeitpunkten erweitert wird.

Erhebung von Confoundern

Die Registerbetreibenden benennen folgende, im Register erhobenen, potenzielle Confounder: Krankheitsdauer, Krankheitsstatus bei Transplantation oder Zelltherapie, Komorbiditäten, Alter der Patienten, Risk-Scores, Jahr der Transplantation, bei allogener Transplantation zusätzlich: HLA-Matchgrad, Spenderalter, -geschlecht. Diese Confounder wurden jedoch nicht systematisch identifiziert, zudem ist unklar, ob sie sich auf eine vergleichende Studie bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD beziehen (siehe Anhang C).

Für die Durchführung der AbD ist sicherzustellen, dass alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Confounder vorab identifiziert und spätestens mit Start der AbD im Register erhoben werden. Zu den allgemeinen Anforderungen an die Adjustierung für Confounder siehe Abschnitt 5.5.3.

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Hinblick auf die Datenqualität werden im DRST derzeit IT-gestützte Plausibilitätsprüfungen durchgeführt. Es erscheinen Warnmeldungen, wenn die im Register bereitgestellte Antwort der Validierungslogik widerspricht. Zusätzlich können laut Registerbetreibenden auch manuell Queries an die Zentren gestellt werden (siehe Anhang C). Schulungen zur Datenerhebung und

Datenerfassung werden über eine virtuelle E-Learning-Plattform des EBMT-Registers angeboten (siehe Anhang C). Derzeit wird noch keine Source Data Verification im DRST durchgeführt.

Für die AbD wäre eine Source Data Verification anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [3].

Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann die Eignung des PRSZT derzeit nicht vollumfänglich abgeschätzt werden. Es ist unklar, wie umfassend der Datensatz des PRSZT ist und ob das PRSZT bspw. dieselben Dokumentationsbögen wie das DRST und EBMT-Register nutzt. Dies kann den öffentlich verfügbaren Dokumenten nicht entnommen werden.

Da mit dem DRST ein Register identifiziert wurde, welches grundsätzlich als primäre Datenquelle für eine AbD nach § 35a SGB V zu Belumosudil geeignet ist, sollte die AbD primär im DRST durchgeführt werden. Wie oben beschrieben, werden die Daten der pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus dem PRSZT über das EBMT-Register an das DRST weitergegeben. Allerdings ist der Umfang der übermittelten Datensätze unklar. Für eine AbD ist sicherzustellen, dass auch für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren alle erforderlichen Daten erhoben werden. Daher ist zu prüfen, ob zu diesem Zweck eine Erweiterung des DRST um Daten aus dem PRSZT, dem EBMT-Register oder eine studienindividuelle Datenerhebung notwendig ist.

European Society for Blood and Marrow Transplantation Registry

Da das DRST dieselbe Datenplattform und dieselben Erhebungsbögen wie das EBMT-Register nutzt, ist das EBMT-Register auf Basis der vorliegenden Informationen prinzipiell auch als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Belumosudil geeignet, sofern – analog zum DRST – noch notwendige Anpassungen umgesetzt werden. Für eine detaillierte Eignungsprüfung siehe vorheriger Abschnitt zum DRST.

Um als Register für eine AbD infrage zu kommen, muss laut den Einschlusskriterien mindestens 1 Zentrum in Deutschland an dem Register beteiligt sein. Die Einbindung der Daten aus deutschen Zentren in das EBMT-Register erfolgt über das DRST für erwachsene und über das PRSZT für pädiatrische Patientinnen und Patienten. Eine weitere Voraussetzung zur Einbindung internationaler Register ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind. Für das EBMT-Register ist somit eine zusätzliche Prüfung erforderlich, welche Zentren aus Europa eingebunden werden könnten, ggf. kann sich die Einbindung auch auf einzelne nationale Register beschränken. Zudem kann es notwendig sein, eine Prüfung der Qualitätskriterien (z. B. zu Maßnahmen zur Sicherstellung der Qualität der Daten) für die einzelnen infrage kommenden Zentren oder nationalen Register durchzuführen.

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Belumosudil soll mit dem einer patientenindividuellen Therapie verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [3].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Interventionen ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für den Wirkstoff qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

Da bei der Behandlung der cGvHD die Therapielinie bisher nicht verpflichtend im DRST erfasst wird, kommt für die AbD zu Belumosudil primär eine prospektive vergleichende Datenerhebung infrage.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für eine zeitnahe anwendungsbegleitende Datenerhebung ist derzeit das DRST die am besten geeignete primäre Datenquelle (siehe Abschnitt 5.4.3), sofern die in Abschnitt 5.4.3.2 beschriebenen Erweiterungen umgesetzt werden. Unter anderem ist eine Voraussetzung, dass die Informationen zur Behandlung der cGvHD verpflichtend zu regelmäßigen, mehrfach jährlichen Zeitpunkten erfasst werden und bspw. eine Erweiterung des Datensatzes (PROs und UEs) zeitnah umgesetzt wird. Ob das PRSZT als weitere Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung infrage kommt, ist unklar. Die Daten der pädiatrischen Patientinnen und Patienten werden durch das PRSZT über das EBMT-Register dem DRST zur Verfügung gestellt. Allerdings ist der Umfang der übermittelten Datensätze unklar. Daher sollte geprüft werden, ob eine Erweiterung für die im DRST nur sekundär erfasste Population der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zusätzlich über das PRSZT, das EBMT-Register oder eine studienindividuelle Datenerhebung notwendig ist.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Um aussagekräftige Daten für den Vergleich von Belumosudil mit dem therapeutischen Standard zu erhalten, kann eine Ausweitung der AbD auf das EBMT-Register sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, falls in Deutschland nach der Zulassung von Belumosudil nur noch wenige Patientinnen und Patienten die vom G-BA benannten Vergleichstherapien erhalten. Dann wäre die Einbindung weiterer europäischer Zentren oder Länder über das EBMT-Register notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung für die AbD zu gewährleisten (siehe auch Abschnitt 5.5.2.3). In das EBMT-Register werden Daten aus mehreren europäischen Ländern eingespeist. Für die AbD kann sich die Einbindung auch auf einzelne europäische Zentren bzw. auf einzelne nationale Register beschränken. Sofern das PRSZT nicht als Datenquelle für die AbD infrage kommt, kann bspw. auch eine Erweiterung um eine studienindividuelle Datenerhebung für die Population der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren geprüft werden.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte SAP für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Queries zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Die Auswertung soll die Fragestellung(en) der AbD (Vergleich von Belumosudil mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Belumosudil) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden [47].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für das vorliegende Anwendungsgebiet (cGvHD) liegt kein Beschluss des G-BA zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in Deutschland vor. Eine Abschätzung der Größe der relevanten Patientenpopulation ist aber für die Einschätzung des Umfangs der AbD erforderlich. Aus diesem Grund wird im nachfolgenden Abschnitt 5.5.2.1 zunächst auf die Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland eingegangen. Die darauffolgenden Abschnitte beschreiben weitere allgemeine Aspekte wie die Dauer (siehe Abschnitt 5.5.2.2) und den Umfang der AbD (siehe Abschnitt 5.5.2.3), die bei der Planung einer AbD für Belumosudil beachtet werden sollten.

5.5.2.1 Patientenzahlen in Deutschland

Eine Übersicht zu verwendeten Informationsquellen findet sich in Anhang A.

Orientierende Schätzung der Patientenzahlen

Eine Übersicht zum Vorgehen zur orientierenden Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien ist nachfolgend Tabelle 6 zu entnehmen und wird anschließend näher beschrieben.

Tabelle 6: Orientierende Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien

Kriterium	Vorgehen zur orientierenden Einschätzung der Patientenzahlen	Quelle	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
1	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit allogener Transplantation	DRST [7]	-	3327–3566
2	Patientinnen und Patienten mit cGvHD	Langer et al. (2024) [33]	43,0	1431–1533
3	Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien	Bachier et al. (2021) [48]	44,5–49,1	637–753
a. eigene Berechnung cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Disease; DRST: Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie				

Kriterium 1: Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit allogener Transplantation

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, werden die gemeldeten Fallzahlen des DRST herangezogen. Dem

Jahresbericht des DRST [7] lassen sich für das Berichtsjahr 2023 Fallzahlen – gemeldet durch die allogenen transplantierenden Zentren in Deutschland – für allogene Ersttransplantationen (n = 3327) sowie die Gesamtzahl aller allogenen Transplantationen (n = 3566) entnehmen. Diese Angaben wurden als Spanne für die weitere Schätzung herangezogen.

Kriterium 2: Patientinnen und Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Disease

Für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die nach der allogenen Transplantation eine cGvHD entwickeln, wird eine retrospektive Analyse von Langer et al. (2024) basierend auf Daten aus europäischen Zentren (u. a. aus Deutschland) herangezogen [33]. Diese war beschränkt auf Patientinnen und Patienten mit allogener Ersttransplantation im Jahr 2017. Von den 296 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit allogener Ersttransplantation im Jahr 2017, entwickelten 43,0 % (kumulative Inzidenz) bis Ende des Beobachtungszeitraums (letzte Untersuchung zwischen 2019 und 2022) eine cGvHD. Bezogen auf die ermittelte Spanne der Patientinnen und Patienten mit allogener Transplantation aus Kriterium 1 ergibt dies eine Anzahl von 1431 bis 1533 Patientinnen und Patienten mit cGvHD.

Kriterium 3: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien

Zur Bestimmung der Anzahl der zu Kriterium 2 ermittelten Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben, wird eine US-amerikanische Versorgungsdatenanalyse von Bachier et al. (2021) [48] herangezogen. Daraus geht hervor, dass 46,8 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [44,5 %; 49,1 %]) der Patientinnen und Patienten mit cGvHD innerhalb von 12 Monaten mindestens 1 systemische Drittlinientherapie erhalten haben. Die Anteilsspanne des KI (44,5 % bis 49,1 %) wurde mit den ermittelten Patientenzahlen zu Kriterium 2 multipliziert.

Bezogen auf 1 Jahr ergibt sich somit eine Spanne von 637 bis 753 Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit cGvHD, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben.

Annahmen und Limitationen

Die berichteten Patientenzahlen beruhen insbesondere aufgrund des begrenzten Zeitrahmens ausschließlich auf einer orientierenden Recherche. Somit können epidemiologische Angaben sowie gegebenenfalls die geschätzten Patientenzahlen von den Angaben bzw. Patientenzahlen abweichen, die sich bei einer systematischen Recherche ergeben würden. Des Weiteren mussten bestimmte Annahmen für die Einschätzung der Patientenzahlen getroffen werden. Diese werden im Folgenden erläutert.

Zu Kriterium 1: Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit allogener Transplantation

Die Grundlage für die Herleitung bildet die gemeldete Fallzahl allogener (Erst-) Transplantationen des Jahres 2023 aus dem DRST [7]. Es ist unklar, inwiefern hierin

pädiatrische Patientinnen und Patienten berücksichtigt sind. Gemäß Jahresbericht 2023 des DRST werden die Daten des PRSZT, welches der Datenerfassung aller Stammzelltransplantationen oder Zelltherapien bei Kindern in Deutschland dienen soll, über das EBMT-Register auch an das DRST weitergeleitet [7]. Dem Jahresbericht 2023 des DRST lassen sich jedoch keine näheren Informationen dazu entnehmen, auf welche Alterskohorte sich die berichteten Fallzahlen beziehen. Demnach könnten in Hinblick auf das Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten im Alter von < 12 Jahren berücksichtigt, als auch pädiatrische Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren nicht berücksichtigt worden sein. Das Heranziehen der gemeldeten Fallzahlen des DRST ist daher mit Unsicherheit verbunden.

