

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belumosudil (REZUROCK®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 A

Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem
Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	62
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	82

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	83
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	87

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Salvage-Therapien der cGvHD nach aktueller DGHO-Leitlinie (Wolff et al. 2023)	22
Tabelle 3-2: Operationalisierung der Studienpopulationen und Diagnose.....	34
Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der cGvHD bei Erwachsenen für das Jahr 2022 auf Basis der Kassendatenanalyse	35
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-5: Entwicklung der Zielpopulation der cGvHD ab 12 Jahren von 2026–2031 basierend auf der Kassendatenanalyse.....	44
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	61
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	62
Tabelle 3-14: Empfohlene Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen.....	66
Tabelle 3-15: Nebenwirkungen.....	73
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Risikobedenken	78
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	80
Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnostik und Klassifikation der cGvHD.....	17
Abbildung 3-2: Orientierender Algorithmus zur Therapie der cGvHD	26
Abbildung 3-3: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Belumosudil.....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aGvHD	Akute Graft-versus-Host-Erkrankung (Acute Graft-versus-Host Disease)
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BAT	Beste verfügbare Therapie (Best Available Therapy)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BO	Bronchiolitis obliterans
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (Chronic Graft-versus-Host Disease)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CML	Chronisch-myeloische Leukämie
CNI	Calcineurin-Inhibitor
CYP	Cytochrom P450
DAG-HSZT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLI	Spenderlymphozyten-Infusion (Donor Lymphocyte Infusion)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration Of Response)
DRST	Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECP	Extrakorporale Photopherese
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FAM	Therapieschema bestehend aus Fluticason, Azithromycin, Montelukast
FDA	US Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host Disease)
GGT	Glutamyltransferase
GI	gastrointestinal
GWQ	Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen
HLA	Human leukocyte antigen
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification)
IL	Interleukin
IL-21R	Interleukin-21-Rezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Inzidenzrate
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LPI	last patient in
LPFV	last patient first visit
M2Q	Mindestens 2 Quartale
min	Minute
MMF	Mycophenolatmofetil
mTOR	Mammalian target of rapamycin
n.a.	nicht angegeben
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institutes of Health
NW	Nebenwirkung
OATP1B1	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1
OeGHO	Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
PDGF- α	Platelet-derived growth factor α
PZN	Pharmazentralnummer
ROCK2	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SGH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
SGMO	Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
SR-cGvHD	Steroid-refraktäre cGvHD (Steroid-Refractory cGvHD)
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TAM	Therapie-assoziierte Mukositis
TGF- β	Tumor growth factor β
Th17	T-17-Helferzellen
Treg	Regulatorische T-Zellen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT1A1	UDP-glucuronosyltransferase 1 polypeptide A1
ULN	Obere Grenze des Normwertes (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)

Abkürzung	Bedeutung
UVA/UVB	Ultraviolett-Strahlen A/B
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Belumosudil (Rezurock®) ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden (Sanofi 2026). Belumosudil ist als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (Europäische Kommission 2026). Demzufolge ist das Erbringen eines Nachweises für einen

medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz Sozialgesetzbuch (SGB) V nicht erforderlich.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher nicht bestimmt.

Im vorliegenden Dossier für Belumosudil wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der pivotalen Studien bestimmt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.3).

Nicht zutreffend.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht zutreffend.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 24.03.2026 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "REZUROCK - Belumosudil" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates [online]. 2026 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260324169023/dec_169023_de.pdf.
2. Sanofi. Fachinformation REZUROCK® 200 mg Filmtabletten; Stand März 2026. 2026.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Überblick über die cGvHD

Die cGvHD ist eine systemische inflammatorische und fibrotische Erkrankung, die nach allogener hämatopoetischer Stammzellentransplantation (allo-HSZT) eintreten kann und mit hoher krankheitsbedingter Belastung einhergeht. Sie ist nach einer erfolgten allo-HSZT die wichtigste Ursache von Morbidität, Nicht-Rezidiv-Mortalität, sowie stark eingeschränkter Lebensqualität (Cutler et al. 2021). Die cGvHD entsteht durch Immunzellen des Spenders, welche die Zellen des Empfängers als fremd erkennen und daraufhin eine starke Entzündungsreaktion im betroffenen Gewebe auslösen. Die folgende aberrante Gewebsreparatur setzt die Grundlage für Kollagenablagerungen, Fibrosierung und irreversible Organschäden. Es kann nahezu jedes Gewebe betroffen sein, am häufigsten jedoch Haut, Augen, Schleimhäute (oral und genital), Gelenke und Muskelfaszien, sowie das kardiorespiratorische System, insbesondere die Lunge (Cooke et al. 2017). Aufgrund der vielfältigen klinischen Präsentation der cGvHD, vor allem der fibrotischen Manifestationen, ist ihre

Behandlung komplex, langwierig und meist unbefriedigend. Die enorme Symptomlast, die physischen wie psychischen Einschränkungen, sowie die stark verminderte Lebensqualität sind in der Literatur ausführlich analysiert und beschrieben worden (Cutler et al. 2021).

Belumosudil wirkt sowohl auf die der cGvHD zugrundeliegenden entzündlichen Prozesse als auch auf die anschließende Fibrosierung, welche beide für die Belastung und Langzeitfolgen verantwortlich sind: Es stellt die Immunhomöostase wieder her und hemmt die Expression profibrotischer Gene, was zu einer reduzierten Gewebsvernarbung und in weiterer Folge zu einer weniger eingeschränkten Organfunktion führt. Die relevante Zielpopulation für Belumosudil umfasst Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden (Cutler et al. 2021; Sanofi 2026).

Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch wie pathophysiologisch ist die cGvHD eine multisystemische Erkrankung, die nach etwa 30–50 % aller allo-HSZT auftritt (Salhotra et al. 2023). Angaben der kumulativen Inzidenz der cGvHD nach einer allo-HSZT variieren in der Literatur aber stark, von etwa 14–83,8 %, da diese von der Art des Transplantats, dem Grad der human leukocyte antigen-(HLA-) Disparität und Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger, der Art der Konditionierung, der Dauer der Nachbeobachtung post-Transplantation, sowie dem Zeitpunkt der Datenerhebung abhängt (Carpenter et al. 2024; Csanadi et al. 2019). Jüngere Schätzungen auf Basis von Datenauswertungen aus den Jahren 2017 beziehungsweise 2010–2019, die deutsche Versorgungszentren einbezogen, weisen auf eine kumulative Inzidenz von rund 40 % hin (Langer et al. 2024; Pulanic et al. 2025). Gleichzeitig zeigen mehrere Studien eine rückläufige Entwicklung der Inzidenz, sodass von einem weiteren Rückgang dieses Anteils in den letzten Jahren auszugehen ist (Carpenter et al. 2024; Pulanic et al. 2025). Entsprechend verortet eine aktuelle Expertenschätzung aus der deutschen Transplantationslandschaft die kumulative Inzidenz der cGvHD nach allo-HSZT bei etwa 30 % (G-BA 2025). Die Abgrenzung zwischen akuter GvHD (Acute Graft-versus-Host Disease, aGvHD) und chronischer GvHD ist außerdem nicht immer eindeutig, da sie zeitlich wie klinisch häufig überlappen. Bei der aGvHD steht die starke inflammatorische Komponente im Vordergrund und betrifft hauptsächlich Haut, Gastrointestinaltrakt und Leber, während bei der cGvHD die autoimmune und fibrotische Komponente im Vordergrund steht und typischerweise die oben genannten Gewebstypen befällt (Olivieri und Mancini 2024).

An der Haut erscheint die cGvHD häufig als Ausschlag ähnlich eines Lichen planus, oder mit Einbezug der Dermis und Muskelfaszien ähnlich einer Sklerodermie. Die Haut ist verdickt, spannt, hypo- oder hyperpigmentiert, zeigt eine schlechte Wundheilung und inadäquate Lymphdrainage. In schwerwiegenden Fällen können sogar Blasen oder Ulzerationen zu sehen sein. Insbesondere bei histologischer Beteiligung der Dermis können Haarverlust und vermindertes Schwitzen auftreten. Wenn Finger- und Zehennägel ebenfalls betroffen sind, manifestiert sich dies durch vertikale Rillen und Splittern der Nägel (Filipovich et al. 2005; Lee et al. 2003).

Eine spezifische Manifestation der cGvHD zeigt sich in Form trockener, irritierter, schmerzhafter Augenbeteiligung, die meist aufgrund von irreversibel geschädigten Tränendrüsen auftritt. Patienten leiden hierbei unter Photophobie, Lidrandentzündung, und haben oft sogar Schwierigkeiten, die Augen am Morgen zu öffnen, da muköse Sekretionen die Augenlider verkleben. Eine Beteiligung der Bindehaut ist zwar selten, aber schwerwiegend und oft therapieresistent (Filipovich et al. 2005; Lee et al. 2003).

Die orale cGvHD manifestiert sich meist mit Mundtrockenheit bei lokaler Erkrankung und Odynophagie (eine Schluckstörung mit Schmerzen) bei ösophagealer Beteiligung. Betroffen sind nicht nur die Mundschleimhaut selbst, sondern auch die Zunge, der Gaumen und die Lippen, von lichenoiden oder hyperkeratotischen Veränderungen, Pseudomembranen, oder schmerzhaften Ulzera. Sekundäre Infektionen sind fast universal auftretend, insbesondere virale und Pilzinfektionen, die über die gesamte Dauer der oralen cGvHD behandelt werden müssen (Filipovich et al. 2005; Lee et al. 2003).

Die cGvHD der Lunge tritt in Form einer Bronchiolitis obliterans (BO) mit Husten, Giemen, und Dyspnoe auf. Die BO ist eine obstruktive Lungenerkrankung, die anfangs oft asymptomatisch verläuft und daher oft einige Zeit unerkannt fortschreitet. Sie wird mittels Lungenfunktionstests, radiologischer Bildgebung und Lungenbiopsien diagnostiziert. Patienten in fortgeschrittenen Stadien können Komplikationen wie Pneumothorax, Pneumomediastinum (eine Luftansammlung im Mittelfellraum) und Emphyseme entwickeln (Filipovich et al. 2005), sprechen meist schlecht auf jegliche Therapieversuche an und haben daher eine besonders schlechte Prognose (Lee et al. 2003).

Im Gastrointestinaltrakt tritt die cGvHD vor allem am Ösophagus in Form von membranartigen Verengungen, sogenannte „esophageal webs“, Strikturen und Desquamationen (das Loslösen von Zellen von der Geweboberfläche) auf. Unspezifische Symptome wie Anorexie, Übelkeit, Krämpfe und Durchfall können bei der akuten wie chronischen GvHD auftreten, aber, auch durch andere Ursachen bedingt sein, beispielsweise durch pharmakologische Nebenwirkungen, Motilitätsstörungen (Störungen der physiologischen Bewegungsmuster der Verdauungsorgane) oder Infektionen. Spezifischer für die cGvHD sind hingegen insbesondere Pankreasatrophie, also ein Gewebsschwund der Bauchspeicheldrüse, und in weiterer Folge Malabsorptionen durch exokrine Insuffizienz (Jagasia et al. 2015; Lee et al. 2003).

Weitere Organsysteme, die von einer cGvHD betroffen sein können, sind das muskuloskelettale und hämatopoetische System, sowie der Urogenitaltrakt (Lee et al. 2003). Während die aGvHD weitgehend auf Haut, Leber und Gastrointestinaltrakt begrenzt ist, kann die cGvHD prinzipiell jedes Gewebe des Körpers angreifen. Insbesondere aber die Sklerodermie-artigen Veränderungen der Haut sowie die BO gehören zu den verheerendsten klinischen Präsentationen der chronischen Erkrankung und betreffen bis zu 15 % der Patienten. Die cGvHD ist außerdem mit einer starken Immundefizienz und in weiterer Folge mit wiederkehrenden, oft fatalen Infektionen assoziiert. Infektiöse Komplikationen sind bei HSZT-Empfängern ohnehin häufig, eine cGvHD amplifiziert dies zusätzlich durch die langwierige immunsuppressive Therapie (Kitko et al. 2012). Die Großzahl der Todesfälle bei cGvHD sind auf eine Infektion zurückzuführen (Lee et al. 2003).

Auch wenn auf Aspekte der Lebensqualität in späteren Abschnitten noch näher eingegangen wird, sei an dieser Stelle vor allem die hohe Symptomlast und die physische Einschränkung der Patienten hervorgehoben. Die cGvHD ist aber nicht nur mit einer allgemein verminderten körperlichen Gesundheit verbunden: Viele Patienten können nicht mehr zur Arbeit zurückkehren, sodass die Arbeitslosigkeit in dieser Population besonders hoch ist. Daraus folgt zusätzlich, dass das Einkommen verringert ist und finanzielle Schwierigkeiten entstehen können, gegebenenfalls zusätzlich direkt amplifiziert durch Therapie- und Pflegekosten (Kenyon et al. 2018). Viele Patienten erfahren auch sexuelle Einschränkungen und somit Inaktivität, wobei Frauen statistisch mehr und länger davon betroffen sind als Männer (Syrjala et al. 2008). Insgesamt ist die psychische und sozio-ökonomische Belastung aufgrund der langwierigen und schwerwiegenden Natur der cGvHD besonders gravierend, was auch durch den hohen Anteil an Patienten veranschaulicht wird, die zusätzlich mit Depression, Angststörung und anderen psychiatrischen Erkrankungen diagnostiziert werden (Jacobs et al. 2019).

Diagnose und Abgrenzung zu anderen Formen der GvHD

Im Allgemeinen wird bis heute die Unterteilung in akute und chronische GvHD meist anhand des vergangenen Zeitintervalls seit der allo-HSZT getroffen: Die aGvHD tritt definitionsgemäß innerhalb von 100 Tagen nach der Transplantation auf, die cGvHD nach > 100 Tagen. Es ist aber schon lange beschrieben, dass Kategorien oft nicht streng abgegrenzt sind, beispielsweise wenn klinische Manifestationen einer aGvHD mehr als 100 Tage nach Transplantation auftreten (sogenannte late-onset acute GvHD), wenn klassische Charakteristika einer cGvHD früher als 100 Tage post-Transplantation auftreten, oder wenn klinische Eigenschaften beider Kategorien zu vermerken sind (sogenanntes Overlap-Syndrom) (Ghimire et al. 2017; Lee et al. 2003). Die Diagnose sollte daher nicht allein aufgrund des Zeitintervalls gestellt werden (Jagasia et al. 2015; Lee et al. 2003).

Die 2005 Consensus Conference des US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) stellte konkrete Kriterien für Diagnostik und Staging der cGvHD auf, welche 2014 überarbeitet und aktualisiert wurden. Sie teilen alle cGvHD-Symptome in folgende Kategorien ein (Jagasia et al. 2015):

- Diagnostisch: belegen eine cGvHD ohne Bedarf nach weiteren Tests oder Hinweisen;
- Charakteristisch: für eine aGvHD untypische Symptome, die allein aber eine chronische noch nicht belegen;
- Andere Merkmale/nicht klassifiziert: definieren die seltenen, umstrittenen oder unspezifischen Merkmale einer cGvHD, die nicht zur Feststellung der Diagnose einer cGvHD herangezogen werden können;
- Gemeinsame Merkmale: Symptome, die sowohl bei chronischer als auch akuter GvHD auftreten können.

