

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.