Die Berechnung der Patientenzahl erfolgt auf Basis der Fallzahlen allogener Stammzelltransplantationen. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Organtransplantation kann in seltenen Fällen auch eine cGvHD auftreten. Diese werden in der Schätzung nicht berücksichtigt.

Zu Kriterium 2: Patientinnen und Patienten mit cGvHD

Für dieses Kriterium wurden weitere (kumulative) Inzidenzraten insgesamt in einer Spanne von 14 % bis 70 % identifiziert [49,50]. Diese Werte wurden allerdings nicht herangezogen, da sie im Vergleich zu der herangezogenen Publikation keine Daten von Zentren aus Deutschland berücksichtigen, die Publikationen auf weniger aktuellen Daten basieren und / oder die Populationen, auf die sie sich beziehen, unklar waren (z. B hinsichtlich Mortalität).

Der herangezogene Anteilswert bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit allogener Ersttransplantation. Es wird vereinfachend angenommen, dass die kumulative Inzidenz von cGvHD auf alle Patientinnen und Patienten mit einer allogenen Transplantation übertragbar ist. Die Übertragung des Anteilswerts auf Patientinnen und Patienten, deren allogene Transplantation keine Ersttransplantation darstellt, kann daher mit weiterer Unsicherheit verbunden sein.

Zu Kriterium 3: Patientinnen und Patienten mit mindestens 2 Vortherapien

Die herangezogenen Angaben aus der Publikation von Bachier et al. (2021) [48] beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich 12 Monate nach Diagnosestellung mindestens in der Drittlinie befunden haben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten, die sich 12 Monate nach Diagnosestellung (noch) nicht mindestens in der Drittlinie befunden haben, in einem späteren Verlauf ihrer Erkrankung weitere systemische Therapien erhalten und dann das Kriterium („mindestens 2 Vortherapien“) erfüllen. Zudem bezieht sich die Publikation auf den US-amerikanischen Versorgungskontext, weshalb eine Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext fraglich ist. So lässt sich der Publikation von Langer et al. (2024) [33], die bereits für das Kriterium 2 herangezogen wurde, für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie benötigen, ein geringerer Wert von rund 28,6 % entnehmen.

Der für die Berechnung der Patientenzahl verwendete Anteilswert aus der zugrunde liegenden Referenz [48] ist – abweichend vom Anwendungsgebiet – nicht eingeschränkt auf die Altersgruppe der ≥ 12 -Jährigen. Es wird vereinfachend angenommen, dass die Verteilung der systemischen Therapielinien in allen Altersgruppen identisch ist. Die Übertragung des Anteils auf Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit cGvHD und mit mindestens 2 Vortherapien kann daher mit Unsicherheit verbunden sein.

5.5.2.2 Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. eine anhaltende Gesamtansprechrate sowie die Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (also die notwendige Fallzahl bzw. Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der anwendungsbegleitenden Datenerhebung adressiert werden soll. Bei der vorliegenden Erkrankung handelt es sich um eine Langzeitkomplikation der allogenen Stammzelltransplantation, bei der das Spenderimmunsystem das Gewebe des Empfängers angreift. Die cGvHD ist für circa 25 % der Todesfälle nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit verantwortlich [9]. In der vorliegenden Fragestellung sind wesentliche Therapieziele im Idealfall ein Gesamtansprechen aller betroffenen Organe und eine Verbesserung in den patientenberichteten Symptomen zu erreichen sowie Schäden an den Organen zu begrenzen. Letzteres umfasst auch, dass versucht wird die Dosierung von Kortikosteroiden, deren hoch dosierter Einsatz über einen langen Zeitraum gravierende Nebenwirkungen verursachen, zu reduzieren bzw. abzusetzen.

Die Zeitspanne bis zum Ansprechen auf die Therapie hängt von der spezifischen Manifestation der cGvHD ab. Bei entzündlichen Manifestationen wie Erythem, Ödemen, Transaminasenerhöhung und Durchfall ist mit einer Verbesserung innerhalb von 4 bis 8 Wochen zu rechnen [13]. Eine Verbesserung einer bestehenden Sklerose dauert mindestens 6 Monate bis 1 Jahr, kann aber bei einer frühen entzündlichen Faszitis auch schon innerhalb von 3 Monaten eintreten [13]. Die Behandlung der cGvHD ist langwierig. Nach dem Ansprechen und der Verbesserung der Symptomatik wird die Intensität der Therapie schrittweise verringert. Idealerweise kann nach mehreren Jahren auf eine systemische Therapie verzichtet werden [13].

Für Belumosudil liegen Ergebnisse der bereits abgeschlossenen ROCKstar Studie vor, welche verschiedene Dosen (200 mg täglich [n = 66] sowie 200 mg 2-mal täglich [n = 66]) bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD untersucht, die zuvor 2 bis 5 Therapielinien erhalten hatten. Insgesamt sprachen 76 % der Patientinnen und Patienten auf die zusätzliche Behandlung mit Belumosudil an. Bei 95 % der Patientinnen und Patienten, welche auf die Behandlung mit Belumosudil ein Ansprechen zeigten, erfolgte dies innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Behandlung und bei den restlichen 4 % nach 6 bis 12 Monaten. Das Ansprechen hielt bei 59 % der Responder zum Zeitpunkt der 12-Monats-Analyse für ≥ 20 Wochen an und die mediane Dauer des Ansprechens betrug bei den Respondern 54 Wochen [16]. In einer weiteren Dosisfindungsstudie (KD025-208) zu Belumosudil, in die Patientinnen und Patienten mit cGvHD nach 1 bis 3 vorherigen Therapielinien eingeschlossen wurden, sprachen 65 % der Patientinnen und Patienten auf die zusätzliche Behandlung mit Belumosudil an. Dabei erfolgte bei über 75 % aller Responder ein Ansprechen bis zur ersten Bewertung in Woche 8 [28]. Bei 4 von 35 Respondern war das Ansprechen erst nach 24 Wochen Behandlung mit Belumosudil zu beobachten [28].

Für die Vergleichstherapien liegen überwiegend nur Daten zu nicht vergleichenden, retrospektiven Studien vor. Eine Ausnahme hiervon ist die randomisierte Studie REACH3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib als Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes aus einer Liste von 10 häufig verwendeten Optionen, die als beste verfügbare Versorgung angesehen wurden [51]. In dieser Studie wurde gezeigt, dass bei Patientinnen und Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, die geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen nach 12 Monaten bei 68,5 % (95 %-KI: [58,9 %; 76,3 %]) in der Ruxolitinib-Gruppe gegenüber 40,3 % (95 %-KI: [30,3 %; 50,2 %]) in der Kontrollgruppe lag [51]. Allerdings befanden sich alle Patientinnen und Patienten der Studie REACH3 erst in der Zweitlinientherapie. In einer anderen 1-armigen Studie zu Ibrutinib zeigten 20 von 28 (71 %) Respondern ein anhaltendes Ansprechen über einen Zeitraum von ≥ 20 Wochen [52]. Eine weitere retrospektive Analyse in 2 Zentren zu Everolimus ergab, dass die Gesamtansprechrate im Lauf der Zeit (nach einer 6-monatigen Beobachtungszeit) ansteigen kann [53]. Eine retrospektive Analyse eines einzelnen Zentrums zur Untersuchung der Wirksamkeit der extrakorporale Photopherese (ECP) ergab, dass bei 21 % der Patientinnen und Patienten ein Ansprechen nach 3 Monaten, bei 57 % nach 6 Monaten und bei 70 % nach 12 Monaten beobachtet werden konnte [54].

In Abhängigkeit von den zugrunde liegenden Manifestationen der cGvHD variieren die Zeitspannen bis zum Ansprechen stark (von 4 bis 8 Wochen bis hin zu 6 Monate bis 1 Jahr) [13]. Ein Ansprechen wurde in den Belumosudil-Studien noch 6 bis 12 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet [16,28]. Da die AbD auch das Ziel hat, die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Belumosudil einzuschätzen, sollten die Patientinnen und Patienten mindestens 18 Monate nachbeobachtet werden.

5.5.2.3 Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [55]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedliche Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Orientierende Betrachtung von Fallzahlscenarien

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind wesentliche Therapieziele bei Patientinnen und Patienten das Gesamtansprechen, die Verbesserung der patientenberichteten Symptomatik sowie Schäden an den Organen zu begrenzen. Letzteres umfasst auch, die Dosierung von Kortikosteroiden zu reduzieren bzw. abzusetzen. Die vorhandenen Daten zu Belumosudil und den Vergleichstherapien liefern jedoch keine hinreichend vergleichbaren Informationen (siehe unten) für eine orientierende Fallzahlsschätzung. Im vorliegenden AbD-Konzept erfolgt daher eine orientierende Betrachtung verschiedener Fallzahlscenarien. Dafür werden diejenigen Effektgrößen beschrieben, die auf Basis der im Anwendungsgebiet grundsätzlich für eine AbD zu Belumosudil in Deutschland zur Verfügung stehenden Anzahl an Patientinnen und Patienten (Präzision der Schätzung) und unter Berücksichtigung der Gefahr systematischer Verzerrungen aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs (verschobene Nullhypothese) aufgedeckt werden können.