Zur Diagnosestellung einer cGvHD wird empfohlen, dass zumindest eine diagnostische Manifestation der cGvHD vorhanden ist oder zumindest eine charakteristische Manifestation zusätzlich zu einer Biopsie, einem Labortest oder einer Bildgebung. Klinische Charakteristika etablieren zwar die Diagnose, sind aber nicht maßgeblich zur Beurteilung des Schweregrads. Dieser wird eingeteilt in I (mild), II (moderat) und III (schwer) (Jagasia et al. 2015):

- Milde cGvHD: Ein oder zwei betroffene Organe, nicht schwerer als Grad I + Lunge nicht betroffen
- Moderate cGvHD: Drei oder mehr zu Grad I betroffene Organe, **oder** mindestens ein Organ mit Grad II (nicht die Lunge), **oder** Lunge zu Grad I betroffen
- Schwere cGvHD: Mindestens ein zu Grad III betroffenes Organ, **oder** Lunge zu Grad II oder III betroffen

Hierbei ist aber zu beachten, dass wenn die gesamte Pathologie des betroffenen Organs durch eine andere Ursache als die einer cGvHD zu erklären ist, das entsprechende Organ nicht zur Berechnung des Schweregrads herangezogen wird. Wenn die cGvHD jedoch eine von mehreren Ursachen darstellt, wird das Organ unabhängig von anderen Komorbiditäten in die Kalkulation mit einbezogen, ohne Abzüge des Schweregrads (Jagasia et al. 2015).

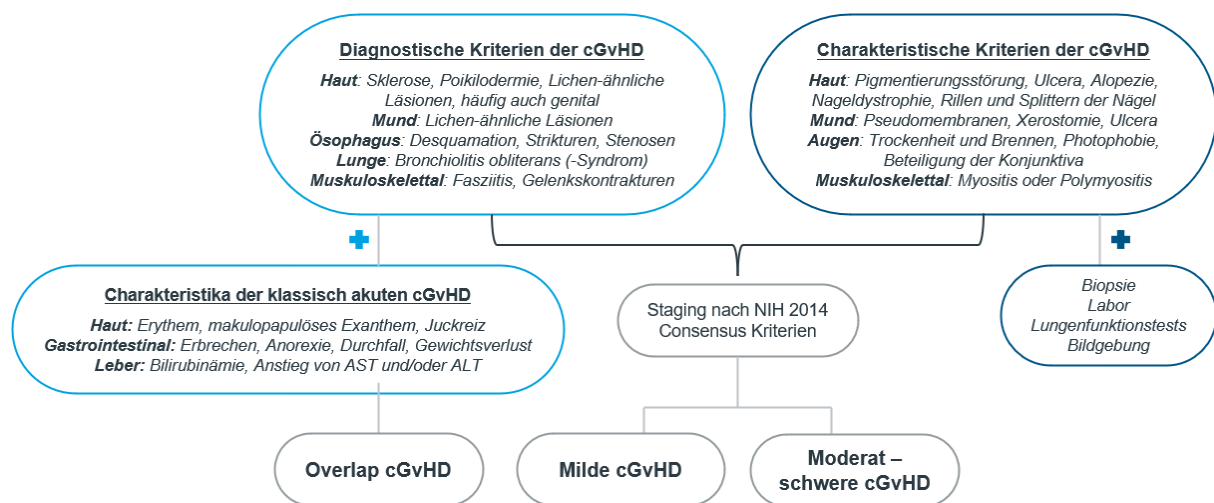


Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnostik und Klassifikation der cGvHD

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; NIH: National Institutes of Health

Quelle: Eigene Darstellung modifiziert nach (Holtzman und Pavletic 2022)

Risikofaktoren

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer cGvHD ist eine vorangegangene aGvHD, wobei hier der Schweregrad der aGvHD ebenfalls ausschlaggebend ist (die Entstehung einer cGvHD ist wahrscheinlicher, desto schwerwiegender die vorangegangene aGvHD ist) (Flowers et al. 2011). In diesem Fall wird die cGvHD als progressiv bezeichnet, was mit einer

deutlich schlechteren Prognose einhergeht. Eine neu auftretende „de novo“ cGvHD ist dafür von einer relativ guten Prognose gekennzeichnet (Lee et al. 2003).

Ebenso ausschlaggebend sind die physiologischen Eigenschaften von Spender und Empfänger. Hierzu gehören vor allem ihr Verwandtschaftsgrad, sowie der Grad der HLA-Disparität zwischen den Spender- und Empfängerzellen. Eine Studie, welche Risikofaktoren für akute und chronische GvHD nach den oben beschriebenen NIH-Diagnosekriterien analysierte, fand ein signifikant erhöhtes cGvHD-Risiko sowohl bei HLA-kompatiblen aber nicht verwandten Spendern als auch bei HLA-inkompatiblen aber verwandten Spendern. Am höchsten ist das Risiko bei inkompatiblen und nicht verwandten Spendern (Flowers et al. 2011). Außerdem spielen die biologischen Geschlechter eine Rolle, wenn die Zellen einer weiblichen Spenderin an einen männlichen Empfänger übertragen werden. Die Y-Chromosomen des Empfängers codieren eine Gruppe an Proteinen, die von den transplantierten T-Zellen der Spenderin als fremd erkannt und angegriffen werden können und somit die Immunreaktion einer cGvHD fördern (Miklos et al. 2005).

Zu weiteren Risikofaktoren gehören ein erhöhtes Alter von Spender und/oder Empfänger, Transplantation von peripheren „mobilisierten“ Blutstammzellen im Gegensatz zur Gewinnung aus dem Knochenmark, sowie eine Spenderlymphozyten-Infusion (Donor Lymphocyte Infusion, DLI) (Lee et al. 2003; Wolff et al. 2023). Eine komplette Depletion von Spender-T-Zellen aus dem Stammzelltransplantat kann zwar eine schwerwiegende GvHD verhindern, erhöht aber auch das Risiko eines Rezidivs der malignen hämatologischen Grunderkrankung nach der Transplantation. Eine Infusion der T-Zellen hingegen, selbst ohne weitere Therapie, kann eine komplette Remission einer wiederkehrenden Leukämie induzieren (Miklos et al. 2005). Die cGvHD ist mit reduziertem Risiko eines malignen Rezidivs nach HSZT assoziiert („Graft-versus-Leukemia“), weshalb u. a. diskutiert wird, ob die Immunsuppression beim Auftreten einer cGvHD reduziert werden sollte. Die optimale Abwägung bleibt in der Klinik zwar eine individuelle Herausforderung, allerdings ist die erhöhte Nicht-Rezidiv-Mortalität bei cGvHD ebenfalls lange bekannt und gleicht die in der Theorie möglichen „Vorteile“ einer cGvHD völlig aus (Flowers und Martin 2015).

Im Allgemeinen unterscheiden sich die Risikofaktoren für die Entstehung der cGvHD wenig von denen einer aGvHD (vor allem bei Schweregrad II–IV aGvHD). Die Effekte der Geschlechtsunterschiede zwischen Spenderin und Empfänger sowie die Verwendung von mobilisierten Blutstammzellen im Transplantat erhöhen das Risiko einer cGvHD signifikant mehr als das einer akuten, ebenso das fortgeschrittenere Patientenalter. Zu den wenigen Faktoren, die mit einem niedrigeren cGvHD-Risiko assoziiert sind, gehören eine der HSZT vorangehende Konditionierung, sowie die zugrundeliegende Diagnose einer chronisch-myeloischen Leukämie (CML) (Flowers et al. 2011).

Ätiologie und Pathogenese

Pathophysiologische Grundlage der cGvHD ist die systemische, zytotoxische Reaktion der Spender-Immunzellen gegen Zellen oder Gewebe des Empfängers. Die im Transplantat enthaltenen T-Zellen erkennen dabei Antigene bzw. Gewebemerkmale des Empfängers als

fremd und aktivieren im Versuch, diese zu beseitigen, eine Vielzahl an Immunzellen und proinflammatorischen Zytokinen. (Ferrara et al. 2009). Die Pathophysiologie der cGvHD unterscheidet sich immunologisch von der der aGvHD, welche durch das angeborene Immunsystem, wie Makrophagen und Granulozyten, getriggert und aufrechterhalten, sowie später durch das erworbene Immunsystem, fast ausschließlich T-Zellen, amplifiziert wird. Hier steht also die starke Inflammation selbst im Vordergrund. Die cGvHD ist in ihrer Entstehung deutlich komplexer und ist charakterisiert durch eine Dysfunktion des Thymus, Autoimmunität durch dysregulierte B- und T-Zellen, sowie die resultierende irreversible Fibrosierung (Cooke et al. 2017; Olivieri und Mancini 2024).

Die der Stammzelltransplantation vorangehende Konditionierung, in Form einer Chemotherapie oder Ganzkörperbestrahlung, wird oft als Phase I der cGvHD-Pathogenese bezeichnet, da sie das betroffene Gewebe bereits vorschädigt und die Grundlage der späteren Immunreaktion bildet. Das Gewebe reagiert daraufhin mit einer reaktiv verstärkten Ausschüttung inflammatorischer Zytokine, insbesondere Interleukin-6 (IL-6). IL-6 gehört zu den stark proinflammatorischen Zytokinen, das zum einen die Differenzierung von B-Zellen fördert, zum anderen allgemein entzündliche Prozesse in Gang setzt, wie der Aktivierung der signal transducer and activator of transcription (STAT)3-Kaskade (Radojcic et al. 2010). In Phase I wird durch die Konditionierung ebenso das Gewebe des Thymus angegriffen, welches für die Produktion und Funktionsfähigkeit von regulatorischen (Tregs) und anderen T-Zell-Klassen verantwortlich ist. Die der cGvHD zugrundeliegende überschießende Interaktion zwischen diversen Spender- und Empfänger-Zellen entsteht durch eine Dysbalance der T-Zell-Klassen, insbesondere dem relativen Mangel an Tregs (Hill et al. 2021).

Diese allgemeine Dysfunktion der B- und T-Zellen demarkiert die Phase II der cGvHD-Pathogenese. Diverse T-Helferzellen, besonders die T-17-Helferzellen (Th17) und follikuläre T-Helferzellen (Tfh), werden durch den Mangel an Tregs nicht ausreichend reguliert und schütten nahezu uneingeschränkt inflammatorische Zytokine aus (Zeiser und Blazar 2017). Tfh-Zellen des Spenders vermehren sich in den sekundären lymphatischen Organen des Empfängers und fördern über die Sekretion von IL-21 das Überleben, die Ausbreitung und die Differenzierung von B-Zellen des Spenders zu Plasmazellen, welche Antikörper gegen Zellen des Empfängers produzieren (Hill et al. 2021). Tregs unterdrücken im physiologischen Zustand die Interaktion zwischen Tfh- und B-Zellen sowie die Antikörperproduktion, und regulieren Th17-Zellen. Die durch IL-6 und andere Zytokine in Gang gesetzte STAT3-Kaskade verhindert aber die physiologische Wiederherstellung der Tregs und hält somit die Reaktivität zwischen Spender- und Empfängerzellen aufrecht (Radojcic et al. 2010).

Phase III der Pathogenese ist durch die aberrante Gewebsreparatur und Fibrosierung gekennzeichnet, in der über die letzten Jahre vermehrt die Rolle der Fibroblasten beschrieben wurde. Die unter anderem durch Th17-Zellen aktivierten Makrophagen schütten große Mengen an tumor growth factor β (TGF- β) und platelet-derived growth factor α (PDGF- α) aus, wodurch Fibroblasten aktiviert werden. Diese Zellen produzieren Kollagene, Bestandteile der extrazellulären Matrix, sowie Biglycan, was Kollagenfasern verlinkt und somit zur Versteifung des Gewebes beiträgt. Dieser Zustand wird Großteils durch die IL-17-Produktion der Th17-

Zellen aufrechterhalten, welche in Phase II der Immunregulation entkommen sind (Zeiser und Blazar 2017).

Internationale Leitlinie

Als relevante internationale Leitlinie zur Therapie der cGvHD wurde die der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) identifiziert (Penack et al. 2024a). Mittel der ersten Wahl in der cGvHD-Therapie sind grundsätzlich systemische Kortikosteroide. Bei bereits bestehender Steroidtherapie kann zunächst eine Dosisanpassung erfolgen; insbesondere bei schwerer cGvHD ist zudem die frühe Hinzunahme eines weiteren Immunsuppressivums zur Steroidreduktion, häufig ein Calcineurin-Inhibitor (CNI), eine sinnvolle Strategie. Weitere Verfahren wie die extrakorporale Photopherese (ECP) können in ausgewählten Situationen als alternative/ergänzende Option erwogen werden.

Zur vorläufigen Abschätzung der Wirksamkeit der ersten Therapielinie sollen mindestens vier Wochen abgewartet werden. Für Erwachsene mit Steroid-refraktärer cGvHD wird in dieser Leitlinie Ruxolitinib stark empfohlen. Zu beachten ist hauptsächlich, dass die Ansprechraten bei Manifestationen der Leber und Lunge etwas verringert sind und die Gabe von Ruxolitinib bei Patienten mit ausgeprägten Zytopenien aufgrund des Nebenwirkungsprofils mit Vorsicht erfolgen muss. Zu weiteren Therapieoptionen gehören aufgrund der positiven Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) und geringer Toxizität insbesondere Belumosudil, sowie unter Umständen auch Ibrutinib. Wenn der Patient zum Zeitpunkt der cGvHD-Diagnose bereits die Höchstdosis Kortikosteroide und CNI erhält, ist keine standardmäßige Therapieempfehlung vorhanden. Es wird dann vorgeschlagen, die Gabe dieser Wirkstoffe weiterzuführen oder auf eine andere Immunsuppression zu wechseln, und in jedem Fall an einer klinischen Studie teilzunehmen, sofern möglich. Über die zweite Linie hinaus werden laut dieser Leitlinie am häufigsten Belumosudil, CNI, ECP, Ibrutinib, Mycophenolatmofetil (MMF), mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren, Rituximab, Pentostatin, Proteasom-Inhibitoren und Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen.

Die BO wird grundsätzlich mit dem FAM-Schema (Fluticason, Azithromycin, Montelukast) in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden behandelt. Nach erfolgreicher Behandlung des Syndroms soll aber insbesondere Azithromycin nicht langfristig weiter verabreicht werden, da das Risiko eines Rezidivs sonst erheblich ansteigt.

Deutsche Leitlinie

Die deutsche Onkopedia-Leitlinie zur cGvHD (Wolff et al. 2023) wurde von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) verfasst, in Zusammenarbeit mit den Österreichischen (OeGHO) und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie (SGH und SGMO). Eine detaillierte Aufschlüsselung des empfohlenen Therapiealgorithmus befindet sich in Abschnitt 3.2.2.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Patienten ab 12 Jahren und mindestens 40 kg Körpergewicht mit cGvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten

klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden. Die Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Krankheitslast

Die krankheitsbedingte Belastung bei cGvHD ist enorm hoch. Das Auftreten oder Verbleiben einer GvHD ist lange bekannt als ausschlaggebend für den langfristigen Erfolg einer allo-HSZT, sowohl in Bezug auf körperliche Gesundheit als auch auf die Lebensqualität (Arora et al. 2016). Nahezu die Hälfte der Patienten weist bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mehr als drei betroffene Organsysteme auf, mit weiter fortschreitenden Tendenzen. Etwa 40 % aller cGvHD-Fälle müssen im weiteren Verlauf als schwer (Grad III) klassifiziert werden (Cutler et al. 2021). Hinzu kommt, dass eine effektive Prophylaxe und Behandlung der cGvHD durch Immunsuppression wichtig für die Reduktion der cGvHD-assoziierten Mortalität und Morbidität ist, diese notwendige Behandlung aber gleichzeitig das Auftreten von Infektionen, Toxizitäten und malignen Rezidiven stark begünstigt (Lee et al. 2018a). Die cGvHD gehört zu den wichtigsten Ursachen der Mortalität, die nicht auf das Wiederauftreten der onkologischen Grunderkrankung zurückzuführen, sondern mit Infektionen, Organversagen und anderen Komorbiditäten assoziiert ist (DeFilipp et al. 2021).

Patienten mit cGvHD haben nachweislich eine massive Reduktion der Lebensqualität, welche durch diverse Komplikationen ab dem Zeitpunkt der Transplantation bis zu vielen Jahren danach noch entstehen kann. Zusätzlich zu den somatischen Komplikationen, wie den irreversiblen Gewebsschäden, Infektionen, Knochenabbau, hormonellen Störungen und anderen Komorbiditäten, besteht bei Überlebenden auch eine starke psychische Belastung. Die vielen Kontrolltermine stellen eine konstante Quelle von Angst und Unsicherheit dar, Rezidive des zugrundeliegenden Malignoms können jederzeit auftreten, und der langwierige Leidensweg bewirkt oft post-traumatische psychische Zustände. Es leiden etwa 30–40 % der Patienten an klinischen Symptomen einer Depression oder Angststörung. Da auch die Familie und das gesamte soziale Umfeld konstant mit einbezogen sind, werden auch hier persönliche Beziehungen und finanzielle Sicherheit oft stark beansprucht (El-Jawahri et al. 2018; Jacobs et al. 2019).

Die Verminderung der Lebensqualität beginnt bereits bei der Diagnosestellung der zugrundeliegenden Malignität und zieht sich über lange Zeit durch typischerweise mehrere Therapieversuche, die HSZT, Diagnose der cGvHD und ihren langwierigen Symptomen (Jenq et al. 2015). Die Last dieses Verlaufes konnte in diversen Studien durch validierte Scores objektiviert werden. Jeder dieser Scores zeigte, dass die Lebensqualität bei Patienten mit moderater bis schwerer cGvHD erheblich beeinträchtigt ist, aber eine erfolgreiche Behandlung der cGvHD die Lebensqualität nahezu auf ein Niveau von Patienten zurückführt, die nie an cGvHD erkrankt waren (Lee et al. 2018b).

Durch die Erkrankung selbst als auch ihre begrenzten Behandlungsoptionen entsteht bei der cGvHD ein pleomorphes Erscheinungsbild, das mit einer Vielzahl an Komplikationen und einer sehr aufwendigen Betreuung einhergeht. Die nach heutigem Stand der Wissenschaft bestmögliche Therapie der cGvHD bedarf daher der engen Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams, um frühe Erkennung, Beobachtung von Fortschreiten und Komplikationen, sowie die seelische Belastung optimal behandeln zu können (Flowers und Martin 2015).

Medikamentöse Therapieoptionen

In Tabelle 3-1 sind alle gemäß aktueller DGHO-Leitlinie verfügbaren Wirkstoffe ab der zweiten Therapielinie (Salvage-Therapien) bei cGvHD angegeben. Da die allgemeine Evidenzlage beschränkt ist, wird die Wahl des Medikaments in der Regel anhand des Schweregrads der cGvHD, der Anamnese, der Komorbiditäten und des Nebenwirkungsprofils getroffen (Wolff et al. 2023). Von den in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen sind für die Behandlung der cGvHD nur Ciclosporin und Ruxolitinib zugelassen, sodass eine erhebliche Diskrepanz zwischen zugelassenen und in der Versorgungsrealität angewendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln entsteht. Ein Großteil der verwendeten Wirkstoffe kommt daher im Off-Label-Use zum Einsatz. Mit Belumosudil steht nun eine neue zugelassene Therapieoption zur Verfügung.

Tabelle 3-1: Salvage-Therapien der cGvHD nach aktueller DGHO-Leitlinie (Wolff et al. 2023)

Therapie	Empfehlung ¹	Evidenz ²	Ansprechrate %	Nebenwirkungen bei > 25 % der therapierten Patienten	Kommentare
Kortikosteroide	B	III-1	n.a. (Kuzmina et al. 2011)	Osteoporose, -nekrose, Diabetes mellitus	Von zentraler Bedeutung
Ruxolitinib	B	Ib	~ 60	Hämatotoxizität, Infektionen, Lebertoxizität	FDA- und EMA Zulassung für SR-cGvHD (basiert auf randomisierter Phase-III-Studie)
Photopherese (Flowers et al. 2008)	C-1	II	~ 60–70 ~ (30 % CR)	Infektionen bei zentralvenösen Zugängen	Venöser Zugang erforderlich, Steroid-sparender Effekt, gute Verträglichkeit

Therapie	Empfehlung ¹	Evidenz ²	Ansprechrate %	Nebenwirkungen bei > 25 % der therapierten Patienten	Kommentare
mTOR Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) (Mielke et al. 2014)	C-1	III-1	~ 60 ~ (20 % CR)	TAM, Hyperlipidämie, Hämatoxizität	Erhöhtes Risiko einer Mikroangiopathie in Kombination mit CNI, Spiegelkontrollen erforderlich
Mycophenolat-mofetil (MMF) (Lopez et al. 2005)	C-1	III-1	~ 50 ~ (10 % CR)	GI NW, erhöhtes Infektions- (viral)- und Rezidivrisiko	Steroid-sparender Effekt
CNI (Ciclosporin, Tacrolimus) (Tzakis et al. 1991)	C-1	III-1	n.a.	renale Toxizität, Hypertonus, erhöhtes Rezidivrisiko	Steroid-sparender Effekt, Spiegelkontrollen erforderlich
Ibrutinib (Miklos et al. 2017)	C-1	III-1	~ 60 %	Infektionen Blutungsneigung (Haut)	FDA-Zulassung bei SR-cGvHD
Methotrexat	C-2	III-1	~ 50 ~ (10–20 % CR)	Hämatoxizität, Mukositis	Option bei mukokutaner cGvHD, Steroid sparender Effekt, nicht bei Pleuraerguss, Ascites, Niereninsuffizienz, Zytopenie oder oraler GvHD > Grad I
Hochdosis-Kortikosteroide	C-2	III-2	50–75 (nur PR ³)	Erhöhtes Infektionsrisiko	Rasche Kontrolle der cGvHD Symptome
Thorako-abdominale Bestrahlung	C-2	III-2	~ 50 ~ (25 % CR)	Hämatoxizität	Beste Ergebnisse bei Fasciitis und mukokutaner cGvHD
Hydroxy-chloroquin	C-2	III-2	~ 25 ~ (10 % CR)	GI NW	Beste Ergebnisse bei mukokutaner und Leber cGvHD
Clofazimin	C-2	III-2	~ 50 (nur PR)	GI NW, Hyperpigmentierung	Beste Ergebnisse bei mukokutaner cGvHD
Pentostatin	C-2	II	~ 50 ~ (10 % CR)	Hämatoxizität, Infektionsrisiko	Beste Ergebnisse bei Kindern
Rituximab (Ratanatharathorn et al. 2003)	C-2	II	~ 50 ~ (10 % CR)	erhöhtes Infektionsrisiko	Effektiv bei Auto-Antikörper vermittelten Manifestationen

Therapie	Empfehlung ¹	Evidenz ²	Ansprechrate %	Nebenwirkungen bei > 25 % der therapierten Patienten	Kommentare
Imatinib	C-2	II	~ 50 ~ (20 % CR)	Flüssigkeitsretention	Wirksamkeit vor allem bei sklerodermoider cGvHD und BO nachgewiesen
Bortezomib (Herrera et al. 2014) (Bisher nur als Erstlinientherapie in Kombination mit Kortison berichtet)	C-2	III-1	~ 70 10 % CR (Kombinationseffekt Prednison + Bortezomib)	Polyneuropathie, Hämatoxizität	Insbesondere bei gleichzeitiger cGvHD und Rezidiv beim Multiplen Myelom
Pomalidomid (Curtis et al. 2021)	C-2	III-1	~ 60	Infektion, Fatigue	Kann bei frühem Einsatz nach Transplantation eine kutane Inflammation auslösen
Ixazomib (Pidala et al. 2020)	C-2	III-2	~ 40	Hämatoxizität, gastrointestinale Toxizität	
Tocilizumab (Kattner et al. 2020)	C-3	III-3	~ 40 %	Suppression der akuten Phase Reaktion	Wirksamkeit bei fibrosierender mukokutaner GvHD
Abatacept (Nahas et al. 2018; Wertheimer et al. 2021)	C-3	III-2	~ 40 %	Infektionen, Unverträglichkeit	Wirksamkeit bei mukokutaner und pulmonaler cGvHD
Interleukin-2 (Koreth et al. 2011)	C-3	III-1	~ 50 (nur PR)	Fieber, Arthralgie	Bei sklerodermoider cGvHD
Cyclophosphamid (Fante et al. 2020)	C-3	III-3		Hämatoxizität	Bei vaskulitischer Verlaufsform und/oder Nierenbeteiligung
Belumosudil (Cutler et al. 2021)	C-2	III-1	~ 70 %	Hepatotoxizität	FDA-Zulassung bei SR-cGvHD
Azathioprin	C-3	III-1	n.a.	Hämatoxizität, erhöhtes Infektionsrisiko	Erhöhtes Risiko für Malignome der Mundschleimhaut
Retinoide	C-3	III-2	~ 60 (nur PR)	Hauttoxizität, Hyperlipidämie	Effektiv bei sklerodermoiden Hautbefall
Alemtuzumab	C-4	III-3	n.a.	erhöhtes Infektionsrisiko	Letzte Option bei refraktärer cGvHD

Therapie	Empfehlung ¹	Evidenz ²	Ansprechrate %	Nebenwirkungen bei > 25 % der therapierten Patienten	Kommentare
Etanercept	C-4	III-3	n.a.	erhöhtes Infektionsrisiko	Kann bei Mischbild aus akuter und cGvHD oder GI-Manifestationen der cGvHD eingesetzt werden

¹Empfehlung: B: Sollte generell eingesetzt werden, C-1: Einsatz nach Versagen der Erstlinientherapie gerechtfertigt, C-2: Einsatz ab der Drittlinientherapie gerechtfertigt, C-3: Einsatz nur unter spezifischen Umständen wegen eines ungünstigen Risikoprofil gerechtfertigt, C-4: experimentell, sollte nur innerhalb von Studien und in Einzelfällen eingesetzt werden,

²Evidenz: I: Evidenz von ≥ 1 ordnungsgemäß randomisierten, kontrollierten Studien; II: Evidenz von > 1 gut konzipierten klinischen Studie ohne Randomisierung, aus kohorten- oder fallkontrollierten analytischen Studien (vorzugsweise von > 1 Zentrum) oder aus mehrere Serien, oder einschneidende Ergebnisse aus unkontrollierten Experimenten; III-1: mehrere Fallberichte von retrospektiven Evaluationen oder kleinen klinischen unkontrollierten Studien, III-2: lediglich eine retrospektive unkontrollierte Studie oder retrospektive Evaluation, III-3: ausschließlich Einzelfallberichte (Wolff et al. 2011).

Abkürzungen: BO: Bronchiolitis obliterans, CR: komplette Remission, cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (Chronic Graft-versus-Host Disease), CNI: Calcineurin-Inhibitoren, DGHO: Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency), FDA: US Food and Drug Administration, GI: gastrointestinal, mTOR: Mammalian target of rapamycin, n.a.: nicht angegeben, PR: partielle Remission, NW: Nebenwirkung, SR-cGvHD: Steroid-refraktäre cGvHD (Steroid-refractory cGvHD), TAM: Therapie-assoziierte Mukositis.

Quelle: Wolff et al. 2023

Bisherige Behandlungsmöglichkeiten

Therapeutische Grundprinzipien

Ziel der Behandlung einer cGvHD ist die Verbesserung objektiver Organmanifestationen und Kontrolle subjektiver Symptomatik, ohne unproportionale Arzneimitteltoxizitäten zu verursachen. Langfristig sollte im Idealfall eine immunologische Toleranz zwischen dem Eigen- und Fremdgewebe aufgebaut werden, sodass die Immunsuppression über die Zeit eingestellt werden kann (Flowers und Martin 2015). Der Therapiealgorithmus richtet sich nach den drei Schweregraden der cGvHD und ist jeweils in Erst- und Zweitlinientherapie, bzw. in topische und systemische Therapieoptionen eingeteilt. Abbildung 3-2 stellt einen orientierenden Überblick des Therapiealgorithmus dar.

Während die milde cGvHD (Grad I) vorwiegend mit topischen Kortikosteroiden behandelt wird, werden Grad II und III primär mit systemischen Kortikosteroiden behandelt, die auch bereits in erster Linie kombiniert werden können (beispielsweise mit topischen Therapien oder systemischen Immunsuppressiva, wie Ciclosporin oder Tacrolimus). Wenn ein Progress innerhalb von vier Wochen zu verzeichnen ist bzw. kein Ansprechen nach 8–12 Wochen erkennbar wird, geht die Therapie in die zweite Linie über. Aufgrund ihrer breiten antiinflammatorischen Wirkung bleiben Kortikosteroide weiterhin ein Grundpfeiler der Therapie, deren Dosis aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen aber möglichst niedrig gehalten werden soll (Wolff et al. 2023).

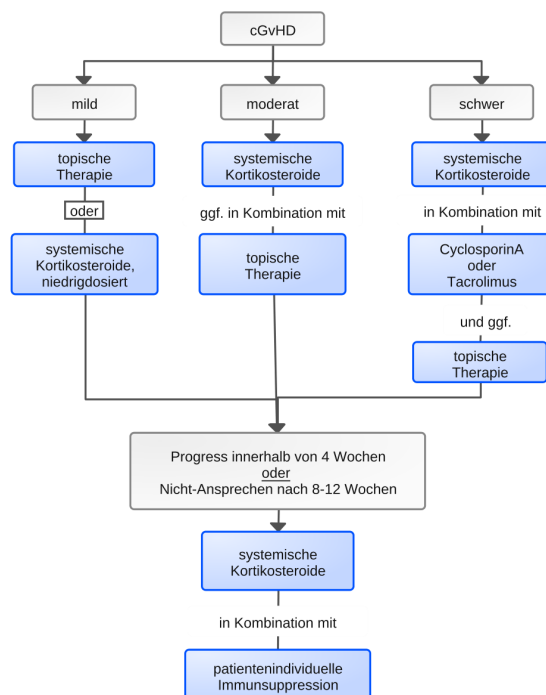
Orientierender Algorithmus zur Therapie der cGvHD

Abbildung 3-2: Orientierender Algorithmus zur Therapie der cGvHD

Abkürzungen: cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (chronic graft-versus-host disease).

Quelle: Wolff et al. 2023

Im Allgemeinen steht eine lange Liste an möglichen Wirkstoffen zur sogenannten Salvage-Therapie zur Verfügung (siehe Tabelle 3-1), deren Auswahl auf Basis der (meist limitierten) Evidenz, dem Nebenwirkungsprofil, Rezidivrisiko und Komorbiditäten getroffen wird. Einige Therapeutika weisen eine gesonderte Effektivität nur in bestimmten Organsystemen auf. Außerdem sind diverse Antiinfektiva zur Bekämpfung der bei starker Immunsuppression üblichen Infektionen fast immer notwendig (Wolff et al. 2023).

Nicht-medikamentöse Therapieoptionen

Eine nicht-medikamentöse Therapieoption ist die ECP. Insbesondere in der cGvHD ist die ECP prinzipiell eine gut etablierte Therapieoption ab der zweiten Linie, größere Reviews der aktuellen Literatur zeigten aber erhebliche Variationen zwischen Studien, vor allem in Bezug auf Ansprechraten (Drexler et al. 2020). Eine multizentrische retrospektive Studie konnte zeigen, dass die Wirkung der ECP in steroid-refraktären cGvHD-Patienten mit der von Ruxolitinib vergleichbar ist (Penack et al. 2024b), während eine prospektive randomisierte Studie in Kombination mit einem CNI ebenfalls eine hohe Ansprechraten zeigen konnte (Wolff et al. 2023).