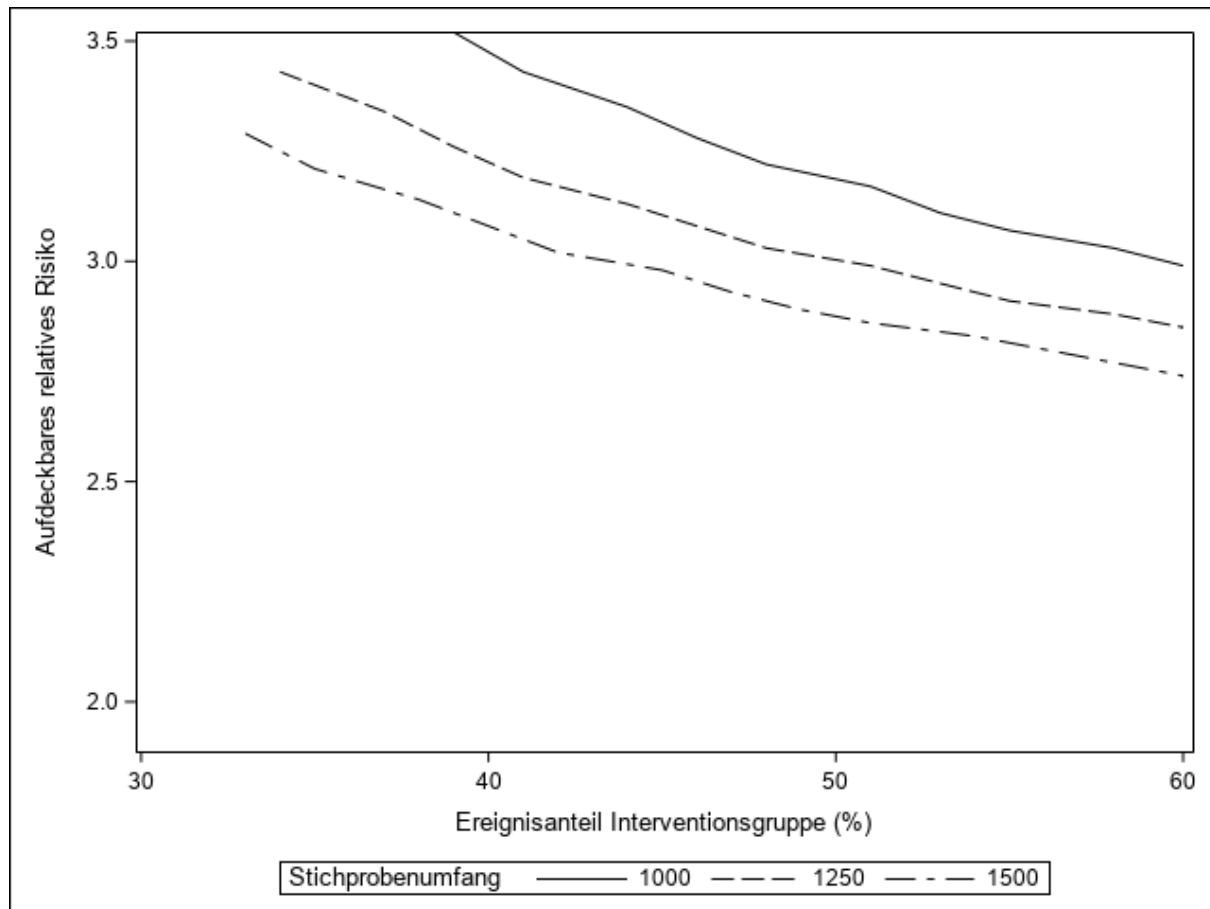
Um eine Einschätzung über die Durchführbarkeit der AbD treffen zu können, werden im Folgenden die Effekte eines mittels Responderanalyse ausgewerteten Endpunkts (Effektmaß: relatives Risiko [RR]) – im vorliegenden Fall die Symptomatik, erhoben mit der Lee Symptom Scale – dargestellt, die bei den im vorliegenden Anwendungsgebiet ermittelten Patientenzahlen mit einer Power von 80 % aufdeckbar sind. Ausgehend von den im Anwendungsgebiet ermittelten Patientenzahlen (637 bis 753 Patientinnen und Patienten in Deutschland pro Jahr, siehe Abschnitt 5.5.2.1) und einer geschätzten Rekrutierungsdauer von 2 Jahren werden die folgenden 3 Stichprobengrößen verwendet: $N = 1000$, $N = 1250$ und $N = 1500$. Für die Interventionsgruppe werden basierend auf den gesichteten Daten Anteile an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung im Lee Symptom Scale Score (im Folgenden als „Ereignisanteil“ bezeichnet) von 30 % bis 60 % zu Monat 18 angenommen

(siehe „Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien“ unten). Für die Kontrollgruppe werden die sich ergebenden Ereignisanteile von 10 % bis 24 % dargestellt.

Weiterhin angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) sowie eine verschobene Nullhypothese (H_0 : relatives Risiko $\leq 2,0$). Die Analysen (zu den orientierenden Betrachtungen von Fallzahlszenarien) wurden mittels SAS (9.4, Prozedur POWER mit Statement TWOSAMPLEFREQ) für den Score-Test nach Farrington und Manning [56] durchgeführt.

Eine Unsicherheit bezüglich der Rekrutierungsverhältnisse in der AbD ergibt sich aus dem Zulassungsstatus der vom G-BA benannten Vergleichstherapien. Nur Ruxolitinib und Ciclosporin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der cGvHD zugelassen. Ruxolitinib wird laut Fachinformation für die Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten und älter mit cGvHD eingesetzt, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen [57]. Somit kann Ruxolitinib bereits ab der Zweitlinie und damit eine Therapielinie früher im Vergleich zu Belumosudil eingesetzt werden. Ciclosporin wird laut Fachinformation zur Prophylaxe oder Behandlung einer GvHD eingesetzt [58]. Basierend auf der fehlenden Zulassung der anderen vom G-BA benannten Vergleichstherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet ist zu vermuten, dass Belumosudil nach erfolgter Zulassung vorzugsweise eingesetzt wird. Somit würden entsprechend weniger Patientinnen und Patienten in Deutschland eine der Vergleichstherapien erhalten, was Auswirkungen auf das Rekrutierungsverhältnis zugunsten von Belumosudil hätte. Sollten in Deutschland keine Patientinnen und Patienten mehr für die Vergleichstherapien rekrutiert werden können, wäre eine Erweiterung der AbD auf internationale Zentren über das EBMT-Register erforderlich.

Falls nicht nur das DRST als primäre Datenquelle, sondern auch einzelne Zentren oder nationale Register über das EBMT-Register in die AbD eingebunden werden, besteht die Möglichkeit, dass das Rekrutierungsverhältnis zwischen Intervention und Vergleichstherapie eher ausgeglichen ist. Darüber hinaus würde sich durch die Erweiterung auch die zur Verfügung stehende Patientenzahl erhöhen. Es werden daher Rekrutierungsverhältnisse von 5:1, 3:1 und 1:1 zwischen Intervention und Vergleichstherapie betrachtet (für 3:1 und 1:1 siehe Anhang E). Grundsätzlich wären aufgrund der zuvor beschriebenen Unsicherheiten auch extremere Verteilungsverhältnisse (bspw. 10:1) möglich, diese gehen aber bei steigendem Stichprobenumfang nur mit einem sehr geringen Powergewinn einher [59,60]. Somit wäre trotz deutlich größerem Stichprobenumfang der aufdeckbare Effekt nur geringfügig kleiner (näher an der verschobenen Nullhypothese). Die folgende Abbildung 1 zeigt den aufdeckbaren Effekt (RR: 2,74 bis 3,62) mit einer Power von 80 % zum Vorteil von Belumosudil gegenüber der Vergleichstherapie unter Verwendung festgelegter Stichprobengrößen und Ereignisanteile in beiden Behandlungsgruppen (siehe auch Anhang E).



1-seitiger Test mit verschobener Nullhypothese (H_0 : relatives Risiko $\leq 2,0$), Power 80 % und Signifikanzniveau $\alpha = 2,5$ %

Abbildung 1: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: relatives Risiko) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 5:1)

Aus Abbildung 1 sowie Tabelle 10 geht z. B. hervor, dass bei einer Stichprobengröße von 1250 Patientinnen und Patienten bei einem Verteilungsverhältnis von 5:1 zwischen Interventions- und Vergleichstherapie, einem Ereignisanteil von 55 % in der Interventionsgruppe und einem Ereignisanteil von 19 % in der Kontrollgruppe ein relatives Risiko von 2,91 mit einer Power von 80 % aufgedeckt werden kann.

Eine Unsicherheit für die Durchführbarkeit der AbD ergibt sich zusätzlich daraus, dass inzwischen der Einsatz von Belumosudil als Erstlinientherapie in Studien untersucht wird. Die Studie ROCKnrol-1 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil in Kombination mit Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Kortikosteroiden bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit neu diagnostizierter cGvHD [61]. Das Studienende wird für September 2028 erwartet. Zusätzlich wird in einer weiteren 1-armigen Studie (NCT06046248 [62]) die Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil in Kombination mit Rituximab als

Primärbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit cGvHD untersucht. Das Studienende wird für Dezember 2027 erwartet. Falls Belumosudil als Erstlinientherapie der cGvHD verfügbar wird und die Rekrutierung für die potenzielle AbD zu Belumosudil in der Drittlinientherapie zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist, kann dies Auswirkungen sowohl auf die benötigte Dauer der Rekrutierungsphase als auch auf die zur Verfügung stehenden Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben. Auch diese Auswirkungen könnten durch eine Erweiterung auf das EBMT-Register abgeschwächt werden.

Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien

Zur Einordnung der orientierenden Betrachtung der Fallzahlszenarien werden im Folgenden die Ergebnisse aus den pivotalen Studien von Intervention und Vergleichstherapie beschrieben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Unsicherheiten vorliegen, die die Interpretierbarkeit der Ergebnisse deutlich einschränken.

Zum einen unterscheiden sich die in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich der Anzahl vorangegangener Therapielinien und somit der Schwere und dem Fortschreiten der Erkrankung. Zusätzlich liegen weitere Unterschiede in dem dokumentierten NIH Schweregrad der cGvHD, vorherigen erhaltenen Therapien sowie in den systemischen Begleittherapien vor (bspw. der Anteil an Patientinnen und Patienten mit hoch dosierten Kortikosteroiden, Calcineurin-Inhibitoren oder einer ECP). Zum anderen unterscheiden sich die in den Studien eingesetzten Instrumente zur Erhebung der Symptomatik teils voneinander (z. B. Lee Symptom Scale in der Studie zu Belumosudil im Vergleich zur modifizierten Lee Symptom Scale in der Studie zu Ruxolitinib).

In der Gesamtschau lassen die aufgeführten Studienergebnisse demnach keine hinreichende Einschätzung der Effekte zu, die für eine orientierende Fallzahlschätzung für den Vergleich von Belumosudil mit der Vergleichstherapie notwendig wäre. Die Daten können aber Orientierungspunkte für die Ereignisanteile der Intervention in den dargestellten orientierenden Fallzahlszenarien liefern.

Daten zu Belumosudil

Ein wesentliches Therapieziel in der vorliegenden Indikation ist die patientenberichtete Verbesserung der Symptomatik sowie das Erreichen eines Gesamtansprechens. Für eine orientierende Betrachtung der Fallzahlszenarien kann somit entweder die Lee Symptom Scale oder die objektiven Ansprechraten zugrunde gelegt werden. Da es sich bei der Lee Symptom Scale um ein patientenberichtetes Instrument handelt, das erfasst, wie stark die Patientinnen und Patienten durch die Symptomatik belastet sind, wird dieser Endpunkt als Ausgangsbasis für eine orientierende Betrachtung der Fallzahlszenarien gewählt.

Für Belumosudil liegen Ergebnisse der bereits abgeschlossenen ROCKstar Studie vor, welche verschiedene Dosen (200 mg täglich [N = 66] sowie 200 mg 2-mal täglich [N = 66]) bei

Patientinnen und Patienten mit cGvHD untersucht, die zuvor 2 bis 5 Therapie-linien erhalten hatten.

Neben der besten objektiven Ansprechrate, definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein partielles Ansprechen (PR) gemäß den NIH-Konsensus-Kriterien 2014 [12] erreichten, wurde auch die patientenberichtete Lee Symptom Scale erhoben. Die Lee Symptom Scale umfasst 30 Items bei einer Recall-Zeit von 4 Wochen. Ein Rückgang des Lee-Symptom-Scale-Summenscores um ≥ 7 Punkte wurde als klinisch bedeutsame Verbesserung gewertet. Insgesamt sprachen 76 % der Patientinnen und Patienten auf die zusätzliche Behandlung mit Belumosudil an. Nach 6 Monaten Behandlung mit Belumosudil zeigten 2 % der Patientinnen und Patienten ein CR und 70 % ein PR. Eine Verbesserung um ≥ 7 Punkte in der Lee Symptom Scale zeigte sich für 61 % der Patientinnen und Patienten.

Die aus der Studie ROCKstar vorliegenden Ergebnisse der Lee Symptom Scale basieren auf dem Responsekriterium 7 Punkte (entsprechend 7 % der Skalenspannweite). Für die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Lee Symptom Scale sind Auswertungen auf Basis eines Responsekriteriums erforderlich, welches hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [63] erläutert, sollte dies prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Unter Berücksichtigung der höheren Responseschwelle von 15 % wurden daher in den orientierenden Fallzahl Szenarien Ereignisanteile zwischen 30 % und 60 % für die Intervention angenommen.