Die ECP kommt bei der cGvHD insbesondere dann zum Einsatz, wenn diese nicht ausreichend oder nicht nachhaltig auf eine Therapie mit Steroiden anspricht und es sich dadurch um eine steroid-refraktäre cGvHD (Steroid-Refractory cGvHD, SR-cGvHD) handelt (Kansu et al. 2022). Die ECP kann hierbei bereits ab der Zweitlinientherapie zum Einsatz kommen. In dieser

Therapiestufe hat ECP insbesondere bei Patienten mit aktiven Infektionen einen gewissen Stellenwert, da Ruxolitinib in dieser Patientengruppe nachteilig mit einem erhöhtem Zytopenierisiko und einer erhöhten Infektionsanfälligkeit einhergehen kann (Denk et al. 2025; Redondo et al. 2022).

In der Praxis wird ECP, abgesehen von diesem Fall, jedoch häufig dann eingesetzt, wenn ein vorheriger Therapieversuch mit Steroiden und Ruxolitinib unzureichend war und weitere Therapieoptionen erwogen werden. Dieses Vorgehen deckt sich mit dem höheren Empfehlungsgrad von Ruxolitinib gegenüber ECP (Wolff et al. 2023), in dessen Folge Ruxolitinib als Zweitlinientherapie dem Einsatz von ECP häufig vorausgeht. Die ECP erreicht die besten Ansprechraten bei Haut- und Schleimhautmanifestationen, sowie bei Manifestationen an Augen und Leber (Kansu et al. 2022).

Eine Studie, die Transplantationszentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Umsetzung und dem Einfluss der Therapieoptionen in der Zweitlinie und darüber hinaus befragte, bestätigt, dass ECP in der Versorgungsrealität insbesondere als Therapieeskalationsstufe bei Steroid- und Ruxolitinib-Versagen („2nd-line failure“) eingesetzt wird und hierbei besonders bei zunehmender tiefer kutaner Sklerose trotz bereits zuvor erfolgter Therapie mit Kortikosteroiden, CNI und Ruxolitinib bevorzugt als nächste Therapieeskalationsstufe zum Einsatz kommt (Denk et al. 2025). Während in diesem Fall 14/20 befragte Zentren eine Therapie mit ECP erwägen, wird durch 13/20 befragte Zentren in diesem Fall gleichermaßen eine Therapie mit Belumosudil erwogen (Denk et al. 2025). Bei Vorliegen einer Zytopenie kommt es zu einer Verschiebung der Zweitlinienpräferenzen: Während bei Patienten ohne Zytopenie 19 von 20 Zentren Ruxolitinib einsetzen würden, sinkt dieser Anteil bei Vorliegen einer Zytopenie auf 12 von 20 Zentren; für dieses Patientenprofil bevorzugen hingegen 8 von 20 Zentren die ECP (Denk et al. 2025). Bei Patienten mit aktiven Infektionen ist die ECP sogar die bevorzugte Strategie (15/20 Zentren) gegenüber einer Anwendung von Ruxolitinib (5/20), welches in dieser Situation mit einem erhöhtem Zytopenierisiko und infektiösen Komplikationen vergesellschaftet zu sein scheint (Denk et al. 2025).

Die Phototherapie mit UVA- oder UVB-Strahlen ist eine weitere nicht-medikamentöse Therapieoption, in der die Evidenzlage aber stark unzureichend ist, selbst im Vergleich zu anderen (meist off-label) cGvHD-Therapien. Ein paar Studien konnten hierbei positive Ergebnisse vermerken, wobei die Populationszahl oft deutlich zu klein ist, um fundierte Schlüsse ziehen zu können (Kim et al. 2019).

Limitationen der bisherigen Therapieoptionen

Ziel der Therapie ist es, die Immunsuppression nach Entwicklung einer immunologischen Toleranz und dem resultierenden vollständigen Abklingen der cGvHD einstellen zu können. Die nach heutigem Stand verfügbaren Therapieoptionen sollen primär ein Fortschreiten des immunvermittelten Gewebsschadens aufhalten und sind auch hierbei nur eingeschränkt erfolgreich (Flowers und Martin 2015).

Verfügbare Arzneimittel sind außerdem mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, die ihre Gabe oft einschränken können. Kortikosteroide gehen vor allem bei systemischer Langzeit-

Therapie mit klinisch relevanten, starken Nebenwirkungen einher, stellen aber weiterhin das Mittel der ersten Wahl bei cGvHD dar. Die Patienten leiden unter verschiedenen Steroidnebenwirkungen, vor allem aber unter starker Osteoporose mit schmerzhaften Frakturen, hormonellen Störungen, starken Stimmungsschwankungen, Diabetes und Sehschwäche bis hin zur Erblindung durch Glaukome und Katarakte (Shah et al. 2024). Ruxolitinib ist insbesondere mit wiederholten Infektionen und schwerwiegenden Zytopenien verbunden, am häufigsten Anämien, aber auch Leukopenien und Thrombozytopenien (Fan et al. 2022). Immunsuppressive Arzneimittel im Allgemeinen erhöhen nicht nur das Risiko eines Rezidivs, sondern auch das eines neuen sekundären Malignoms und zielen zudem nicht explizit auf die Fibrosierungsprozesse ab (Lee et al. 2018a).

Selbst eine vergleichsweise gut verträgliche Therapieoption wie die ECP bewirkt während ihrer Durchführung oft dennoch eine signifikant eingeschränkte Lebensqualität. Die Durchführung der ECP ist an das wiederholte Anlegen venöser Zugänge gebunden, was bei Patienten mit ausgeprägter kutaner cGvHD häufig erschwert und mit belastenden Schmerzen verbunden sein kann. Außerdem erhöht jede Punktion das Risiko für Verletzungen, thromboembolische Ereignisse und Infektionen (Drexler et al. 2020).

Aufgrund dessen ist der Bedarf nach neuen, wirksameren Wirkstoffen lang anerkannt und in zahlreichen Publikationen beschrieben (Flowers und Martin 2015; Lee 2017; Martin et al. 2017; Vogelsang 2001). Etwa die Hälfte der Patienten leidet an einer steroidrefraktären cGvHD, für die bisher in Europa lediglich Ruxolitinib zugelassen ist. Alle anderen Wirkstoffe werden daher ab der zweiten Therapielinie als Salvage-Therapien fast ausschließlich off-label angewendet. Ab der dritten Therapielinie bestand bisher keine Zulassung (Wolff et al. 2021). Der Mangel an hochwertigen klinischen Studien ist unter anderem auf die kleine und heterogene Patientenpopulation, die variablen klinischen Manifestationen und Komorbiditäten sowie auf den uneinheitlichen Einsatz immunsuppressiver Therapien – insbesondere von Off-Label-Therapien ohne klar etablierten Behandlungsstandard – zurückzuführen. Aufgrund dieses Evidenzmangels wird in diversen Therapieempfehlungen in spätestens zweiter Linie die Teilnahme an laufenden Studien empfohlen (Lee 2017).

Belumosudil adressiert den ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Patienten mit cGvHD

Angesichts der enormen Morbidität und Mortalität bei cGvHD und der daraus resultierenden komplexen, meist unzufriedenstellenden Behandlung, besteht ein erheblicher Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, welche die überschießende Immunreaktion regulieren, Symptome deutlich lindern und die Lebensqualität der Betroffenen wiederherstellen können (Zeiser und Blazar 2017). Belumosudil ist im Gegensatz zu den meisten der bisher genannten Wirkstoffe kein breit wirkendes Immunsuppressivum, sondern ein selektiver Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2 (ROCK2)-Inhibitor mit immunmodulatorischem Wirkprinzip. Während gängige Immunsuppressiva vor allem entzündliche Krankheitsprozesse und deren klinische Manifestationen unspezifisch abmildern, die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse der cGvHD – insbesondere Immundysregulation und Fibrose als wesentliche Treiber der Organmanifestationen – jedoch

nur begrenzt adressieren, greift Belumosudil durch ROCK2-Hemmung gezielt in zentrale pathophysiologische Mechanismen der Erkrankung ein. Der therapeutische Ansatz von Belumosudil ist daher ein grundlegend anderer und trägt damit erheblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der cGvHD bei (Cutler et al. 2021).

Die pharmakologische Wirkung von Belumosudil setzt in der pathophysiologischen Entstehungskaskade der cGvHD an mehreren Stellen gleichzeitig an. Eine Vielzahl der für die cGvHD zuständigen zellulären Prozesse ist vom ROCK2-Signalweg abhängig. Diese zellulären Prozesse können durch die ROCK2-Hemmung von Belumosudil beeinflusst werden. Besonders prominent ist die Fähigkeit des Wirkstoffs, über die ROCK2-Hemmung eine Reduzierung der STAT3-Signale bei gleichzeitiger Förderung von STAT5-Signalen zu bewirken und hierdurch das Gleichgewicht zwischen Th17- und Treg-Zellen gezielt zugunsten regulatorischer T-Zellen wiederherzustellen, wodurch der systemischen Entzündungsreaktion entgegengewirkt und die gestörte Immunhomöostase adressiert wird (Cutler et al. 2021; Zanin-Zhorov und Blazar 2021). Darüber hinaus führt die Regulation proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-17 und IL-21, sowie die Förderung regulatorischer T-Zellen zu einer Hemmung der aberranten Fibroblastenaktivierung und überschießenden Kollagenbildung und damit zu einer deutlichen Reduktion von Vernarbungs- und Fibroseprozessen, was auch in schwer behandelbaren Organmanifestationen, insbesondere an Lunge und Haut, von Bedeutung ist (Cutler et al. 2021; Zanin-Zhorov und Blazar 2021; Zeiser und Blazar 2017). Durch die Gabe von Belumosudil kann außerdem die notwendige Kortikosteroid-Dosis erheblich reduziert, und entsprechende Nebenwirkungen, wie Knochenfrakturen durch Osteoporose, verhindert werden (Shah et al. 2024).

In der ROCKstar Studie wurde bei einer Behandlung mit täglich 200 mg Belumosudil eine beste Ansprechrate bis Woche 24 von 74 % vermerkt, darunter auch mehrfach therapierefraktäre Patienten. Die Dauer des Ansprechens (Duration Of Response, DOR) war langanhaltend mit median 54 Wochen, unabhängig von vorherigen Behandlungen, dem Schweregrad der Erkrankung oder der Anzahl der betroffenen Organe (Cutler et al. 2021). Zudem konnte unter Belumosudil die Behandlung mit Kortikosteroiden reduziert werden, dessen dauerhafte Einnahme mit einem negativen Nebenwirkungsprofil einhergeht. 65 % der Patienten in der ROCKstar Studie reduzierten die Kortikosteroid-Dosis, die mittlere Dosisreduktion betrug dabei 45 %. 21 % der Patienten konnten die Kortikosteroide vollständig absetzen (Cutler et al. 2021). Die Verträglichkeit von Belumosudil zeigte sich ebenfalls vielversprechend, sodass die meisten Patienten die Behandlung lange genug fortsetzen konnten, um eine spürbare Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen. In der Studie wurde die Behandlung von nur 12 % der Patienten wegen möglicher Unverträglichkeit abgebrochen, vor allem die Rate an starken Zytopenien (Grad $\geq$ III) war mit < 4 % ausgesprochen niedrig (Cutler et al. 2021). Basierend auf dieser Studie wurde Belumosudil im Juli 2021 durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) die Zulassung erteilt (FDA 2021), sowie vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) eine Empfehlung der Kategorie 2A für Belumosudil ausgesprochen und insbesondere die gute Ansprechrate und Sicherheit hervorgehoben (Saad et al. 2023).

Eine im Januar 2025 publizierte Studie von deutschen und schweizerischen Transplantationszentren zur Wirksamkeit und Sicherheit von Belumosudil erreichte bei einer stark vorbehandelten Population eine Gesamtansprechrate von 42 %, mit einer subjektiven Ansprechrate von 73 %. Diese Differenz hebt anschaulich hervor, welche Herausforderung die Definition von klinisch bedeutsamer und patientenrelevanter Wirkung in der gegebenen Indikation darstellt. Besonders erwähnenswert ist in dieser Studie die starke Reduktion von begleitender Immunsuppression und Kortikosteroid-Gabe. 14 von 22 Patienten konnten die Kortikosteroid-Dosis reduzieren, dabei betrug die mittlere beste Reduktion 50 %. Zudem konnten 11 von 24 Patienten andere immunsuppressierende Begleittherapie reduzieren. Darüber hinaus weist Belumosudil mit einem Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) in 27 % der Studienpopulation gegenüber anderen Wirkstoffen, wie Ruxolitinib und Ibrutinib mit bis zu 57 % schwerer UEs, ein handhabbares Sicherheitsprofil auf (Heidenreich et al. 2025).

Die aktuellste Publikation in diesem Kontext ist die im August 2025 veröffentlichte ROCKreal-Studie. Auch hier zeigte Belumosudil eine signifikant höhere Wirksamkeit gegenüber der besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) in Bezug auf sowohl Gesamtansprechrate zu Monat 6 (38,7 % gegenüber 26,8 %, was einer relativen Verbesserung von 44,2 % entspricht) als auch das versagensfreie Überleben über ein Jahr (61,2 % unter Belumosudil gegenüber 47,8 % unter BAT). Konsistent mit den zuvor beschriebenen Studienergebnissen zeigte Belumosudil auch in dieser Real-World-Evidence-Studie ein handhabbares Sicherheitsprofil, mit einem deutlich selteneren Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen und Hospitalisierungen gegenüber BAT. Dies untermauert nochmals den relevanten therapeutischen Fortschritt, den Belumosudil für cGvHD-Patienten darstellt. Die wiederholt gezeigte signifikante Wirksamkeit sowie das konsistente Sicherheitsprofil unterstreichen die Eignung von Belumosudil als neue Behandlungsoption, die den bestehenden therapeutischen Bedarf in der cGvHD-Therapie adressiert (Hall et al. 2025).

Zusammenfassend ist Belumosudil ein first-in-class-Wirkstoff, der durch selektive ROCK2-Hemmung die Immunhomöostase wiederherstellt und profibrotische Prozesse wieder unter Kontrolle bringt. Für Patienten, die nach allo-HSCT eine cGvHD entwickeln und für die andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden, ist Belumosudil eine wirksame Therapieoption mit handhabbarem Sicherheitsprofil und anhaltender Wirksamkeit, die klinisch bedeutsame Verbesserungen in Symptomatik und Lebensqualität zeigen konnte.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Publizierte Kennzahlen zur Epidemiologie der cGvHD

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der cGvHD in Deutschland ist insgesamt limitiert. Existierende Publikationen fokussieren auf Patientenzahlen der allo-HSZT und dem Anteil dieser Patienten, die anschließend eine cGvHD entwickeln. Daher handelt es sich bei den verfügbaren Daten um einen primär inzidenten Ansatz. Dessen Ergebnisse werden im Folgenden beschrieben.

Prävalenz der cGvHD

Für die Prävalenz der cGvHD sind keine für Deutschland spezifischen Kennzahlen publiziert.

Inzidenz der cGvHD

Im Jahr 2024 haben laut dem Deutschen Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST) 3.332 Patienten in Deutschland eine erste allo-HSZT erhalten, insgesamt betrug die Zahl aller durchgeführten allo-HSZT 3.566 (DRST 2025).