Daten zur Vergleichstherapie

Auch für die Vergleichstherapien liegen überwiegend Daten aus nicht vergleichenden, retrospektiven Studien vor. Eine Ausnahme hiervon ist die randomisierte Studie REACH3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ruxolitinib als Zweitlinientherapie im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Prüfers aus einer Liste von 10 häufig verwendeten Optionen, die als beste verfügbare Versorgung angesehen wurden [51]. In der Studie zu Ruxolitinib wurde das Gesamtansprechen (CR und PR gemäß den NIH-Konsensus-Kriterien 2014 [12]) zu Woche 24 sowie eine Verbesserung um ≥ 7 Punkte in der modifizierten Lee Symptom Scale erhoben. Die modifizierte Lee Symptom Scale umfasst 28 statt 30 Items und die Recallzeit beträgt statt 4 Wochen nur 7 Tage. Insgesamt zeigten 49,7 % der Patientinnen und Patienten ein Ansprechen auf Ruxolitinib zu Woche 24, wobei 6,7 % ein CR und 43 % ein PR aufwiesen. In der Kontrollgruppe der REACH3 Studie lag das Ansprechen bei 25,6 % (3,0 % CR und 22,6 % PR). Eine Verbesserung ≥ 7 Punkte in der modifizierten Lee Symptom Scale zeigte sich in Woche 24 für 24,2 % unter Ruxolitinib und für 11,0 % unter der Kontrolltherapie.

In einer anderen Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib zeigten 18 von 42 (43 %) Patientinnen und Patienten mit cGvHD, die unzureichend auf Kortikosteroid-haltige Therapien ansprachen, eine Verbesserung in der Lee Symptom Scale um ≥ 7 Punkte [52].

Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten kann auf Basis dieser Daten nicht abgeschätzt werden, wie viele Patientinnen und Patienten in die AbD eingeschlossen werden müssen, um unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese einen Vorteil von Belumosudil abzuleiten.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [3].

Erstellung eines statistischen Analyseplans (SAP)

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Belumosudil soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [64]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [65-67],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellungen der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Experten identifiziert werden [3,68]. Konkrete Handlungsempfehlungen zur systematischen Confounderidentifikation sind im IQWiG-Arbeitspapier GA23-02 [69] beschrieben. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [70], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [71].

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [3].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Belumosudil als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie umfassen. Denn dies ist die Mindestanforderung dafür, dass beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.

- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity Score Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [72]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden kann. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Ggf. muss dabei festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [73].

Berücksichtigung retrospektiver Daten

Wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, ist aufgrund des bisherigen Dokumentationsumfangs in den potenziell geeigneten Indikationsregistern nicht davon auszugehen, dass retrospektive Daten in ausreichender Qualität vorliegen. Die AbD zu Belumosudil sollte daher ausschließlich mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Belumosudil hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 7: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehrseitige Tabelle)

P(opulation)	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit (cGvHD) ^a nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien
I(ntervention)	Belumosudil ^b
C(omparison)	Eine patientenindividuelle Therapie^{b, c} unter Auswahl von^d ▪ Ciclosporin ▪ Ruxolitinib ▪ Sirolimus ▪ Everolimus ▪ Mycophenolatmofetil (MMF) ▪ Tacrolimus ▪ Ibrutinib ▪ Methotrexat ▪ Hydroxychloroquin ▪ Pentostatin ▪ Rituximab ▪ Imatinib Außer Arzneimitteltherapien zudem: ▪ Extrakorporale Photopherese (ECP) ▪ UVB-Bestrahlung (nur bei Haut-GvHD) unter Beibehaltung der Kortikosteroid-Therapie und unter Berücksichtigung von Vorthherapie, Krankheitsschwere, Organbeteiligung, Rezidivrisiko der Grunderkrankung und Komorbidität.
O(utcome)	▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität ▫ Gesamtansprechen gemäß NIH-Konsensus-Kriterien 2014 [12] ▫ Dauer des Ansprechens ▫ Symptomatik, u. a. mit der Lee Symptom Scale ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ schwere unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) - schwerwiegende / schwere Infektionen - schwerwiegende / schwere Zytopenien (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) <i>Ergänzende Informationen</i> ▫ Erreichen einer Kortikosteroid-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle ▫ Veränderung der Kortikosteroid Dosis gegenüber Baseline

Tabelle 7: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung (mehreseitige Tabelle)

a. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine behandlungsbedürftige cGvHD aufweisen. b. Es wird davon ausgegangen, dass in beiden Studienarmen erforderliche organspezifische Supportivmaßnahmen (z. B. inhalative Steroide, Gabe von Antiinfektiva und Antibiotika, Mundspülungen, topische Therapien bei Haut-GvHD u. a.) durchgeführt werden. c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht. Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. d. Die zugelassenen Therapieoptionen wie Ciclosporin oder Ruxolitinib sowie nicht medikamentöse Therapieoptionen wie ECP oder UVB-Bestrahlung sind gegenüber Off-Label-Medikamenten zu bevorzugen. Daneben kommt eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Sirolimus, Everolimus, MMF, Tacrolimus, Ibrutinib, Methotrexat, Hydroxychloroquin, Pentostatin, Rituximab und Imatinib als Therapieoptionen infrage. cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Krankheit; ECP: Extrakorporale Photopherese; GvHD: Graft-versus-Host-Krankheit; MMF: Mycophenolatmofetil; NIH: National Institutes of Health; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome
--

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Belumosudil mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das DRST kann als primäre Datenquelle für die AbD dienen. Voraussetzung hierfür ist die verpflichtende Erfassung von Informationen zur Behandlung der cGvHD und die zeitnahe Erweiterung des Datensatzes (Endpunkte [PROs], Confounder) sowie der Erhebungsstruktur. Eine Ausweitung der AbD auf das EBMT-Register kann insbesondere dann sinnvoll sein, wenn in Deutschland nach der Zulassung von Belumosudil eine zu geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten die Vergleichstherapien erhalten.
- Die AbD zu Belumosudil sollte primär mittels prospektiver Datenerhebung durchgeführt werden.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 18 Monate
 - Eine orientierende Fallzahlschätzung ist in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll möglich. Im vorliegenden AbD-Konzept wurde deshalb eine orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien durchgeführt. Diese zeigen, dass für eine AbD zum Wirkstoff Belumosudil auf Basis der verfügbaren Patientenzahlen und unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein relatives Risiko (RR) mit einer Spanne von $RR = 2,44$ bis $RR = 3,62$ aufdeckbar ist.

- Gemäß der orientierenden Schätzung sind im vorliegenden Anwendungsgebiet circa 637 bis 753 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit cGvHD nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapielinien, für die innerhalb 1 Jahres eine Therapie mit Belumosudil infrage käme, in Deutschland zu erwarten.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend prä-spezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Stellenwert der AbD zur Evidenzgenerierung

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Daten vor, die einen direkten Vergleich einer Behandlung mit Belumosudil gegenüber den bestehenden Therapiealternativen ermöglichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen zu geplanten und laufenden Studien ist keine Verbesserung der Evidenzlage zu erwarten. Vor diesem Hintergrund kommt der Durchführung einer AbD zur Generierung vergleichender Daten zu patientenrelevanten Endpunkten eine besondere Bedeutung zu, um die bestehende Evidenzlücke zu füllen. Ungeachtet dessen, dass die vorliegende orientierende Betrachtung von Fallzahlszenarien mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet ist, erscheint es daher – unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Patientenzahlen im Anwendungsgebiet – in jedem Fall sinnvoll, eine AbD zu durchzuführen.

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [74]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und die Machbarkeit der AbD somit erhöhen.

7 Literatur

1. European Society for Blood and Marrow Transplantation. EBMT Registry - Data Collection [online]. 2025 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://www.ebmt.org/registry/ebmt-data-collection>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnahе-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V): Belumosudil (chronische Graft-versus-Host-Krankheit) [online]. 2025 [Zugriff: 20.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7079/2025-02-20_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Belumosudil_2024-AbD-008.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Chronische Graft-versus-Host-Krankheit; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [online]. 2025 [Zugriff: 06.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/I24-06>.
6. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP); Minutes for the meeting on 14-17 October 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 12.05.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-chmp-meeting-14-17-october-2024_en.pdf.
7. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie. Jahresbericht 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://drst.de/wp-content/uploads/2024/08/jb2023.pdf>.
8. Zeiser R, Wolff D, Scheid C et al. Graft-versus-Host Erkrankung, akut; Leitlinie [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@pdf-latest?filename=graft-versus-host-erkrankung-akut.pdf>.
9. Wolff D, Zeiser R, Scheid C et al. Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch; Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 21.05.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@pdf-latest?filename=graft-versus-host-erkrankung-chronisch.pdf>.
10. Zhang Y, Ruiz P. Solid organ transplant-associated acute graft-versus-host disease. Arch Pathol Lab Med 2010; 134(8): 1220-1224. <https://doi.org/10.5858/2008-0679-RS.1>.

11. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(3): 389-401 e381. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>.
12. Lee SJ, Wolff D, Kitko C et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(6): 984-999. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.025>.
13. Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21(8): 1343-1359. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.004>.
14. Olivieri A, Mancini G. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. Cells 2024; 13(18). <https://doi.org/10.3390/cells13181524>.
15. Sanofi. Rezurock (belumosudil) tablets, Mechanism of Action [online]. 2024 [Zugriff: 27.03.2025]. URL: <https://www.rezurockhcp.com/rezurock-mechanism-of-action>.
16. Cutler C, Lee SJ, Arai S et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. Blood 2021; 138(22): 2278-2289. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012021>.
17. Lee S, Cook EF, Soiffer R et al. Development and validation of a scale to measure symptoms of chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8(8): 444-452. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2002.v8.pm12234170>.
18. Merkel EC, Mitchell SA, Lee SJ. Content Validity of the Lee Chronic Graft-versus-Host Disease Symptom Scale as Assessed by Cognitive Interviews. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(4): 752-758. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.12.026>.
19. Teh C, Onstad L, Lee SJ. Reliability and Validity of the Modified 7-Day Lee Chronic Graft-versus-Host Disease Symptom Scale. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26(3): 562-567. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.11.020>.
20. Food and Drug Administration. Rezurock (belumosudil) oral tablets, NDA 214783; corrected NDA approval; letter [online]. 2022 [Zugriff: 23.05.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2022/214783Orig1s000ltr.pdf.
21. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments: searchable Database [online]. [Zugriff: 07.05.2025]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.

22. Food and Drug Administration. Application Number 214783Orig1s000; Multi-Discipline Review [online]. 2021 [Zugriff: 07.05.2025]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214783Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
23. Kadmon, a Sanofi Company. Safety and Efficacy of Oral Belumosudil in Black or African American, American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or Other Pacific Islander Male and Female Participants Aged 12 Years and Above With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) After At Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy [online]. 2025 [Zugriff: 28.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05567406>.
24. Sanofi. A Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Belumosudil in Chinese Adolescents With cGVHD Who Have Had an Inadequate Response to Glucocorticoids or Other Systemic Therapies [online]. 2024 [Zugriff: 22.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06616415>.
25. BioNova Pharmaceuticals. Efficacy and Safety of BN101 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) [online]. 2024 [Zugriff: 28.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04930562>.
26. Wang Y, Wu D, Zhang X et al. A phase II study of belumosudil for chronic graft-versus-host disease in patients who failed at least one line of systemic therapy in China. BMC Med 2024; 22(1): 142. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03348-5>.
27. Kadmon, a Sanofi Company. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of KD025 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease [online]. 2023 [Zugriff: 21.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02841995>.
28. Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR et al. ROCK2 Inhibition With Belumosudil (KD025) for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. J Clin Oncol 2021; 39(17): 1888-1898. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02754>.
29. Kadmon, a Sanofi Company. Efficacy and Safety of KD025 in Subjects With cGVHD After At Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03640481>.
30. Kadmon. A Phase 2, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KD025 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) After At Least 2 Prior Lines of Systemic Therapy (The ROCKstar Study) [online]. [Zugriff: 28.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2024-000203-67.

31. Przepiorka D, Le RQ, Ionan A et al. FDA Approval Summary: Belumosudil for Adult and Pediatric Patients 12 Years and Older with Chronic GvHD after Two or More Prior Lines of Systemic Therapy. Clin Cancer Res 2022; 28(12): 2488-2492. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-4176>.
32. Kadmon, a Sanofi Company. Extended Treatment and Follow-up of Subjects Treated With Belumosudil in Study KD025-208 or Study KD025-213 [online]. 2024 [Zugriff: 28.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05305989>.
33. Langer R, Lelas A, Rittenschöber M et al. Retrospective analysis of the incidence and outcome of late acute and chronic graft-versus-host disease-an analysis from transplant centers across Europe. Front Transplant 2024; 3: 1332181. <https://doi.org/10.3389/frtra.2024.1332181>.
34. Lelas A, Langer R, Rittenschöber M et al. Incidence of Chronic graft-versus-host Disease - Results from a Prospective Multicentre Analysis of 2 Cohorts. Bone Marrow Transplant 2020; 55: 336-337. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01120-w>.
35. Lindner B, Rumpold G, Gleich S et al. Linking MED-A-data to an external database: the GVHD-registry project. Bone Marrow Transplant 2016; 51: S549-S550.
36. Universitätsklinikum Regensburg. Deutsch-Österreich-Schweizer GVHD Consortium [online]. [Zugriff: 08.11.2024]. URL: <https://www.ukr.de/innere-medizin-3/informationen-der-klinik-und-poliklinik/zentren/deutsch-oesterreich-schweizer-gvhd-consortium>.
37. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie. DRST [online]. 2025 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: <https://www.drst.de/drst/>.
38. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie. Satzung des Vereins [online]. 2023 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: <https://drst.de/wp-content/uploads/2024/08/DRST-Satzung.pdf>.
39. Mischke K, Dobke J. Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie (PRSZT) [online]. 2025 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://kinderkrebsinfo.de/doi/e162672>.
40. Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen und Zelltherapien. Bericht 2023 [online]. 2022 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: https://www.mhh.de/fileadmin/mhh/paed-haematologie-onkologie/downloads/PRSZT_Jahresbericht_2023_002.pdf.
41. Multizentrisches Register; PRST; Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation; Registerprotokoll [online]. 2013 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1721/e85120/e162672/download162681/2_PRSTProtokoll_2013-09-16_ger.pdf.
42. European Society for Blood and Marrow Transplantation. The EBMT Registry [online]. [Zugriff: 07.04.2025]. URL: <https://www.ebmt.org/registry/ebmt-registry>.

43. European Society for Blood and Marrow Transplantation. Annual Report 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://www.ebmt.org/annual-report-2024>.
44. European Society for Blood and Marrow Transplantation Registry. User manual for data editors and data viewers [online]. 2025 [Zugriff: 16.05.2025]. URL: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2025-04/EBMT%20Registry%20user%20manual%20for%20data%20editors%20and%20data%20view%20v.3.pdf>.
45. Sureda A, Corbacioglu S, Greco R et al. The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies [online]. 2024 [Zugriff: 22.05.2025]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608238/>.
46. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen – Erste Fortschreibung. Dtsch Arztebl Ausg A 2019; 116(11): A1-A19. https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.rl_haematop_sz02.
47. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. Int J Epidemiol 2017; 46(1): 103-105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
48. Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K et al. Epidemiology and Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A US Claims Analysis. Transplant Cell Ther 2021; 27(6): 504.e1-504.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.12.027>.
49. Csanadi M, Agh T, Tordai A et al. A systematic literature review of incidence, mortality, and relapse of patients diagnosed with chronic graft versus host disease. Expert Rev Hematol 2019; 12(5): 311-323. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1605288>.
50. Baumrin E, Loren AW, Falk SJ et al. Chronic graft-versus-host disease. Part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations. J Am Acad Dermatol 2024; 90(1): 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.024>.
51. Zeiser R, Polverelli N, Ram R et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med 2021; 385(3): 228-238. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033122>.
52. Miklos D, Cutler CS, Arora M et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood 2017; 130(21): 2243-2250. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793786>.
53. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J et al. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis. Bone Marrow Transplant 2014; 49(11): 1412-1418. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.170>.

54. Linn SM, Novitzky-Basso I, Patriquin C et al. Single centre retrospective analysis of extracorporeal photopheresis (ECP) therapy in patients heavily pre-treated for chronic graft-versus-host disease (cGvHD) with steroid failure. *Leuk Res* 2023; 134: 107387. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2023.107387>.
55. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
56. Farrington CP, Manning G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat Med* 1990; 9(12): 1447-1454. <https://doi.org/10.1002/sim.4780091208>.
57. Novartis Pharma. Jakavi Tabletten [online]. 01.2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
58. Novartis Pharma. Sandimmun Weichkapseln [online]. 10.2024 [Zugriff: 20.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
59. Gail M, Williams R, Byar DP et al. How many controls? *J Chronic Dis* 1976; 29(11): 723-731. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(76\)90073-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(76)90073-4).
60. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet* 2005; 365(9468): 1429-1433. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66379-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66379-9).
61. Sanofi. A Study to Test an Oral Medicine, Belumosudil, in Combination With Corticosteroids in Participants at Least 12 Years of Age With Newly Diagnosed Chronic Graft Versus Host Disease. (ROCKnrol-1) [online]. 2025 [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06143891>.
62. Northside Hospital. Belumosudil and Rituximab for Primary Treatment of Chronic Graft-Versus-Host-Disease [online]. 2025 [Zugriff: 19.05.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06046248>.
63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
64. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* 2007; 26(1): 20-36. <https://doi.org/10.1002/sim.2739>.
65. Berger ML, Mamdani M, Atkins D et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. *Value Health* 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.

66. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. *Value Health* 2009; 12(8): 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.
67. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
68. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Confounderidentifikation in der Indikation schubförmig remittierende multiple Sklerose (RRMS); Arbeitspapier [online]. 2025. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/ga23-02.html>.
70. Harrell FE Jr. Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. New York: Springer; 2001.
71. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
72. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
73. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
74. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung (zur orientierenden Schätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet)

Tabelle 8: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern / Datensammlungen		
Orphanet https://www.orpha.net/	16.04.2025	Suchbegriffe: Chronische Graft-versus-Host Erkrankung
https://datenbrowser.inek.org/	06.05.2025	Suchbegriffe: Chronische Graft-versus-Host Erkrankung
Ausgewählte Websites		
G-BA-Website, IQWiG-Website und EMA-Website	16.04.2025	Suchbegriffe: Chronische Graft-versus-Host Erkrankung
Google https://www.google.de/	16.04.2025	Chronische Graft-versus-Host Erkrankung AND Prävalenz OR Inzidenz, Belumosudil, Transplantation AND Prävalenz OR Inzidenz, allogene Stammzelltransplantation AND Prävalenz OR Inzidenz
Datenbanken		
Leitliniendatenbanken: AWMF und Onkopedia	24.04.2025	Suchbegriffe: Chronische Graft-versus-Host Erkrankung
Klinische Informationssysteme: UpToDate	24.04.2025	Chronic graft-versus-host disease
MEDLINE	24.04.2025	Suchstrategie siehe Anhang B.1
Weitere Suchtechniken		
Sichten von Referenzlisten	12.05.2025	Referenzlisten der Treffer aus folgenden Quellen wurden gesichtet: Leitliniendatenbanken sowie ggf. bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern, MEDLINE
Expertenbefragung		
Rückmeldung zum Deutschen Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (siehe Anhang C)		Beschreibung der Kontaktaufnahme mit dem Register und des weiteren Vorgehens in Abschnitt 5.4.3.1

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach epidemiologischen Angaben zur orientierenden Schätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Searches
#1	Search: chronic graft-versus-host disease AND (Epidemiology[MeSH:NoExp] OR Incidence[Title/abstract] OR Prevalence[Title/abstract] OR Epidemiology[Title/abstract]) Filters: Systematic Review
#2	Search: chronic graft-versus-host disease AND (Registries[mj] OR registry[Title] OR registries[Title/abstract]) AND (germany OR german OR europe* OR international* OR multinational*)
#3	Search: chronic graft-versus-host disease AND (germany[ti] OR europe[ti])
#4	Search: chronic graft-versus-host disease[TI] AND (Prevalence[Title/Abstract] OR Epidemiology[Title/Abstract]) Filters: in the last 5 years
#5	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4

B.2 Studienregister

Suche nach Studien zu Belumosudil

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
belumosudil OR KD-025 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
belumosudil* OR KD-025 OR KD025 OR (KD 025)

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

Suchstrategie
belumosudil, KD-025, KD025 [Contain any of these terms]

Anhang C Rückmeldung zum Deutschen Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST)

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum DRST dargestellt.

Fragebogen für Patientenregister

Hintergrund

Das IQWiG ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) mit der Entwicklung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) nach §35a Abs. 3b SGB V für Belumosudil beauftragt worden. Die Patientenzielgruppe sind Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) nach Versagen von mindestens 2 vorherigen systemischen Therapie-linien. Zur vereinfachten Darstellung bezeichnen wir die beschriebene Patientenpopulation im Folgenden als „interessierende Patientenpopulation“.

Die nachfolgende Frageliste dient dem Zweck, mithilfe Ihrer Antworten zu einer ersten Einschätzung zu kommen, ob Ihr Patientenregister aktuell oder perspektivisch als primäre Datenquelle für die AbD zu Belumosudil geeignet sein könnte.

Bitte beachten Sie, dass der ausgefüllte Fragebogen im Anhang unseres Berichts an den G-BA dargestellt und somit veröffentlicht wird. Ein Beispiel dazu finden Sie im veröffentlichten AbD-Konzept zum Wirkstoff Brexucabtagen Autoleucel (Indikation B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) unter <https://www.iqwig.de/projekte/a22-118.html>.

Möglichkeit zur Vereinfachung

Sofern sich die Antworten aus vorhandenen Dokumenten (z. B. Registerprotokoll, Datenplan, Kodiermanual, Publikationen) ergeben, bitten wir Sie, uns diese oder einen Link darauf zur Verfügung zu stellen und im Antwortfeld einfach mit einem Kürzel für das Dokument und einer Angabe von Abschnitt/Seitenzahl darauf zu verweisen. In unserem Bericht an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) können aus von Ihnen überlassenen, nicht veröffentlichten Dokumenten extrahierte Informationen enthalten sein, nicht aber die Dokumente oder Teile davon selbst.