Die Rate der Patienten, die nach einer allo-HSZT eine cGvHD entwickeln ist gemäß einer Modellierung von Carpenter et al. (Carpenter et al. 2024) stetig rückläufig. Die Studie analysierte retrospektiv 3.066 Patienten, die zwischen 2005 und 2019 eine allo-HSZT erhielten, und untersuchte den zeitlichen Trend der cGvHD mit systematischer Immunsuppression. Die 2-Jahres-Wahrscheinlichkeit für cGvHD sank von 45-52 % im Zeitraum 2005–2007 auf etwa 40 % in den Jahren 2008–2012 und weiter auf rund 26 % bis 2017. Pro 5-Jahres-Zunahme des Transplantationsdatums war eine Risikoreduktion von 27 % (HR 0,73; 95 %-KI [0,68; 0,78]; $p < 0,0001$) beziehungsweise von 19 % (HR 0,81; 95 %-KI [0,75; 0,87]; $p < 0,0001$) im für demographische und transplantationsbezogene Eigenschaften adjustierten Modell zu beobachten (Carpenter et al. 2024). Aufgrund dieses deutlichen stetigen Rückgangs des Risikos eine cGvHD zu entwickeln, sind alle verfügbaren Publikationen zur Inzidenz der cGvHD entsprechend ihres Erhebungszeitraums einzuordnen. Für ältere Publikationen kann von einer Überschätzung der heutigen cGvHD-Inzidenz ausgegangen werden. Um eine möglichst realistische Schätzung zu erzielen, sollten die jüngsten verfügbaren Datenquellen herangezogen werden.

Die jüngsten verfügbaren Daten im Zusammenhang mit der deutschen Versorgung bilden die Ergebnisse von Langer et al. (Langer et al. 2024). Es handelt sich um eine retrospektive multizentrische Analyse, in die 317 Patienten eingeschlossen wurden, die 2017 eine erste allo-HSZT erhielten. Beteiligt waren sechs Transplantationszentren in Europa, darunter drei deutsche Zentren (Universitätsklinikum Regensburg, Universitätsklinikum Dresden und Universitätsmedizin Mannheim), aus denen 183 von 317 Patienten (ca. 58 %) stammten. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren mit cGvHD nach allo-HSZT betrug 40,5 %.

Eine multizentrische, retrospektive Registeranalyse auf Basis von Daten der EBMT wertete 102.275 erwachsene Patienten nach allo-HSZT in drei Zeiträumen (1990–1999, 2000–2009 und 2010–2019) aus. Die Inzidenz der cGvHD 48 Monate nach allo-HSZT betrug im Zeitraum 1990–1999 37,3 %, stieg zwischen 2000 und 2009 auf 44,9 % an und lag zwischen 2010 und 2019 bei 39,1 % (Pulanic et al. 2025). Die Analyse der zeitlichen Entwicklung relevanter Risikofaktoren über die drei Jahrzehnte hinweg zeigte deutliche Veränderungen, die maßgeblich zur beobachteten Inzidenzentwicklung der cGvHD beigetragen haben dürften. So wurde unter anderem ein ausgeprägter Wechsel der Stammzellquelle von Knochenmark hin zu peripheren Blutstammzellen, ein Anstieg des medianen Patientenalters, eine zunehmende Inanspruchnahme von Fremdspendersuchen sowie eine Zunahme von Konditionierungsregimen mit reduzierter Intensität beobachtet. Diese Faktoren gelten als bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGvHD. Gleichzeitig zeigten sich Entwicklungen bei weiteren Einflussfaktoren, die mit einem reduzierten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Hierzu zählen insbesondere der zunehmende Einsatz von Antithymozytenglobulin oder Alemtuzumab als präventive Maßnahme, der Rückgang des Anteils weiblicher Knochenmarkspender sowie eine abnehmende Inzidenz der aGvHD. Das Zusammenspiel dieser gegenläufigen Entwicklungen kann den initialen Anstieg und den nachfolgenden Rückgang der cGvHD-Inzidenz plausibel erklären und verdeutlicht die Komplexität der Interpretation von Inzidenzdaten (Pulanic et al. 2025). Die zuletzt berichtete cGvHD-Inzidenz von 39,1 % (Pulanic et al. 2025) bestätigt die für den deutschen Versorgungskontext relevante jüngste Inzidenzschätzung von 40,5 % nach Langer et al. (Langer et al. 2024). Die Autoren der EBMT argumentieren in den Limitationen ihrer Studie für eine Überschätzung der Inzidenz um 5–10 % aufgrund möglicher Fehlklassifikation zwischen aGvHD und cGvHD (Pulanic et al. 2025). Zudem zeigt sich für den Zeitraum von 2000–2009 bis 2010–2019 konsistent mit den Ergebnissen von Carpenter et al. (Carpenter et al. 2024) ein Rückgang der cGvHD-Inzidenz (Pulanic et al. 2025), wenngleich dieser aufgrund der längeren betrachteten Zeitintervalle weniger granular abbildbar ist.

Scheid et al. (Scheid et al. 2022) berichten in ihrer Studie einen Anteil von 55,6 % Patienten mit cGvHD aus der ausgewerteten Population innerhalb von 3 Jahren nach allo-HSZT. Aufgrund des länger zurückliegenden Erhebungszeitraums, beobachtet wurden Patienten mit allo-HSZT in 2014 und 2015, und möglichem Verzerrungspotential in der Operationalisierung von cGvHD unterliegen diese Daten jedoch einer größeren Unsicherheit als die Ergebnisse von Langer et al. (Langer et al. 2024).

Fazit zu publizierten Kennzahlen zur Epidemiologie der cGvHD

Die publizierte Evidenz zur Prävalenz und Inzidenz der cGvHD in Deutschland ist insgesamt begrenzt. Für die Prävalenz stehen keine verwendbaren Daten zur Verfügung. Die belastbarsten Inzidenzdaten der cGvHD entstammen einer Studie der EBMT sowie der Studie Langer et al. (Langer et al. 2024), welche den Anteil der Patienten, die nach allo-HSZT eine cGvHD entwickeln auf 39,1 % bzw. 40,5 % der Patienten schätzen. Unter Anwendung dieser Spanne auf die Anzahl der allo-HSZT im Jahr 2024 in Deutschland ergibt sich eine Inzidenzspanne von 1.394-1.444 Patienten in Deutschland.

Aufgrund der fehlenden Evidenz zur Prävalenz der cGvHD in Deutschland und der beschränkten Evidenz zur Inzidenz der cGvHD, die aufgrund des beschriebenen stetigen Rückgangs der cGvHD-Rate Unsicherheit unterliegt, wurde eine zusätzliche Analyse von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchgeführt. Die Methodik und Ergebnisse dieser Analyse werden im Folgenden dargestellt.

Analyse von GKV-Routinedaten***Datenbasis***

Zur Ableitung versorgungsepidemiologischer Daten zur Inzidenz und Prävalenz der cGvHD in Deutschland wurde eine eigenständige Analyse von GKV-Routinedaten durchgeführt. Hierfür wurden anonymisierte Daten aus der Forschungsdatenbank der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ ServicePlus AG) für den Zeitraum von 2010 bis 2023 herangezogen. Die Datenbank umfasst etwa 6,3 Millionen anonymisierte Versicherte und ist in Bezug auf Alter und Geschlecht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung. Durch die longitudinale Struktur der Daten ist zudem eine mehrjährige Nachverfolgung der Versicherten möglich (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2026).

Methodik zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der cGvHD

Die Prävalenz der cGvHD wurde anhand von Daten von Patienten ermittelt, die mindestens 12 Jahre alt und vollversichert waren. Für die Inzidenzschätzung wurde ausschließlich die sogenannte „At-risk-Population“ berücksichtigt. Hierzu wurde eine einjährige Wash-out-Phase (365 Tage) definiert, innerhalb derer keine cGvHD-Diagnose dokumentiert sein durfte. Patienten mit einer cGvHD-Diagnose während dieser Wash-out-Phase wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Zur Identifikation der Diagnose chronische cGvHD wurden Codes der deutschen Fassung der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision (International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification, ICD-10-GM) herangezogen. Die Codes T86.05, T86.06 und T86.07 kodieren eine milde, moderate beziehungsweise schwere cGvHD und wurden zur Abgrenzung gegenüber der aGvHD (ICD-10-GM T86.01, T86.02) sowie gegenüber der unspezifischen Kodierung T86.09 („GvHD, nicht näher bezeichnet“) verwendet.

Eine gesicherte cGvHD-Diagnose auf Basis der Codes T86.05–T86.07 wurde wie folgt operationalisiert:

- Hauptdiagnose oder Nebendiagnose¹ (T86.05, T86.06, T86.07) im stationären Setting
 ODER
- gesicherte Diagnose im ambulanten Setting, die innerhalb von 3 Folgequartalen durch eine 2. gesicherte ambulante oder eine stationäre Diagnose bestätigt wird (Mindestens 2 Quartale [M2Q]-Kriterium).

Zur Identifikation von cGvHD-Patienten wurde aufgrund des chronischen Krankheitsverlaufs das M2Q-Kriterium herangezogen. Dieses erfordert eine gesicherte ambulante Diagnose mit Bestätigung durch eine zweite ambulante oder stationäre Diagnose innerhalb der nachfolgenden drei Quartale. Eine stationäre Hauptdiagnose wurde als valide angesehen und ohne weitere Bestätigung akzeptiert.

Die detaillierte Operationalisierung der Studienpopulationen sowie der Diagnose ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Operationalisierung der Studienpopulationen und Diagnose

Studien-population	Referenzpunkt	Beobachtungs-zeitraum	Ein- und Ausschlusskriterien	Wash-out-Phase	Diagnose
Prävalenz-schätzung: <i>Gesamt-population</i>	1. Januar bis 31. Dezember eines Kalender-jahres	2022	Einschluss: • ≥ 12 Jahre • Vollversicherte	Keine	ICD-10-GM Codierung: T86.05, T86.06, T86.07 <i>Operationalisierung nach M2Q-Kriterium</i>
Inzidenz-schätzung: <i>Population unter Risiko</i>	1. Januar bis 31. Dezember eines Kalender-jahres	2022	Einschluss: • ≥ 12 Jahre • Vollversicherte Ausschluss: • Vorherige cGvHD-Diagnose in Wash-out-Phase	365 Tage vor cGvHD-Diagnose	ICD-10-GM Codierung: T86.05, T86.06, T86.07 <i>Operationalisierung nach M2Q-Kriterium</i>
Abkürzungen: cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (Chronic Graft-versus-Host Disease), ICD-10-GM: International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification; M2Q: Mindestens 2 Quartale. Quelle: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2026					

Die absoluten Häufigkeiten inzidenter und prävalenter Fälle für das Jahr 2022 wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie auf das GKV-Versichertenkollektiv extrapoliert. Die

¹ Da die onkologische Grunderkrankung, die der allo-HSZT vorausgeht, häufig die codierte Hauptdiagnose bleibt, wurden in dieser Analyse Nebendiagnosen der cGvHD wie Hauptdiagnosen betrachtet.

Extrapolation erfolgte alters- und geschlechtsstandardisiert. Das Alter wurde zum Zeitpunkt des Kohorteneintritts bestimmt. Aufgrund der in der GWQ-Datenbank verwendeten Fünfjahres-Geburtsintervalle erfolgte die Alterszuordnung unter Annahme einer gleichmäßigen Verteilung innerhalb des jeweiligen Intervalls.

Zur Hochrechnung wurden die in der GWQ-Datenbank ermittelten alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz- und Prävalenzraten einschließlich ihrer Konfidenzintervalle mittels direkter Standardisierung auf eine Referenzpopulation übertragen. Hierzu wurden die jeweiligen Raten je Alters- und Geschlechtsstratum mit der entsprechenden Standardbevölkerung multipliziert. Die Anwendung der unteren und oberen Konfidenzintervallgrenzen der standardisierten Raten auf die Gesamtgröße der Standardpopulation diente der Ableitung eines erwarteten unteren und oberen Wertebereichs der Fallzahlen in der deutschen Bevölkerung bzw. der GKV-Population. Die Berechnungen erfolgten unter Verwendung der Funktion `ageadjust.direct()` aus dem R-Paket `epitools`.

Die Hochrechnung auf Bevölkerungsebene basiert auf den amtlichen Bevölkerungsstatistiken des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2024, welche die neuesten verfügbaren Daten darstellen. Die Extrapolation auf die GKV-Ebene erfolgte unter Verwendung der alters- und geschlechtsspezifischen Versichertenstatistiken des Risikostrukturausgleichs (Stand 13.01.2025), die vom Bundesamt für Soziale Sicherung veröffentlicht werden (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2026).

Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz der cGvHD bei Erwachsenen für das Jahr 2022 auf Basis der Kassendatenanalyse

	Anzahl Personenjahre in Datenbank (vollversichert, ≥12 Jahren)	Diagnose T86.05, T86.06 oder T86.07	Hochrechnung Deutschland Gesamtbevölkerung	Hochrechnung Anteil der GKV-Versicherten
Prävalenz	4.527.477,61	82	1.019–1.603	887–1.398
Inzidenz	4.077.727,36	38	463–908	404–797
Abkürzungen: GKV.				
Quelle: Auswertung anhand der Datenbank der GWQ ServicePlus AG Database				

Für die Prävalenzschätzung erfüllten 82 der gesamten Population in der GWQ ServicePlus AG Database die beschriebenen Kriterien zur Identifikation einer cGvHD. Eine Hochrechnung dieser Zahl auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergab eine geschätzte Prävalenzrate (PR) pro 100.000 Einwohner von 1,80 und eine Prävalenzspanne von 1.019-1.603 Fällen pro Jahr. Übertragen auf die Population der GKV-Versicherten ergibt sich eine Prävalenzspanne von 887-1.398 Fällen pro Jahr.

Für die Inzidenzschätzung erfüllten 38 der unter Risiko stehenden Patienten in der GWQ ServicePlus AG Database die beschriebenen Kriterien zur Identifikation einer cGvHD. Eine Hochrechnung dieser Zahl auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergab eine geschätzte

Inzidenzrate (IR) pro 100.000 Einwohner von 0,92 und eine Inzidenzspanne von 463-908 Fällen pro Jahr. Übertragen auf die Population der GKV-Versicherten ergibt sich eine Inzidenzspanne von 404-797 Fällen pro Jahr.

Angaben zur Unsicherheit der Schätzungen zu Prävalenz und Inzidenz

Laut dem Bericht der DRST (DRST 2025) erhielten in den Jahren 2021 und 2022 in Deutschland durchschnittlich rund 3.332 Patientinnen und Patienten pro Jahr eine allo-HSZT. Setzt man diese Zahlen ins Verhältnis zu der in der Kassendatenanalyse ermittelten Inzidenz von 463 bis 908 cGvHD-Fällen in der deutschen Gesamtbevölkerung, ergibt sich für die entsprechenden Jahre ein Anteil von etwa 13,9 % bis 27,3 % der Patienten, die nach einer allo-HSZT eine cGvHD entwickelten.

Dieser Anteil liegt zwar unter den in der publizierten Evidenz berichteten Schätzungen. Berücksichtigt man jedoch das beschriebene rückläufige cGvHD-Risiko von etwa 19 % pro Fünfjahreszeitraum (Carpenter et al. 2024), ergeben sich insbesondere im oberen Bereich vergleichbare Werte. Bei Bezugnahme auf die Studienergebnisse von Langer et al. (Langer et al. 2024) und entsprechender Adjustierung der berichteten Anteile für den Zeitraum von 2017 bis 2022 unter Annahme der beschriebenen Risikoreduktion (Carpenter et al. 2024) resultiert ein theoretischer Anteil von 32,8 %.

Dieser Anteilsbereich steht zudem im Einklang mit einer Expertenschätzung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DAG-HSZT e. V.), die den aktuellen Versorgungsanteil von Patienten mit cGvHD nach allo-HSZT auf rund 30 % beziffert (G-BA 2025).