Bitte kreuzen Sie nachfolgend die Kästchen im Fragebogen an und fügen Sie auch ihre Antworten direkt in dieses WORD-Dokument ein. Erläutern Sie Ihre Antworten gerne an der jeweiligen Stelle formlos, wenn das aus Ihrer Sicht für das Verständnis jeweils erforderlich ist.

Teil 1: Dateninhalte und Erhebungszeitpunkte des Registers

1. Lässt sich in Ihrem Patientenregister die interessierende Patientenpopulation, auch in Hinblick auf die Therapielinie, unabhängig von der tatsächlich verabreichten Therapie eindeutig abgrenzen?

☐ nein ☒ ja

Falls nein, welche Informationen fehlen, und ist geplant, diese unabhängig von der tatsächlichen Therapie zu ergänzen (ggf. ab wann)?

2. Planen Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation die Dokumentation einer Therapie mit Belumosudil?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

Gegenwärtig ist Belumosudil in Deutschland noch nicht zugelassen und nur über ein Compassionate Use-Programm oder im Rahmen einer klinischen Studie erhältlich bzw. verfügbar. Es besteht aber bereits die Möglichkeit zur Dokumentation.

3. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation alternative Therapien zur Therapie mit Belumosudil dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

4. Wird dokumentiert, welche Therapien die interessierende Patientenpopulation im Therapieverlauf der chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung bereits erhalten haben?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird (z.B. Wirkstoff, Therapiebeginn, Dosis):

Bei Erstlinientherapie:

Steroidgabe:

- Therapielinie
- Medikamentenname, Initial Dose
- Startdatum, Stopppdatum bzw. ongoing

Andere Medikamente:

- Medikamentenname

Behandlung von steroid-refraktärer/-abhängiger/-intoleranter GvHD

- Medikamentenname
- Startdatum, Stopppdatum bzw. ongoing

5. Werden die Gründe für die gewählte Therapie und etwaige Therapiewechsel aufgeführt (z. B. Symptomatik, Nebenwirkungen der vorhergehenden Therapie)?

☒ nein ☐ ja

Ausnahme: Es wird abgefragt: Steroid sensitive, refractory, dependent, intolerant ja/nein

6. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch Therapien zu Begleiterkrankungen dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

- Transplant-Associated Microangiopathy
- Veno-occlusive disease
- Additional late complications (nur start date of treatment)

7. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation molekulargenetische Befunde dokumentiert?

☐ nein ☒ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Molekulare Marker und Zytogenetik bei Diagnosestellung

Beispiel: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2025-04/Acute_Leukaemias_v2.2%20%28core%29.pdf auf Seite 4

8. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Labordaten dokumentiert?

☐ nein ☐ ja ☒ noch nicht, aber geplant ab 202__

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Eine Dokumentation von Labordaten wäre möglich.

9. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Pathologiebefunde dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber voraussichtlich ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

10. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Bildgebungsbefunde dokumentiert?

☒ nein ☐ ja ☐ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

11. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO (Patient Reported Outcomes) Daten zur Symptomatik?

☐ nein ☐ ja ☒ noch nicht, aber geplant ab 2026/2027

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

Lee Symptoms scale

12. Erheben Sie in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation auch PRO Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität?

☐ nein ☐ ja ☒ noch nicht, aber geplant ab 2026/2027

Falls ja oder geplant, erläutern Sie bitte kurz das (geplante) Vorgehen mit der entsprechenden Nennung der Skalen / Erhebungsinstrumente, die Sie dafür einsetzen (wollen).

13. Werden unerwünschte Ereignisse systematisch erfasst?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Infectious und Non-infectious complications am Tag 100 Follow-Up und im Annual Follow-Up.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

https://www.ebmt.org/sites/default/files/2025-04/HCT_FU_D100_v2.3.pdf
https://www.ebmt.org/sites/default/files/2025-04/HCT_FU_annual_v2.3.pdf

14. Werden unerwünschte Ereignisse mit der Standardterminologie MedDRA erfasst?

☒ nein ☐ ja

Die Einteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt nach CTCAE.

15. Sind in Ihrem Patientenregister für die interessierende Patientenpopulation Daten zu klinischen Untersuchungen dokumentiert?

☐ nein ☐ ja ☒ noch nicht, aber geplant ab 202____

Falls ja oder geplant, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird bzw. werden soll:

Eine Dokumentation klinischer Untersuchungen wäre möglich.

16. Erheben Sie im Datensatz des Registers die Erstdiagnose sowie das Datum dieser Diagnose?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise (mit der Bitte um eine kurze Erläuterung):

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.ebmt.org/registry/ebmt-data-collection>

Latest Patient Registry Data Collection Forms -> Diagnosis

17. Verwenden Sie im Datensatz des Registers exakte Datumsangaben zur Patientenversorgung, zur Erkrankung und zu Ereignissen, inkl. Beginn und Anpassung von Therapien?

☐ nein

☐ teilweise

☒ ja:

- ☒ exakte Datumsangaben zur Patientin / zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)
- ☒ exakte Datumsangaben zur Erkrankung (Diagnose, klinische relevante Ereignisse)
- ☒ exakte Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen
- ☒ exakte Datumsangaben zu Behandlungen (z. B. Start- /Stopppdatum bei Arzneimitteln, Dosis sowie Dosisanpassungen)

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was genau jeweils dokumentiert wird:

<https://www.ebmt.org/registry/ebmt-data-collection>

Latest Patient Registry Data Collection Forms

18. Enthält das Patientenregister detaillierte Informationen zu weiteren Arzneimitteltherapien (Wirkstoff, Dosis, Dosisänderung, inkl. Datumsangaben)?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz, was dokumentiert wird:

Nur Therapien zur Behandlung der Grunderkrankung (Indikation zur Stammzelltransplantation bzw. Zelltherapie)

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.ebmt.org/registry/ebmt-data-collection> -> Latest Patient Registry Data Collection Forms

19. Erheben Sie die Komorbiditäten der registrierten Patientinnen und Patienten?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz, in welcher Form die Komorbiditäten dokumentiert werden (z.B. unbegrenzt / auf spezifische Komorbiditäten begrenzt, mittels ICD-10 Kodierung etc.)

https://www.ebmt.org/sites/default/files/2025-03/Disease_status_HCT_CT_GT_IST_Day0_core_v2.2.pdf (ab Seite3)

20. Welche Daten erheben Sie zur Verlaufsdokumentation in der interessierenden Patientenpopulation (z. B. Befunde, Symptome, Rezidive, weitere Ereignisse, PRO/QoL-Daten)?

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.ebmt.org/registry/ebmt-data-collection> -> Latest Patient Registry Data Collection Forms

21. Welche Erhebungszeitpunkte bzw. Erhebungsanlässe existieren für Ihr Register in Hinsicht auf die interessierende Patientenpopulation?

Tag 0: Patientenregistrierung, Diagnose, Behandlung (allo Transplantation, auto Transplantation, zelluläre Therapie,...)

Tag 100: Follow up,

teilweise 6-Monats Follow up: bei zellulären Therapien

jährlich: Follow up

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

22. Sind die Zeitpunkte für die Datenerhebungen zur Mortalität, Morbidität, der Lebensqualität, Nebenwirkungen sowie zur Bestimmung der Laborwerte einheitlich?

☐ nein ☒ ja

Falls nein, beschreiben Sie kurz die Unterschiede:

23. Über welchen Zeitraum werden in Ihrem Register Daten für die interessierende Patientenpopulation erhoben?

Lebenslang. Das Intervall für die Follow-Ups beträgt in den ersten 10 Jahren nach Behandlung 1 Jahr, in den nächsten 10 Jahren 2 Jahre und danach 5 Jahre.

24. Welche Daten erheben Sie im Patientenregister als potenzielle Confounder (z. B. Krankheitsdauer, Indikatoren der Krankheitsschwere, Alter, Komorbidität), um in Auswertungen z. B. zu Therapievergleichen Verzerrungseinflüsse adressieren zu können?

Krankheitsdauer, Krankheitsstatus bei Transplantation/Zelltherapie, Komorbiditäten, Alter der Patienten, Risk-Scores, Jahr der Transplantation, bei allogener Tx: HLA-Matchgrad, Spenderalter, -geschlecht.

25. Wurden die Confounder systematisch identifiziert (z. B. analog des Vorgehens nach Pufulete et al. ¹)?

☒ nein ☐ ja

Beschreiben Sie kurz das Vorgehen zur Confounderidentifikation:

¹ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. J Clin Epidemiol 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Teil 2: Registerprozesse und Qualitätssicherung

26. Wer gibt Daten in das Register ein (Mehrfachantwort möglich)?

- ☐ Patientinnen und Patienten/Angehörige
☒ Ärztinnen und Ärzte/Therapeutinnen und Therapeuten
☒ Dokumentarinnen/Dokumentare

Geben Sie eine kurze Erläuterung bei kombinierter Dateneingabe:
Ärzte, wenn es keine Dokumentationskräfte gibt.

27. Existiert für Ihr Patientenregister eine detaillierte Beschreibung im Sinne eines Registerprotokolls?

- ☐ nein ☒ ja ☐ ja, als Anlage beigefügt / öffentlich
verfügbar unter folgender URL:

28. Gibt es für die Expositionen, klinischen Ereignisse, Endpunkte und Confounder, zu denen Sie Daten in Ihrem Register erheben, exakte Definitionen und Operationalisierungen?

- ☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.ebmt.org/registry/ebmt-data-collection> -> Latest Patient Registry Data
Collection Forms
Siehe Spalte "Completion Guideline"

29. Existiert für Ihr Register ein aktueller Datenplan / Kodierhandbuch und eine SOP?

- ☐ nein ☒ ja, Datenplan / Kodierhandbuch ☐ ja, SOP

als Anlage beigefügt / öffentlich verfügbar unter folgender URL:

30. Gibt es einen konsentierten auf die chronische GvHD bezogenen Kerndatensatz in Ihrem Register?

- ☐ nein ☒ ja

31. Werden für Ihr Patientenregister Schulungen zur Datenerhebung und –erfassung durchgeführt?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das Vorgehen:

<https://www.ebmt.org/registry/ebmt-education-training>

32. Gibt es klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Patientinnen und Patienten in das Register?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Kriterien, ggf. unter Verweis auf ein Dokument/eine Quelle:

Patienten jeden Alters mit hämatologischen und/oder bösartigen Erkrankungen, die eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation, eine immunsuppressive Therapie (bei Knochenmarkversagen), eine Gentherapie oder eine zelluläre Therapie erhalten haben und das behandelnde Zentrum EBMT Member ist.

33. Welche Kriterien werden zur Diagnose der chronischen Graft-versus-Host-Krankheit verwendet?

NIH Score

34. Führen Sie im Register Maßnahmen zur Prüfung und Sicherstellung der Richtigkeit der Daten und zur Information über Fehlerraten durch?

- ☐ nein
☒ teilweise
☐ ja
- ☐ Source Data Verification
 - ☐ Registermonitoring durch externe Audits
 - ☐ Registermonitoring durch interne Audits

Bei ja bzw. teilweise: Beschreiben Sie kurz das Vorgehen (ggf. Verweis auf Dokument/Quelle):

<https://www.ebmt.org/ebmt/documents/validations-dictionary>

35. Falls Sie die vorhergehende Frage mit „ja“ oder „teilweise“ beantwortet haben, zu welchen Ergebnissen kamen diese Überprüfungen zuletzt?