Eine mögliche Limitation der Kassendatenanalyse, die die niedrigere Schätzung der cGvHD-Inzidenz zumindest teilweise erklären könnte, liegt in der Unsicherheit hinsichtlich der vollständigen und korrekten Kodierung aller cGvHD-Fälle. Da alle Analysen auf dokumentierten Diagnosen beruhen und deshalb Dokumentationsfehler nicht ausgeschlossen werden können, unterliegen die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz gewissen Unsicherheiten. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass eine potenzielle Dunkelziffer an cGvHD-Erkrankungen besteht, bei denen zwar behandlungsrelevante Hinweise auf eine cGvHD vorliegen, die jedoch nicht explizit als solche kodiert wurden und daher lediglich als vermutete Fälle gelten können (Scheid et al. 2022). Hinzu kommt, dass sich die klinische Symptomatik der akuten und der cGvHD teilweise überschneidet und sich eine cGvHD zudem aus einer aGvHD entwickeln kann. Diese diagnostische Übergangsphase kann dazu führen, dass cGvHD-Fälle in den Routinedaten nicht oder erst verzögert spezifisch als cGvHD kodiert werden. Darüber hinaus wurden Patienten mit der unspezifischen Kodierung T86.09 („GvHD, nicht näher bezeichnet“) nicht in die Analyse eingeschlossen. Dass sich unter dieser Kodierung ebenfalls Patienten mit einer cGvHD befinden könnten, ist nicht auszuschließen. Eine leichte Unterschätzung der tatsächlichen Inzidenz der cGvHD in der vorliegenden Kassendatenanalyse kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Gesamtfazit zur Prävalenz und Inzidenz der cGvHD in Deutschland

Auf Grundlage der durchgeführten Analyse von GKV-Routinedaten wurde eine Prävalenz von 887 bis 1.398 cGvHD-Patienten in der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung ermittelt. Da in der Literatur keine belastbaren, evidenzbasierten Prävalenzschätzungen zur cGvHD in Deutschland identifiziert werden konnten, stellt die vorliegende Kassendatenanalyse, trotz potenzieller Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Diagnosekodierung, derzeit die geeignetste verfügbare Datenquelle zur Abschätzung der Krankheitslast dar.

Die ermittelte Prävalenzspanne von 887 bis 1.398 cGvHD-Patienten in der GKV verdeutlicht zudem, dass neben den jährlich inzidenten Fällen eine relevante Anzahl von Patienten existiert, die bereits seit mehreren Jahren an einer cGvHD erkrankt sind. Dies unterstreicht den chronischen Charakter der Erkrankung und die damit verbundene längerfristige Versorgungslast.

Die auf Basis der GKV-Routinedaten durchgeführte Inzidenzanalyse weist für Deutschland eine Spannbreite von 463 bis 908 neu diagnostizierten cGvHD-Fällen pro Jahr aus, entsprechend einem Anteil von 13,9 % bis 27,3 % der Patienten nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Die untere Spanne dieser Schätzung ist dabei vor dem Hintergrund mehrerer methodischer und krankheitsspezifischer Limitationen der Kassendatenanalyse als potenziell konservativ einzuordnen. Insbesondere Unsicherheiten in der Diagnosekodierung, eine mögliche Untererfassung von cGvHD-Fällen aufgrund überlappender Symptomatik mit der aGvHD sowie die Nichtberücksichtigung unspezifischer Kodierungen (z. B. T86.09 „GvHD, nicht näher bezeichnet“) sprechen dafür, dass nicht alle inzidenten cGvHD-Fälle in den Kassendaten eindeutig identifiziert werden konnten. Darüber hinaus kann die Verzögerung zwischen klinischer Manifestation und spezifischer Kodierung einer cGvHD zu einer Unterschätzung der Inzidenz beitragen.

Insgesamt stellen die Ergebnisse der Kassendatenanalyse trotz der möglichen leichten Unterschätzung der unteren Spanne eine belastbare Abschätzung der Inzidenz der cGvHD in Deutschland dar. Unter Einbezug externer Evidenz, insbesondere der in der Literatur beschriebenen zeitlichen Abnahme des cGvHD-Risikos sowie der Adjustierung älterer Studienergebnisse auf den aktuellen Versorgungszeitraum, ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Kassendatenanalyse (Carpenter et al. 2024; Langer et al. 2024). Auch der Abgleich mit Expertenschätzungen aus der deutschen Transplantationslandschaft, die den Anteil der Patienten mit cGvHD nach allo-HSZT derzeit bei etwa 30 % verorten, stützt diese Einordnung (G-BA 2025).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz und Inzidenz der cGvHD

Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt einer allo-HSZT ist in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen und erhöhte sich von 37,6 Jahren im Zeitraum 1990–1999 auf 53,4 Jahre im Zeitraum 2010–2019 (Pulanic et al. 2025). Vor diesem Hintergrund liegt auch das in der Literatur berichtete mediane Alter von Patienten mit cGvHD mit 51,3 Jahren in einem vergleichbaren Altersbereich (Langer et al. 2024).

Die vorliegende Kassendatenanalyse bestätigt diese Altersverteilung und zeigt die höchste geschätzte Inzidenzrate der cGvHD in der deutschen Gesamtbevölkerung in den Altersgruppen

60–69 Jahre (IR: 1,82) und 70–79 Jahre (IR: 1,80). In den Altersgruppen 18–39 Jahre (IR: 0,56) und 40–59 Jahren (IR: 0,86) lag die geschätzte Inzidenz in der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2022 bei weniger als 1 Fall pro 100.000 Einwohner. Auch die geschätzte Prävalenzrate der cGvHD in der deutschen Gesamtbevölkerung erreicht ihren Höchstwert in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen (PR: 4,51). Es folgen die Altersgruppen der 70–79-Jährigen (PR: 2,75) und der 40–59-Jährigen (PR: 1,56). Unter den jüngeren Erwachsenen zwischen 18–39 Jahren war die Prävalenzrate unter den auswertbaren Altersgruppen am geringsten (PR: 0,93). Die Altersgruppen unter 18 Jahren sowie über 80 Jahren konnten aufgrund geringer Patientenzahlen (<5) in der Kassendatenanalyse nicht ausgewertet werden. Entsprechend berichten auch Literaturdaten über eine insgesamt geringere Inzidenz der cGvHD bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen, was unter anderem auf altersabhängige Unterschiede in den angewandten Transplantationsstrategien zurückgeführt wird. Entsprechende Auswertungen zeigen zudem einen Rückgang des 2-Jahreserkrankungsrisiko nach allo-HSZT bei pädiatrischen Patienten, sodass das 2-Jahreserkrankungsrisiko seit 2013 unter 10 % liegt (Carpenter et al. 2024).

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Verteilung der cGvHD zeigt sich sowohl in der Literatur als auch in der vorliegenden Kassendatenanalyse eine höhere Inzidenz bei männlichen Patienten. Die Kassendatenanalyse ergab eine geschätzte IR für die deutsche Gesamtbevölkerung von 1,24 für Männer und 0,62 für Frauen. Auch die geschätzte Prävalenzrate unterschied sich zwischen Männern (PR: 2,39) und Frauen (PR: 1,24), mit einer höheren Prävalenz bei den Männern. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen der Auswertung des EBMT-Registers, in dem über einen Zeitraum von 30 Jahren mehr als 100.000 Empfänger einer allo-HSZT analysiert wurden. Dort überwog der Anteil männlicher Patienten mit GvHD über den gesamten Beobachtungszeitraum mit 58,8 % gegenüber 41,2 % weiblichen Patienten (Pulanic et al. 2025).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Belumosudil (Rezurock®)	324–689	279-597
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

Belumosudil wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit cGvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden (Sanofi 2026).

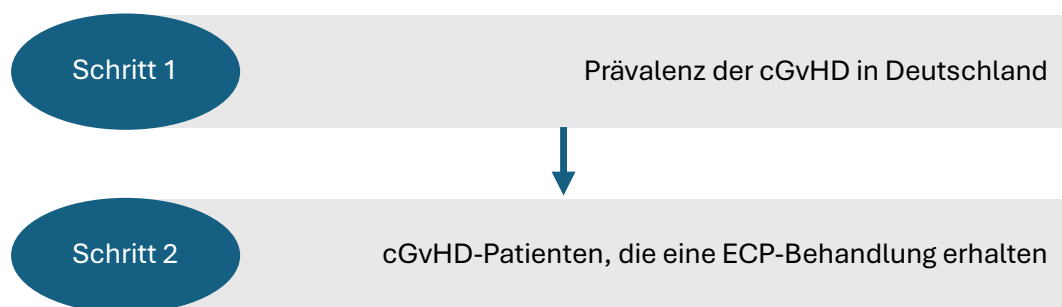


Abbildung 3-3: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Belumosudil

cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (chronic graft-versus-host disease), ECP: Extrakorporale Photopherese, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Quelle: Eigene Darstellung

Schritt 1: Patienten mit cGvHD

Aufgrund der Indikation von Belumosudil, die den Einsatz bei Patienten mit cGvHD vorsieht, wenn andere Therapieoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen zeigen, nicht geeignet sind oder bereits ausgeschöpft wurden, umfasst die Zielpopulation von Belumosudil vorwiegend Patienten, die bereits über einen längeren Zeitraum an einer cGvHD erkrankt sind. Vor diesem Hintergrund werden zur Bestimmung der Zielpopulation Prävalenzdaten der cGvHD in Deutschland herangezogen. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, stehen in der wissenschaftlichen Literatur derzeit keine belastbaren Prävalenzschätzungen zur cGvHD in Deutschland zur Verfügung. Daher basieren die Berechnungen der Zielpopulation auf den Ergebnissen der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Kassendatenanalyse. Diese weist für die Bevölkerung in Deutschland eine Prävalenzspanne von 1.019–1.603 Patienten aus. Die Hochrechnung auf die Anzahl der Patienten in der GKV ergibt eine Spanne von 887–1.398 Patienten (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2026).

Schritt 2: Berechnung von cGvHD Patienten, für die andere Therapieoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen zeigen, nicht geeignet sind oder bereits ausgeschöpft wurden

Für Patienten mit cGvHD stehen insgesamt nur begrenzte therapeutische Optionen zur Verfügung. In der Erstlinientherapie kommen je nach Schweregrad der Erkrankung topische Therapien oder systemische Kortikosteroide, gegebenenfalls in Kombination mit CNI, zum Einsatz (Wolff et al. 2023). Bei Progress einer steroidrefraktären, steroidabhängigen oder steroidintoleranten cGvHD stellt Ruxolitinib derzeit die einzige in Europa zugelassene medikamentöse Therapieoption dar und ist daher in der Regel die bevorzugte Wahl in der Zweitlinientherapie (Denk et al. 2025; Wolff et al. 2023).

Darüber hinaus standen bislang ausschließlich Off-Label-Therapien oder experimentelle Behandlungsansätze im Rahmen klinischer Studien zur Verfügung (Wolff et al. 2023). Das angestrebte Anwendungsgebiet von Belumosudil umfasst demnach Patienten, für die systemische Kortikosteroide, CNI und Ruxolitinib nicht oder nicht mehr in Betracht kommen. In dieser Therapiesituation stellte die ECP bisher die bestetablierte, zusätzliche Behandlungsoption dar. Sie wird in Leitlinien empfohlen und kann eingesetzt werden, wenn medikamentöse Therapieoptionen aufgrund von Kontraindikationen, unerwünschten Wirkungen oder mangelnder Verträglichkeit nicht oder nicht mehr anwendbar sind oder allein keinen ausreichenden therapeutischen Effekt erzielen (DKG 2022; Wolff et al. 2023).

In der klinischen Praxis zeigt sich, dass die ECP insbesondere ab der zweiten Therapielinie bei Patienten mit steroid-refraktärer cGvHD Anwendung findet, für die Ruxolitinib aufgrund eines erhöhten Risikos für Zytopenien oder Infektionen nicht in Betracht kommt (Denk et al. 2025). Daneben wird die ECP häufig bei unzureichendem Ansprechen auf steroidbasierte Therapien und Ruxolitinib eingesetzt. Dies betrifft insbesondere Fälle einer progredienten tiefen kutanen Sklerose trotz vorangegangener Behandlung mit Kortikosteroiden, CNI und Ruxolitinib. In dieser Therapiesituation erwägen 14 von 20 befragten Zentren eine Behandlung mit ECP, während 13 von 20 Zentren gleichermaßen den Einsatz von Belumosudil in Betracht ziehen, was das vergleichbare Einsatzspektrum beider Therapieoptionen unterstreicht (Denk et al. 2025).

Wenn vorgelagerte Therapieoptionen (Kortikosteroide, CNI und Ruxolitinib) nicht infrage kommen oder ausgeschöpft wurden, kann das Anwendungsgebiet der ECP bei cGvHD als die bestgeeignete Näherung für das Anwendungsgebiet von Belumosudil betrachtet werden.

Vor diesem Hintergrund können Versorgungsdaten zur Anwendung der ECP genutzt werden, um Rückschlüsse auf die Zielpopulation zu ziehen. Zur Ermittlung der cGvHD-Patienten, die eine Behandlung mit ECP erhalten, wurde dies in der durchgeführten Kassendatenanalyse zur Prävalenz und Inzidenz der cGvHD in Deutschland analysiert. Von den 82 prävalenten Fällen in der Kassendatenanalyse erhielten 31 eine ECP. Dies entspricht einem Anteil von 38 %.

Diese ermittelte Fallzahl wurde analog zur in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen alters- und geschlechtsstandardisierten Extrapolation der Inzidenz und Prävalenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Population hochgerechnet. Die alters- und geschlechtsspezifischen Raten der ECP-Behandlung wurden einschließlich ihrer Konfidenzintervalle unter Verwendung direkter Standardisierung auf die Referenzpopulation übertragen. Die Hochrechnung ergab eine Spanne von 324–689 Patienten in Deutschland und 279–597 in der GKV, die eine Behandlung mit ECP erhalten und damit als geeignete Näherung der Zielpopulation von Belumosudil betrachtet werden können (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2026).

Gesamtfazit zur Herleitung der Zielpopulation

Die Berechnung der Zielpopulation für Belumosudil erfolgte in 2 Schritten. Im 1. Schritt wurde die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Prävalenz der cGvHD in Deutschland herangezogen, welche im Rahmen der Analyse von GKV-Routinedaten berechnet wurde (GKV: 887–1.398 Patienten; Gesamtbevölkerung: 1.019–1.603 Patienten). Im 2. Schritt wurden die cGvHD-Patienten, die mit ECP behandelt werden, als Näherung für das Anwendungsgebiet von Belumosudil herangezogen (Gesamtbevölkerung: 324–689, GKV: 279–597), da ECP häufig im fortgeschrittenen Stadium der cGvHD eingesetzt wird, wenn medikamentöse Behandlungen nicht mehr oder nicht mehr allein wirksam sind (DKG 2022; Wolff et al. 2023).

Angaben zur Unsicherheit zur Herleitung der Zielpopulation

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, sind die auf GKV-Routinedaten basierenden Prävalenzschätzungen, die im ersten Herleitungsschritt verwendet wurden, mit methodischen Unsicherheiten behaftet. Sämtliche Analysen beruhen auf kodierten Diagnosen, sodass Dokumentations- oder Kodierfehler nicht vollständig ausgeschlossen werden können. Darüber hinaus kann aufgrund der klinischen Überlappung beziehungsweise des fließenden Übergangs zwischen aGvHD und cGvHD nicht ausgeschlossen werden, dass eine neu auftretende cGvHD-Diagnose zum Zeitpunkt der Datenauswertung noch nicht oder nicht eindeutig dokumentiert war. Zudem kann der bewusste Verzicht auf die Berücksichtigung unspezifischer Kodierungen zu einer leichten Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz beitragen. Ungeachtet dieser Limitationen stellt die Analyse von Kassendaten der gesetzlichen Krankenversicherung die beste verfügbare Datenquelle für eine populationsbezogene Prävalenzabschätzung im deutschen Versorgungskontext dar.