Es gibt in der Datenbank Prüfungen und es können auch manuell Queries an die Zentren gestellt werden. Das ist ein fortlaufender Prozess.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

36. Werden in Ihrem Patientenregister alle Datentransaktionen und deren Attribuierbarkeit systematisch dokumentiert (Audit Trail)?

☐ nein ☒ ja ☐ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

<https://www.ebmt.org/ebmt/documents/ebmt-registry-user-manual-data-editors-and-data-viewers-v3>, Seite 9

37. Existiert für Ihr Register ein Qualitätsmanagementsystem (gegebenenfalls mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)?

☐ nein ☒ ja

38. Werden in Ihrem Patientenregister Prozess- und Definitionsänderungen systematisch dokumentiert (Documentation Trail)?

☐ nein ☐ ja ☒ teilweise

Falls ja oder teilweise, beschreiben Sie kurz den zugehörigen Prozess, ggf. unter Verweis auf Dokumente:

Seit 08/2023: Versionierung der Data Collection Forms und der zugehörigen Completion Guidelines

39. Wie wird die wissenschaftliche Unabhängigkeit des Registers gewahrt?
Akademische Institution , gemeinnütziger Verein , Satzung, Datenzugriffskommission

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://drst.de/wp-content/uploads/2024/08/DRST-Satzung.pdf>

40. Ist die Finanzierung Ihres Patientenregisters mittelfristig (4-6 Jahre) gesichert?

☐ nein ☒ ja ☐ unklar

41. Existiert für Ihr Register ein Leitungsgremium (steering committee)?

- ☐ nein ☒ ja

42. Gibt es die Möglichkeit, dass Dritte (z. B. pharmazeutische Unternehmen eines im Indikationsgebiet eingesetzten Arzneimittels) vergleichende Studien in Ihrem Register durchführen können?

- ☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

- Patienteneinwilligung
- Genehmigung durch entsprechendes Gremium
- anonymisierte Daten

Falls ja, in welcher Form können Dritten (z. B. pharmazeutischen Unternehmen) Daten aus dem Register bereitgestellt werden?

- ☒ in Form von Individualdatensätzen
☒ in Form von Auswertungen aktueller Daten
☐ Sonstiges (bitte kurz erläutern):

43. Wie schnell können in der jetzigen Struktur Ihres Patientenregisters benötigte
a) Auswertungen aktueller Daten bzw. b) anonymisierte Individualdatensätze zur Auswertung durch Dritte verfügbar gemacht werden?

- a) Innerhalb von ca. 1-6 Monaten (abhängig von der Fragestellung)
b) Innerhalb von ca. 1-2 Monaten (abhängig von der Fragestellung)

44. Hat Ihr Patientenregister die technische und organisatorische Flexibilität, dass Datensatzerweiterungen durch z. B. weitere Erhebungszeitpunkte und/oder den Einsatz zusätzlicher Erhebungsinstrumente für spezifische Auswertungszwecke in kürzerer Frist realisierbar sind?

- ☐ nein ☐ ja ☒ ja, unter bestimmten Voraussetzungen, und zwar (bitte kurz erläutern):
unter Kostenbeteiligung

und mit folgender Frist: 1-6 Monate (abhängig von Umfang und Aufwand)

45. Besteht in ihrem Register die Möglichkeit von Record Linkage, d. h. zur Verknüpfung mit anderen Datenquellen?

☐ nein ☐ ja ☒ unter folgenden Voraussetzungen:

kostenpflichtig

Falls ja:

a) Für welche Datenfelder ist Record Linkage sinnvoll bzw. notwendig?

b) Gibt es Projekte (abgeschlossen oder in Planung), in denen Record Linkage angewendet wurde?

☐ nein ☒ ja

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle: in Planung

Falls ja:

Welche Art der Verknüpfung wurde angewendet und wie sind die bisherigen Erfahrungen?

Verknüpfung anhand von Geburtsdatum, Geschlecht, Behandlungsdatum, Behandlungszentrum

Die Erfahrungen waren je nach Vollständigkeit/Korrektheit der externen Daten unterschiedlich gut.

46. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der Daten für die interessierende Patientenpopulation in Hinsicht auf einen Loss-to-Follow-up bzw. den Drop-out?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

47. Wie beurteilen Sie die Vollständigkeit der einzelnen Datensätze, die je Erfassungszeitpunkt für die interessierende Patientenpopulation entstehen?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

48. Wie beurteilen Sie nach Ihren Erkenntnissen die Richtigkeit der erhobenen Daten für die interessierende Patientenpopulation?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

49. Wie beurteilen Sie die Konsistenz der in Ihrem Register für die interessierende Patientenpopulation erhobenen Daten über die Zeit?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

50. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss um Repräsentativität zu erreichen?

☐ nein ☐ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Im Register werden Patienten jeden Alters erfasst mit hämatologischen und/oder bösartigen Erkrankungen, die eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation, eine immunsuppressive Therapie (bei Knochenmarkversagen), eine Gentherapie oder eine zelluläre Therapie erhalten haben und das behandelnde Zentrum EBMT Member ist. Es findet keine Selektion statt.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

51. Haben Sie ein wirksames Verfahren zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen von Patientinnen und Patienten in Ihrem Register eingerichtet?

☐ nein ☒ ja, und zwar folgendes Verfahren:

Tentative Patient Status und Duplicate Check.

Ggf. Verweis auf Dokument/Quelle:

<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2025-04/EBMT%20Registry%20user%20manual%20for%20data%20editors%20and%20data%20view%20v.3.pdf>

52. Bestehen in ihrem Patientenregister Filtermöglichkeiten für die Datensätze, z. B. nach teilnehmenden Zentren?

☐ nein ☒ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz die Filtermöglichkeiten:

Es kann nach jedem Datenbankfeld gefiltert werden.

53. Wurden auf Basis Ihres Registers bereits Registerstudien zur Untersuchung von Interventionseffekten (vergleichende Registerstudien) durchgeführt?

☐ nein ☒ ja, nicht randomisiert ☒ ja, randomisiert (registerbasierte RCT)

Falls ja, führen Sie bitte die zugehörigen Publikationen auf (inkl. Verweis auf Studienprotokolle / statistische Analysepläne, sofern diese veröffentlicht wurden).

z.B. [Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study.](#)

Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, Narni F, Carella AM, Beksac M, Bosi A, Milone G, Corradini P, Schönland S, Friberg K, van Biezen A, Goldschmidt H, **de Witte T**, Morris C, Niederwieser D, Garderet L, Kröger N; EBMT Chronic Malignancies Working Party Plasma Cell Disorders Subcommittee. Blood. 2013 Jun 20;121(25):5055-63

[Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma \(CALM\) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party.](#)

Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, Knol-Bout C, Blaise D, Russell NH, Apperley JF, Pohlreich D, Browne PV, Kobbe G, Isaksson C, Lenhoff S, Scheid C, Touzeau C, Jantunen E, Anagnostopoulos A, Yakoub-Agha I, Tanase A, Schaap N, Wiktor-Jedrzejczak W, Krejci M, Schönland SO, Morris C, Garderet L, Kröger N. Haematologica. 2018 Mar;103(3):514-521

54. Haben Sie ein Verfahren etabliert, um bei der Durchführung vergleichender Studien den Beobachtungsstart der verschiedenen Arme zu vereinheitlichen z. B. mittels Target Trial Emulation²?

☒ nein ☐ ja

Falls ja, beschreiben Sie kurz das konkrete Vorgehen (ggf. unter Verweis auf zugehörige Studienprotokolle):

² Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registrierte Patientinnen und Patienten

55. Wie viele Patientinnen und Patienten der interessierenden Patientenpopulation sind insgesamt dokumentiert:

- a) Wie viele Patientinnen und Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit sind insgesamt dokumentiert?

Ca 19.000

- b) Wie viele Patientinnen und Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Krankheit, welche i) mindestens 1 vorherige systemische Therapie oder ii) mindestens 2 vorherige systemische Therapien für die chronische Graft-versus-Host-Krankheit erhalten haben, sind dokumentiert?

56. Wie schätzen Sie jeweils die Vollzähligkeit der Zentren und Versorgungsebenen in Deutschland ein, die Daten zu diesen Patientinnen und Patienten dokumentieren:

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung und geben Sie möglichst den Anteil der Zentren in den verschiedenen Versorgungsebenen an, die an dem Register teilnehmen:

Dokumentierende Zentren sind ausschließlich Transplantationszentren.
Behandlungsrelevante Informationen aus niedrigeren Versorgungsebenen werden von den Transplantationszentren mitdokumentiert.

57. Ist das Datum der jeweiligen Therapieentscheidung dokumentiert?

☒ nein ☐ ja

58. Wie schätzen Sie die Vollzähligkeit der interessierenden Patientenpopulation im Register ein?

☐ sehr gut ☒ ausreichend ☐ ungenügend

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

59. Sind nach Ihren Erkenntnissen die Daten Ihres Registers repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation?

☐ nein

☒ ja

☐ unklar

Begründen Sie kurz Ihre Einschätzung:

Bislang wurden keine Patienten im EBMT Registry erfasst, die zur Behandlung von cGvHD Belumosudil bekommen haben, aber die Patienten mit cGvHD, die kein Belumosudil erhalten haben, sind erfasst.

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die identifizierten Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit die identifizierten Register (DRST, PRSZT und EBMT-Register) auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [3] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	DRST	PRSZT	EBMT-Register
	Systematik			
1	Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll)	ja	ja, Protokoll verfügbar (Stand: 16.09.2013)	ja
	Standardisierung			
2	Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klin. Ereignissen, Endpunkten und Confoundern	ja	unklar	ja
3	Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch	ja	unklar	ja
4	Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA)	nein	unklar	nein
5	Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests)	ja	unklar	ja
6	Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung	ja	ja	ja
7	Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“)	ja	unklar	ja
8	Verwendung exakter Datumsangaben zur Patientin oder zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft)	ja	unklar	ja
9	Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse)	ja	unklar	ja
10	Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen	ja	unklar	ja
11	Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stopp-Datum, Dosis, Dosisänderungen)	ja	unklar	ja

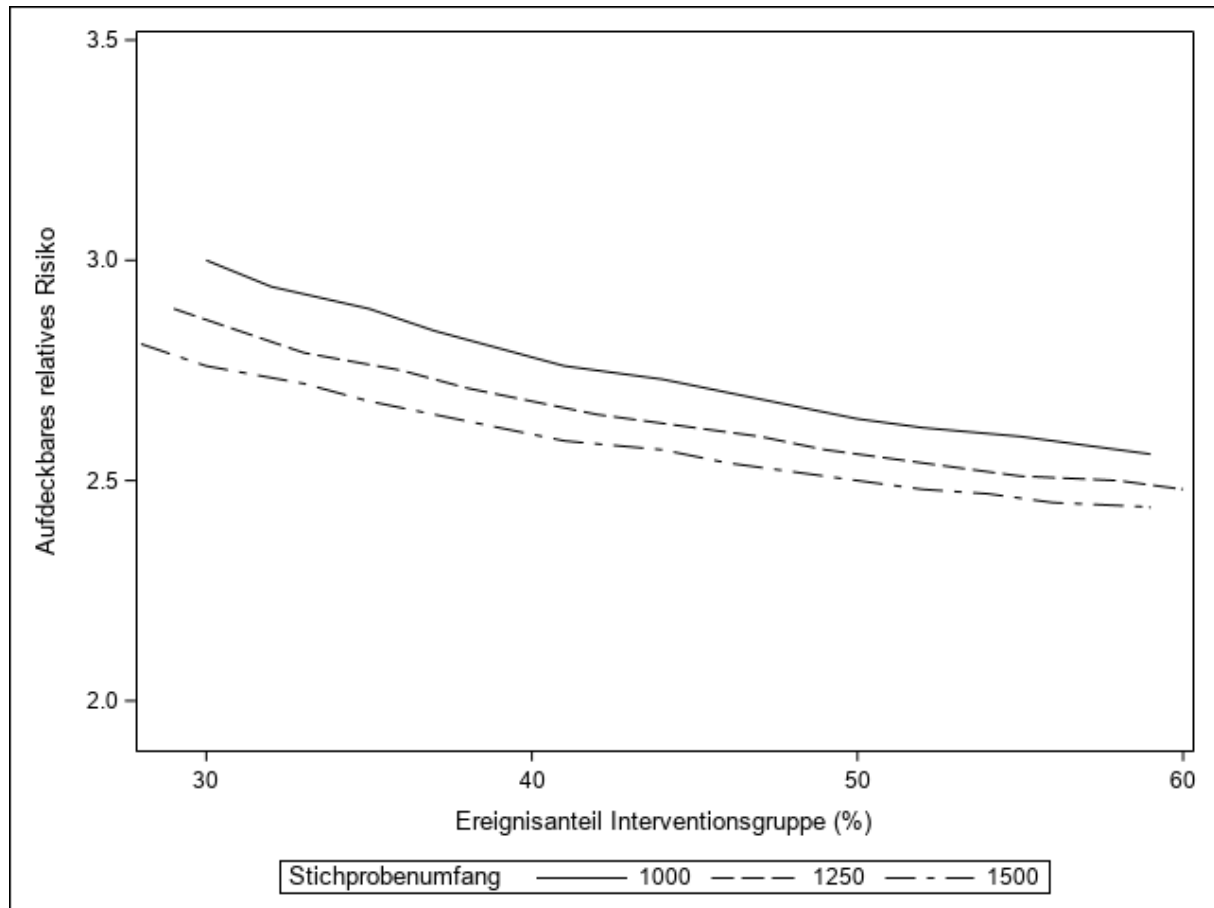
Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

Nr.	Qualitätskriterium	DRST	PRSZT	EBMT-Register
	Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung			
12	Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten	ja	ja	ja
13	Vollzähligkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe)	ja	unklar	unklar
14	Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen	ja	unklar	unklar
	Validität der Datenerhebung			
15	Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt	unklar	unklar	unklar
16	Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs)	unklar	unklar	unklar
17	Richtigkeit der Daten (accuracy)	unklar	unklar	unklar
18	Datenkonsistenz über die Zeit	unklar	unklar	unklar
19	Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patientinnen und Patienten je Erhebungszentrum)	nein	nein	unklar
20	Registermonitoring durch interne audits	nein	nein	nein
21	Registermonitoring durch externe audits	nein	nein	nein
22	QM-System (gfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren)	ja	nein	unklar
23	SOPs (Standard Operating Procedures) zur Datenerhebung	nein	unklar	unklar

Tabelle 9: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch die Register (mehrseitige Tabelle)

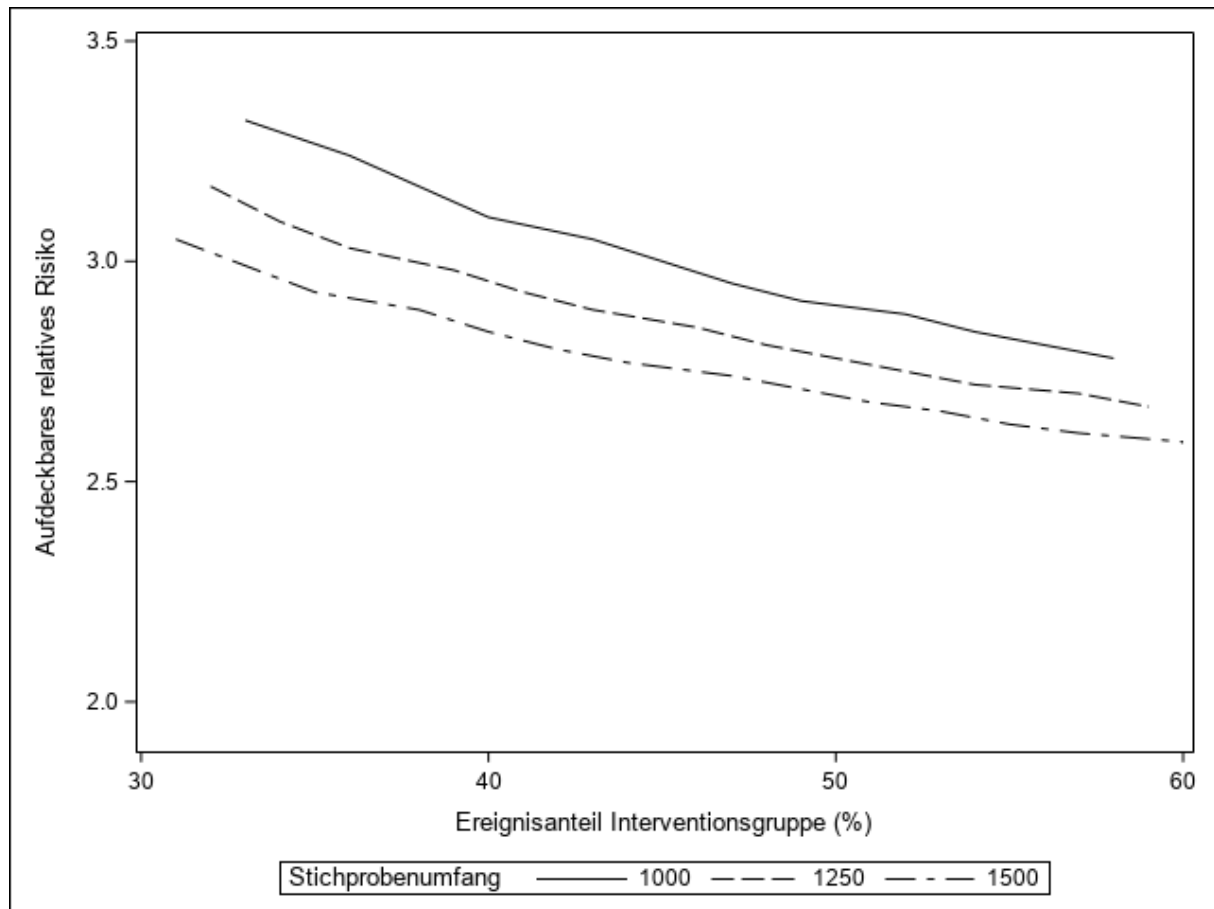
Nr.	Qualitätskriterium	DRST	PRSZT	EBMT-Register
	Übergeordnete Qualitätskriterien			
24	Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte)	ja	unklar	ja
25	Wissenschaftliche Unabhängigkeit	ja	unklar	ja
26	Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum)	ja	unklar	ja
27	Steering committee, Leitungsgremium	ja	unklar	ja
28	Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.)	ja	unklar	ja
29	Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte	ja	ja	ja
30	Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse)	ja	unklar	unklar
31	Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation)	ja	unklar	unklar
32	Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register	teilweise	unklar	ja
33	Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen	nein	unklar	ja
34	Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen	teilweise	unklar	unklar
	Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht			
46	Erhebung und Handling unerwünschter Ereignisse (UEs) gemäß regulativer Anforderungen	teilweise	unklar	teilweise
DRST: Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PRSZT: Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantation und Zelltherapie; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis				

Anhang E Aufdeckbarer Effekt für verschiedene Stichprobengrößen und verschiedene Ereignisanteile unter Intervention und Vergleichstherapie bei unterschiedlichen Verteilungsverhältnissen



1-seitiger Test mit verschobener Nullhypothese (H_0 : relatives Risiko $\leq 2,0$), Power 80 % und Signifikanzniveau $\alpha = 2,5$ %

Abbildung 2: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: relatives Risiko) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 1:1)



1-seitiger Test mit verschobener Nullhypothese (H_0 : relatives Risiko $\leq 2,0$), Power 80 % und Signifikanzniveau $\alpha = 2,5$ %

Abbildung 3: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: relatives Risiko) in Abhängigkeit von der Stichprobengröße und den Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen (Verhältnis Intervention zu Vergleich 3:1)

Tabelle 10: Aufdeckbarer Effekt (Effektmaß: RR) bei verschiedenen Stichprobengrößen und Ereignisanteilen in beiden Behandlungsgruppen; Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1, 3:1 und 5:1 (Intervention:Kontrolle); Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$ (1-seitiger Test); Power 80 %; verschobene Nullhypothese ($H_0: RR \leq 2$)

Ereignis anteil (%) in der Kontroll- gruppe	Verteilungsverhältnis 1:1						Verteilungsverhältnis 3:1						Verteilungsverhältnis 5:1					
	Stichproben- umfang N = 1000		Stichproben- umfang N = 1250		Stichproben- umfang N = 1500		Stichproben- umfang N = 1000		Stichproben- umfang N = 1250		Stichproben- umfang N = 1500		Stichproben- umfang N = 1000		Stichproben- umfang N = 1250		Stichproben- umfang N = 1500	
	Ereignisanteil (p _i in %) in Interventionsgruppe und aufdeckbares RR																	
	p _i	RR	p _i	RR	p _i	RR	p _i	RR	p _i	RR	p _i	RR	p _i	RR	p _i	RR	p _i	RR
10	30	3	29	2,89	28	2,81	33	3,32	32	3,17	31	3,05	36	3,62	34	3,43	33	3,29
11	32	2,94	31	2,84	30	2,76	36	3,24	34	3,09	33	2,99	39	3,52	37	3,34	35	3,21
12	35	2,89	33	2,79	33	2,72	38	3,17	36	3,03	35	2,93	41	3,43	39	3,26	38	3,14
13	37	2,84	36	2,75	35	2,68	40	3,1	39	2,98	38	2,89	44	3,35	41	3,19	40	3,08
14	39	2,8	38	2,71	37	2,65	43	3,05	41	2,93	40	2,84	46	3,28	44	3,13	42	3,02
15	41	2,76	40	2,68	39	2,62	45	3	43	2,89	42	2,8	48	3,22	46	3,08	45	2,98
16	44	2,73	42	2,65	41	2,59	47	2,95	46	2,85	44	2,77	51	3,17	48	3,03	47	2,93
17	46	2,7	45	2,62	44	2,57	49	2,91	48	2,81	47	2,74	53	3,11	51	2,99	49	2,89
18	48	2,67	47	2,6	46	2,54	52	2,88	50	2,78	49	2,71	55	3,07	53	2,95	51	2,86
19	50	2,64	49	2,57	48	2,52	54	2,84	52	2,75	51	2,68	58	3,03	55	2,91	54	2,83
20	52	2,62	51	2,55	50	2,5	56	2,81	54	2,72	53	2,66	60	2,99	58	2,88	56	2,8
21	55	2,6	53	2,53	52	2,48	58	2,78	57	2,7	55	2,63	–	–	60	2,85	58	2,77
22	57	2,58	55	2,51	54	2,47	–	–	59	2,67	57	2,61	–	–	–	–	60	2,74
23	59	2,56	58	2,5	56	2,45	–	–	–	–	60	2,59	–	–	–	–	–	–
24	–	–	60	2,48	59	2,44	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

N: Stichprobenumfang; p_i: Ereignisanteil in der Interventionsgruppe; RR: relatives Risiko

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?