Darüber hinaus ergeben sich methodische Unsicherheiten im zweiten Herleitungsschritt. Die Behandlung mit ECP ist nicht ausschließlich auf Patienten beschränkt, bei denen alle anderen zugelassenen Therapieoptionen versagt haben oder nicht geeignet sind, sondern wird in der klinischen Praxis patientenindividuell eingesetzt. Entsprechend kann ECP auch situativ in Kombination mit medikamentösen Erst- oder Zweitlinientherapien Anwendung finden. Der überwiegende Einsatz von ECP erfolgt jedoch bei Patienten, für die alternative Behandlungsoptionen nicht geeignet oder ausgeschöpft sind (Denk et al. 2025; DKG 2022; Wolff et al. 2023). Vor diesem Hintergrund stellt die Nutzung von ECP als Surrogat eine geeignete und praxisnahe Näherung zur Abbildung des Anwendungsgebietes von Belumosudil dar. Gleichwohl ist zu berücksichtigen, dass die Ableitung der Zielpopulation auf Basis der ECP-Anwendung potenziell mit einer leichten Überschätzung der tatsächlichen Zielpopulation verbunden sein kann.

Einordnung der Zielpopulation

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Belumosudil, die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden, ergibt sich anhand der beschriebenen Herleitung eine GKV-Zielpopulation von 279–597 Patienten. Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vor, weshalb keine Einordnung der hergeleiteten Patientenzahlen vorgenommen werden kann. Trotz der beschriebenen Limitationen wird davon ausgegangen, dass die Herleitung der Zielpopulation einer adäquaten Vorgehensweise entspricht und eine in der Größenordnung plausible Zielpopulation ergibt.

Die verwendeten Kassendaten beziehen sich auf das Jahr 2022 und wurden auf die Gesamtbevölkerung sowie die GKV-Population extrapoliert. Mögliche Veränderungen der Prävalenz seitdem können auf Basis der in der Literatur verfügbaren Evidenz nicht belastbar abgeschätzt werden. Die Hochrechnung der Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung und die GKV-Population des Jahres 2026 führt lediglich zu marginalen Abweichungen, sodass die Daten aus dem Jahr 2022, die keiner zusätzlichen Unsicherheit durch Hochrechnungen unterliegen, als Referenz für die Zielpopulation herangezogen werden. Die Hochrechnung für das Jahr 2026 sowie für die folgenden fünf Jahre ist nachstehend detailliert dargestellt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Entwicklung der Prävalenz liegen derzeit keine belastbaren Daten vor, auf deren Basis ein verlässlicher Trend abgeleitet werden könnte. Die vorliegende Kassendatenanalyse umfasst lediglich einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren, der für die Beurteilung langfristiger Entwicklungen der Prävalenz nicht ausreichend ist. Zwar wird in der Literatur insgesamt von einer sinkenden Inzidenz der cGvHD ausgegangen, unter anderem infolge verbesserter

Prophylaxestrategien, jedoch variiert das berichtete Ausmaß dieses Rückgangs zwischen den verfügbaren Quellen und lässt sich daher nicht konsistent quantifizieren (Carpenter et al. 2024; Pulanic et al. 2025). Darüber hinaus ist unklar, in welchem Umfang eine potenziell sinkende Inzidenz die Prävalenz beeinflusst, da diese neben der Neuerkrankungsrate maßgeblich von der Krankheitsdauer, der Mortalität sowie weiteren versorgungsrelevanten Faktoren abhängt.

Gleichzeitig ist eine leichte Zunahme der Anzahl allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantationen zu beobachten, was die zukünftige Inzidenzentwicklung zusätzlich beeinflussen kann (DRST 2025). Vor dem Hintergrund dieser gegenläufigen Effekte sowie der insgesamt heterogenen und limitierten Datenlage ist eine valide Schätzung der Prävalenzentwicklung derzeit nicht möglich. Aus diesem Grund wird auf eine Fortschreibung der Prävalenz verzichtet; stattdessen erfolgt ausschließlich eine Fortschreibung der Bevölkerungsentwicklung sowie des Anteils der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung. Die Ergebnisse sind der Tabelle 3-5 zu entnehmen.

Die Daten zur Gesamtbevölkerung wurden bis einschließlich 2024, dem zuletzt verfügbaren Berichtsjahr, der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes entnommen (Destatis 2026a). Ab dem Jahr 2025 wurde auf die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen. Hierbei wurde die Fortschreibungsmethode der BEV-Variante 02 angewendet, da diese für die Parameter Geburtenrate, Lebenserwartung und Wanderungssaldo jeweils von moderaten Annahmen ausgeht (Destatis 2026c).

Die für das Jahr 2022 ermittelte Spannbreite der Zielpopulation wurde auf die jeweilige Gesamtbevölkerungszahl der Folgejahre hochgerechnet.

Für die Anzahl der gesetzlich krankenversicherten Personen wurden bis einschließlich 2025 die Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes herangezogen (Destatis 2026b). Ab dem Jahr 2026 wurde die GKV-Population prognostiziert. Grundlage hierfür bildete der jeweilige Bevölkerungsstand, auf den der Anteil der gesetzlich Krankenversicherten angewendet wurde, um die absolute Zahl der GKV-Versicherten zu berechnen. Die Analyse des Anteils der gesetzlich Krankenversicherten in den vergangenen zehn Jahren (2015–2025) zeigt einen kontinuierlichen Anstieg (Destatis 2026b). Vor diesem Hintergrund wurde die mittlere jährliche Änderungsrate des GKV-Versichertenanteils für diesen Zeitraum bestimmt. Diese beträgt 0,3724 % pro Jahr und wurde bei der Hochrechnung der GKV-Versicherten auf Basis des Bevölkerungsstandes entsprechend berücksichtigt.

Äquivalent zur Hochrechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation wurde die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation anhand der jährlichen Anzahl der GKV-Versicherten fortgeschrieben.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Zielpopulation der cGvHD ab 12 Jahren von 2026–2031 basierend auf der Kassendatenanalyse

Jahr	Gesamtbevölkerung ^a	Patientenzahl Zielpopulation ^b	Anzahl GKV-Versicherte ^c	Anzahl GKV-Patienten in der Zielpopulation ^d
2022	83.118.501	324–689	73.675.956	279–597
2023	83.456.045	325–692	74.306.553	281–602
2024	83.577.140	326–693	74.557.889	282–604
2025	83.431.200	325–692	74.535.371	282–604
2026	83.284.000	325–690	74.680.960	283–605
2027	83.136.000	324–689	74.825.879	283–606
2028	82.985.400	323–688	74.968.493	284–607
2029	82.838.100	323–687	75.114.123	284–609
2030	82.695.700	322–685	75.264.258	285–610
2031	82.553.700	322–684	75.414.836	286–611

a: Bis 2024 basierend auf der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts (Destatis 2026a), ab 2025 basierend auf der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts (BEV-VARIANTE-02) (Destatis 2026c)

b: Hochrechnung der für 2022 in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Patientenzahl der Zielpopulation in Abhängigkeit der Gesamtbevölkerung

c: Bis 2025 basierend auf der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung) (Destatis 2026b), ab 2026 Vorausberechnung in Abhängigkeit der prognostizierten Gesamtbevölkerung unter Annahme einer Steigerung des Anteils der GKV-Versicherten von jährlich 0,3724 % (durchschnittliche Steigerung 2015-2025)

d: Hochrechnung der für 2022 in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Abhängigkeit der Anzahl der GKV-Versicherten

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.

Quelle: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2026.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Belumosudil (Rezurock®)	Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD), wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden	nicht quantifizierbar	279 – 597
Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet wird, wie in Modul 4 dargestellt, entspricht der gesamten in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Patientenpopulation. Diese umfasst Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit cGvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Zur Beschreibung von Krankheitsbild, Pathophysiologie und produktspezifischer Pharmakologie wurde wissenschaftliche Fachliteratur aus der Humanmedizin herangezogen. Hierfür wurden orientierende Recherchen in MEDLINE via PubMed durchgeführt, sowie nationale und internationale Leitlinien konsultiert. Weitere Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden aus der jeweiligen Fachinformation entnommen.

Zur Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz der cGvHD in Deutschland wurde zunächst eine orientierende bibliographische Recherche in MEDLINE via PubMed durchgeführt, die durch eine ergänzende Handrecherche vervollständigt wurde. Zur Gewährleistung einer ausreichend belastbaren Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der cGvHD wurde darüber hinaus eine Analyse von Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) der GKV beauftragt. Die Methodik der Routinedatenanalyse ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben.

Für die Hochrechnung der Zielpopulation wurden Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie die alters- und geschlechtsspezifische Versichertenstatistiken der GKV des Bundesamtes für Soziale Sicherung berücksichtigt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, et al. 2016. *Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2016; 22 (3): 449–455. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.10.018>.
2. Carpenter PA, Gooley TA, Boiko J, et al. 2024. *Decreasing chronic graft-versus-host disease rates in all populations*. *Blood advances*. 2024; 8 (22): 5829–5837. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012722>.
3. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. 2017. *The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease*. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2017; 23 (2): 211–234. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.023>.
4. Csanadi M, Agh T, Tordai A, et al. 2019. *A systematic literature review of incidence, mortality, and relapse of patients diagnosed with chronic graft versus host disease*. *Expert review of hematology*. 2019; 12 (5): 311–323. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1605288>.
5. Curtis LM, Ostojic A, Venzon DJ, et al. 2021. *A randomized phase 2 trial of pomalidomide in subjects failing prior therapy for chronic graft-versus-host disease*. *Blood*. 2021; 137 (7): 896–907. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006892>.
6. Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. 2021. *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>.
7. DeFilipp Z, Alousi AM, Pidala JA, et al. 2021. *Nonrelapse mortality among patients diagnosed with chronic GVHD: an updated analysis from the Chronic GVHD Consortium*. *Blood advances*. 2021; 5 (20): 4278–4284. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004941>.
8. Denk A, Fante MA, Heidenreich S, et al. 2025. *Changes in Chronic Graft-versus-Host Disease Treatment Over Time: A 15-Years Survey Within Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Centers in Germany, Austria, and Switzerland*. *Transplantation and cellular therapy*. 2025; 31 (7): 450.e1–450.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2025.04.017>.

9. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). *S2k-Leitlinie Extrakorporale Photopherese (ECP)*; AWMF-Registernummer: 013-072, 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 20.02.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0721_S2k_Extrakorporale-Photopherese-ECP_2022-02.pdf.
10. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie e. V. (DRST). *Jahresbericht 2024* [online]. 2025 [Zugriff: 20.02.2026]. URL: <https://drst.de/downloads/>.
11. Drexler B, Buser A, Infanti L, et al. 2020. *Extracorporeal Photopheresis in Graft-versus-Host Disease*. Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie. 2020; 47 (3): 214–225. <https://doi.org/10.1159/000508169>.
12. El-Jawahri A, Pidala J, Khera N, et al. 2018. *Impact of Psychological Distress on Quality of Life, Functional Status, and Survival in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018; 24 (11): 2285–2292. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.07.020>.
13. Fan S, Huo W-X, Yang Y, et al. 2022. *Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis*. Frontiers in immunology. 2022; 13 (954268): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954268>.
14. Fante MA, Holler B, Weber D, et al. 2020. *Cyclophosphamide for salvage therapy of chronic graft-versus-host disease: a retrospective analysis*. Annals of hematology. 2020; 99 (9): 2181–2190. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04193-1>.
15. FDA. *Approval Package for Rezurock Oral Tablets (Application Number: 214783Orig1s000)* [online]. 2021 [Zugriff: 26.04.2026]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214783Orig1s000Approv.pdf.
16. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, et al. 2009. *Graft-versus-host disease*. Lancet (London, England). 2009; 373 (9674): 1550–1561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60237-3).
17. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. 2005. *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2005; 11 (12): 945–956. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.004>.
18. Flowers MED, Apperley JF, van Besien K, et al. 2008. *A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease*. Blood. 2008; 112 (7): 2667–2674. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-141481>.
19. Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. 2011. *Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria*. Blood. 2011; 117 (11): 3214–3219. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302109>.

20. Flowers MED, Martin PJ 2015. *How we treat chronic graft-versus-host disease*. Blood. 2015; 125 (4): 606–615. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551994>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Zusammenfassende Dokumentation über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Absatz 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Belumosudil (chronische Graft-versus-Host-Krankheit); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen* [online]. 2025 [Zugriff: 20.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12046/2025-11-06_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Belumosudil_2024-AbD-008_ZD.pdf.
22. Ghimire S, Weber D, Mavin E, et al. 2017. *Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications*. Frontiers in immunology. 2017; 8 (79): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00079>.
23. Hall K, Lazaryan A, van Der Laan M, et al. 2025. *Efficacy and Safety of Belumosudil as Compared with Best Available Therapy for the Treatment of cGVHD in the US*. Blood advances. 2025; 10 (3): 682–693. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025015832>.
24. Heidenreich S, Egger-Heidrich K, Halter JP, et al. 2025. *Safety and efficacy of the ROCK-2-inhibitor Belumosudil in cGVHD treatment - a retrospective, German-Swiss multicenter real-world data analysis*. Bone marrow transplantation. 2025; k.A. (k.A.): 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02507-9>.
25. Herrera AF, Kim HT, Bindra B, et al. 2014. *A phase II study of bortezomib plus prednisone for initial therapy of chronic graft-versus-host disease*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2014; 20 (11): 1737–1743. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.040>.
26. Hill GR, Betts BC, Tkachev V, et al. 2021. *Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology*. Annual review of immunology. 2021; 39 (k.A.): 19–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073227>.
27. Holtzman NG, Pavletic SZ 2022. *The clinical landscape of chronic graft-versus-host disease management in 2021*. British journal of haematology. 2022; 196 (4): 830–848. <https://doi.org/10.1111/bjh.17835>.
28. Jacobs JM, Fishman S, Sommer R, et al. 2019. *Coping and Modifiable Psychosocial Factors are Associated with Mood and Quality of Life in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2019; 25 (11): 2234–2242. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.06.024>.
29. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. 2015. *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*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015; 21 (3): 389–401.e1. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001>.
30. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. 2015. *Intestinal Blautia Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015; 21 (8): 1373–1383. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.04.016>.

31. Kansu E, Ward D, Sanchez AP, et al. 2022. *Extracorporeal photopheresis for the treatment of chronic graft versus host disease*. Hematology (Amsterdam, Netherlands). 2022; 27 (1): 785–794. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2095884>.
32. Kattner A-S, Holler E, Holler B, et al. 2020. *IL6-receptor antibody tocilizumab as salvage therapy in severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis*. Annals of hematology. 2020; 99 (4): 847–853. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03968-w>.
33. Kenyon M, Murray J, Quinn B et al. *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT; Late Effects and Long-Term Follow-Up*. Cham (CH): Springer. 2018.
34. Kim YJ, Lee GH, Kwong BY, et al. 2019. *Evidence-based, Skin-directed Treatments for Cutaneous Chronic Graft-versus-host Disease*. Cureus. 2019; 11 (12): e6462. <https://doi.org/10.7759/cureus.6462>.
35. Kitko CL, White ES, Baird K 2012. *Fibrotic and sclerotic manifestations of chronic graft-versus-host disease*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2012; 18 (1 Suppl): S46-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.10.021>.
36. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. 2011. *Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease*. The New England journal of medicine. 2011; 365 (22): 2055–2066. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108188>.
37. Kuzmina Z, Greinix HT, Weigl R, et al. 2011. *Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia*. Blood. 2011; 117 (7): 2265–2274. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295766>.
38. Langer R, Lelas A, Rittenschober M, et al. 2024. *Retrospective analysis of the incidence and outcome of late acute and chronic graft-versus-host disease-an analysis from transplant centers across Europe*. Frontiers in transplantation. 2024; 3 (1332181): 1–13. <https://doi.org/10.3389/frtra.2024.1332181>.
39. Lee SJ 2017. *Classification systems for chronic graft-versus-host disease*. Blood. 2017; 129 (1): 30–37. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-07-686642>.
40. Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, et al. 2018a. *Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018; 24 (3): 555–562. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.10.042>.
41. Lee SJ, Onstad L, Chow EJ, et al. 2018b. *Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease*. Haematologica. 2018; 103 (9): 1535–1541. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.192930>.
42. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED 2003. *Chronic graft-versus-host disease*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2003; 9 (4): 215–233. <https://doi.org/10.1053/bbmt.2003.50026>.
43. Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. 2005. *Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease*. Biology of blood and marrow

- transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2005; 11 (4): 307–313. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.01.011>.
44. Martin PJ, Storer BE, Inamoto Y, et al. 2017. *An endpoint associated with clinical benefit after initial treatment of chronic graft-versus-host disease*. Blood. 2017; 130 (3): 360–367. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-775767>.
45. Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, et al. 2014. *Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis*. Bone marrow transplantation. 2014; 49 (11): 1412–1418. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.170>.
46. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. 2017. *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>.
47. Miklos DB, Kim HT, Miller KH, et al. 2005. *Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic graft-versus-host disease and disease remission*. Blood. 2005; 105 (7): 2973–2978. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-09-3660>.
48. Nahas MR, Soiffer RJ, Kim HT, et al. 2018. *Phase I clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease*. Blood. 2018; 131 (25): 2836–2845. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-780239>.
49. Olivieri A, Mancini G 2024. *Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD*. Cells. 2024; 13 (18): 1–35. <https://doi.org/10.3390/cells13181524>.
50. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, et al. 2024a. *Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*. The Lancet. Haematology. 2024; 11 (2): e147-e159. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00342-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00342-3).
51. Penack O, Peczynski C, Boreland W, et al. 2024b. *ECP versus ruxolitinib in steroid-refractory chronic GVHD - a retrospective study by the EBMT transplant complications working party*. Bone marrow transplantation. 2024; 59 (3): 380–386. <https://doi.org/10.1038/s41409-023-02174-2>.
52. Pidala J, Bhatt VR, Hamilton B, et al. 2020. *Ixazomib for Treatment of Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: A Chronic GVHD Consortium Phase II Trial*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2020; 26 (9): 1612–1619. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.05.015>.
53. Pulanic D, Peczynski C, Boreland W, et al. 2025. *Chronic Graft-versus-Host disease trends over 30 years - a study by the EBMT transplant complications working party*. Bone marrow transplantation. 2025; 60 (11): 1436–1444. <https://doi.org/10.1038/s41409-025-02697-w>.
54. Radojicic V, Pletneva MA, Yen H-R, et al. 2010. *STAT3 signaling in CD4+ T cells is critical for the pathogenesis of chronic sclerodermatous graft-versus-host disease in a murine model*. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950). 2010; 184 (2): 764–774. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903006>.

55. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, et al. 2003. *Treatment of chronic graft-versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2003; 9 (8): 505–511. [https://doi.org/10.1016/s1083-8791\(03\)00216-7](https://doi.org/10.1016/s1083-8791(03)00216-7).
56. Redondo S, Esquirol A, Novelli S, et al. 2022. *Efficacy and Safety of Ruxolitinib in Steroid-Refractory/Dependent Chronic Graft-versus-Host Disease: Real-World Data and Challenges*. Transplantation and cellular therapy. 2022; 28 (1): 43.e1-43.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.10.015>.
57. Saad A, Loren A, Bolaños-Meade J, et al. 2023. *NCCN Guidelines® Insights: Hematopoietic Cell Transplantation, Version 3.2022*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2023; 21 (2): 108–115. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0007>.
58. Salhotra A, Sandhu K, O'Hearn J, et al. 2023. *A critical review of belumosudil in adult and pediatric patients with chronic graft-versus-host disease*. Expert Review of Clinical Immunology. 2023; 19 (3): 241–251. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2152330>.
59. Sanofi. *Fachinformation REZUROCK® 200 mg Filmtabletten*; Stand März 2026. 2026.
60. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Epidemiologie, Berechnung der Zielpopulation*. [unveröffentlicht]. 2026.
61. Scheid C, Kudernatsch R, Eckart M, et al. 2022. *Treatment Pathways and Health Outcomes of German Patients with Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Health Claims Data Analysis*. Drugs - real world outcomes. 2022; 9 (4): 577–588. <https://doi.org/10.1007/s40801-022-00320-8>.
62. Shah R, Murphy D, Logue M, et al. 2024. *Multidisciplinary Management of Morbidities Associated with Chronic Graft-Versus-Host Disease*. Clinical hematology international. 2024; 6 (4): 74–88. <https://doi.org/10.46989/001c.124926>.
63. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag* [online]. 2026a [Zugriff: 24.02.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0001/search/s/JTlyYmV2JUMzJUI2bGtlnVuZyUyMg%3D%3D>.
64. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe* [online]. 2026b [Zugriff: 24.02.2026]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=26078040&p_sprache=D&p_thema_id=3751&p_thema_id2=700&p_thema_id3=2700&p_thema_id4=2730.
65. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung* [online]. 2026c [Zugriff: 24.02.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0001>.
66. Syrjala KL, Kurland BF, Abrams JR, et al. 2008. *Sexual function changes during the 5 years after high-dose treatment and hematopoietic cell transplantation for malignancy, with case-matched controls at 5 years*. Blood. 2008; 111 (3): 989–996. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-096594>.

67. Tzakis AG, Abu-Elmagd K, Fung JJ, et al. 1991. *FK 506 rescue in chronic graft-versus-host-disease after bone marrow transplantation*. Transplantation proceedings. 1991; 23 (6): 3225–3227.
68. Vogelsang GB 2001. *How I treat chronic graft-versus-host disease*. Blood. 2001; 97 (5): 1196–1201. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.5.1196>.
69. Wertheimer T, Dohse M, Afram G, et al. 2021. *Abatacept as salvage therapy in chronic graft-versus-host disease-a retrospective analysis*. Annals of hematology. 2021; 100 (3): 779–787. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04434-x>.
70. Wolff, Zeiser, Scheid, et al. *Onkopedia Leitlinien Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch; Stand: Januar 2023* [online]. 2023 [Zugriff: 26.04.2026]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>.
71. Wolff D, Fatobene G, Rocha V, et al. 2021. *Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management*. Bone marrow transplantation. 2021; 56 (9): 2079–2087. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01389-5>.
72. Wolff D, Schleuning M, Harsdorf S von, et al. 2011. *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease*. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2011; 17 (1): 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.011>.
73. Zanin-Zhorov A, Blazar BR 2021. *ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease*. Clinical immunology (Orlando, Fla.). 2021; 230 (108823): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108823>.
74. Zeiser R, Blazar BR 2017. *Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets*. The New England journal of medicine. 2017; 377 (26): 2565–2579. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703472>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belumosudil	Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer GvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.	Täglich	365	1	365
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung Quelle: Sanofi 2026a					
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-7 zeigt den Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel Belumosudil. Das Anwendungsgebiet umfasst Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer GvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden. Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Belumosudil werden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (hiernach „Fachinformation“) entnommen (Sanofi 2026a).

Gemäß Fachinformation wird Belumosudil oral kontinuierlich einmal täglich verabreicht (Sanofi 2026a). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität durchgeführt. Unter Annahme einer rechnerischen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergeben sich insgesamt 365 Behandlungen und 365 Behandlungstage pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belumosudil	Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer GvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.	365	200 mg	73.000 mg (= 365 × 200 mg)
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung. Quelle: Sanofi 2026a				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten sind die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation und die anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr. Für die Berechnung wird die Standarddosis nach Fachinformation zu Grunde gelegt, Dosisanpassungen für bestimmte Patientengruppen werden nicht berücksichtigt.

Belumosudil wird gemäß Fachinformation oral in einer Dosis von 200 mg kontinuierlich einmal täglich verabreicht (Sanofi 2026a). Bei 365 Behandlungstagen ergibt dies einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 73.000 mg pro Patient (= 365 Behandlungstage pro Jahr $\times$ 1 Behandlung pro Tag $\times$ 200 mg pro Gabe) pro Jahr. Dies entspricht 365 Tabletten pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Belumosudil (Rezurock®) 200 mg Tabletten 30 Stück, N2 PZN: 02765988	Apothekenverkaufspreis: 14.468,41 €	13.643,64 [1,77 ^a ; 823,00 ^b]
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH 2026		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-9 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Zur Darstellung der Einzeldosen wurden die kostengünstigsten Packungsgrößen mit der gewünschten Wirkstärke ausgewählt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden – soweit zutreffend – zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V (7 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Mögliche Patientenzuzahlungen wurden bei der Berechnung der GKV-Kosten gemäß dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nicht berücksichtigt (IQWiG 2025).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Belumosudil	Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer GvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.		
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung Quelle: Sanofi 2026a				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß § 4 Abs. 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen (BMJ 2025). Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch erforderliche zusätzliche Leistungen anfallen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (beispielsweise regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Gemäß Fachinformation von Belumosudil fallen keine nach § 4 Abs. 8 AM-NutzenV zu berücksichtigenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (Sanofi 2026a).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Belumosudil entfallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Sanofi 2026a).

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Belumosudil	Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer GvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.	Keine zusätzlichen Leistungen	0
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung Quelle: Sanofi 2026a			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Belumosudil	Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer GvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden.	165.997,62	0	0	165.997,62
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung Quelle: Sanofi 2026b					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Belumosudil ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit chronischer GvHD, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden (Sanofi 2026a).

Gemäß der Indikation von Belumosudil ist der Einsatz bei Patienten mit chronischer GvHD vorgesehen, wenn andere Therapieoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen zeigen, nicht geeignet sind oder bereits ausgeschöpft wurden. Die Zielpopulation erfasst überwiegend Patienten, die bereits über einen längeren Zeitraum an einer chronischen GvHD erkrankt sind. Die Zahl der GKV-Patienten mit chronischer GvHD in der Zielpopulation beträgt, wie in Abschnitt 3.2.4 dargelegt, schätzungsweise 279 bis 597 Patienten.

Eine belastbare quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist angesichts der Limitationen der verfügbaren Datengrundlage sowie der im Versorgungsalltag variierenden und individuell gestalteten Therapiesequenzen derzeit nicht möglich.

Kontraindikation

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Belumosudil im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ohne Leber-GvHD (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), sowie bei Schwangerschaft und während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation) nicht angezeigt (Sanofi 2026a).

Therapieabbrüche

Zur Abschätzung der Rate an Therapieabbrüchen wurden die in der Fachinformation dokumentierten Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse herangezogen. Die häufigste zum Therapieabbruch führende Nebenwirkung war Übelkeit (2,1 %). Die mediane Behandlungsdauer mit Belumosudil betrug 9,18 Monate (Bereich 0,46 bis 83,75 Monate) (Sanofi 2026a). Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen sind daher nicht zu erwarten.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Behandlung mit Belumosudil überwiegend ambulant erfolgt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine valide und fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der daraus resultierenden Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich. Aufgrund der zu erwartenden durchschnittlich kürzeren Therapiedauer sind geringere Jahrestherapiekosten pro Patient zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus, Verbrauch, Kontraindikationen und Therapieabbrüche von Belumosudil wurden der aktuell gültigen Fachinformation entnommen (Sanofi 2026a). Alle in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert. Eine systematische Literaturrecherche erfolgte nicht.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ABDATA Pharma-Daten-Service der Avoxa - Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH. *ABDATA-Auszug für L04AA48; ABDA-Artikelstamm, ABDA-Datenbank, Plus-X* (Stand: 01.05.2026) [online]. 2026 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: <https://abdata.de/>.
2. Bundesministerium der Justiz (BMJ). *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist* [online]. 2025 [Zugriff: 21.02.2026]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 8.0 vom 19.12.2025* [online]. 2025 [Zugriff: 18.02.2026]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf.
4. Sanofi. *Fachinformation REZUROCK® 200 mg Filmtabletten*; Stand März 2026. 2026a.
5. Sanofi. *Herleitung der Jahrestherapiekosten*. [unveröffentlicht]. 2026b.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob

kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von cGvHD haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg einmal täglich oral zu einer Mahlzeit.

Die Behandlung ist bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität empfohlen.

Vor Therapiebeginn müssen ein großes Blutbild und Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Einleitung der Behandlung mit Belumosudil bei Patienten mit Thrombozytenwerten $< 50 \times 10^9/l$ oder einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ sollte unter engmaschiger Überwachung der Laborwerte und klinischer Beurteilung erfolgen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Während der gesamten Behandlung müssen mindestens monatlich Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die empfohlenen Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-14 (Tabelle 1 in der Fachinformation) dargestellt.

Tabelle 3-14: Empfohlene Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Hepatotoxizität	Grad 3 ALT oder AST (> 5 bis $20 \times$ ULN) oder Grad 2 Bilirubin ($> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Behandlung bis zur Erholung auf $\leq$ Grad 1 aussetzen, dann Belumosudil in der empfohlenen Dosis wieder aufnehmen und Laborwerte auf Toxizität überwachen.
	Grad 4 ALT oder AST ($> 20 \times$ ULN) oder Grad ≥ 3 Bilirubin ($> 3 \times$ ULN)	Behandlung dauerhaft absetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Grad 3	Behandlung bis zur Erholung auf $\leq$ Grad 1 aussetzen, dann Belumosudil in der empfohlenen Dosis wieder aufnehmen und auf Toxizität überwachen.
	Grad 4	Behandlung dauerhaft absetzen.

ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = obere Grenze des Normwerts (*upper limit of normal*)

* Grad 1 ist leicht, Grad 2 ist mittelschwer, Grad 3 ist schwer, Grad 4 ist lebensbedrohlich. Die Toxizitätsgrade entsprechen den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute Version 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

Dosisanpassungen aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen

Starke CYP3A4-Induktoren und Protonenpumpeninhibitoren verringern die Exposition von Belumosudil (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Starke CYP3A-Induktoren

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich zu einer Mahlzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren.

Protonenpumpeninhibitoren

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich zu einer Mahlzeit bei gleichzeitiger Anwendung mit Protonenpumpeninhibitoren.

Verspätete oder versäumte Dosis

Im Falle einer verspäteten oder versäumten Dosis:

Eine Dosis sollte so bald wie möglich am selben Tag eingenommen werden, wenn:

- eine 200-mg-Dosis vor weniger als oder bis zu 12 Stunden bei einer einmal täglichen Dosierung versäumt wurde ODER
- eine 200-mg-Dosis vor weniger als oder bis zu 6 Stunden bei einer zweimal täglichen Dosierung versäumt wurde (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die nächste Dosis sollte dann wieder zur gewohnten Zeit erfolgen.

Eine Dosis sollte nicht eingenommen werden, wenn:

- eine Dosis länger als 12 Stunden bei einer einmal täglichen Dosierung versäumt wurde ODER
- eine Dosis länger als 6 Stunden bei einer zweimal täglichen Dosierung versäumt wurde (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die nächste Dosis sollte dann wieder zur gewohnten Zeit erfolgen.

Wenn ein Patient nach der Einnahme einer Dosis erbricht, sollte die nächste Dosis zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Im Falle einer versäumten Dosis sollte der Patient angewiesen werden, keine zusätzlichen Dosen einzunehmen, um die versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ohne Leber-GvHD ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) ohne Leber-GvHD wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) wird keine Dosisanpassung bei der Anwendung von Belumosudil empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten sollten während der Behandlung mit Belumosudil hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Für ältere Patienten werden keine zusätzlichen Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REZUROCK bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur oralen Einnahme.

Die Filmtabletten sind täglich etwa zur gleichen Tageszeit unzerkaut mit Wasser zu einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ohne Leber-GvHD (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Frauen im gebärfähigen Alter***

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belumosudil der Schwangerschaftsstatus erhoben werden und sie müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden.

Falls während der Behandlung mit Belumosudil eine Schwangerschaft eintritt, muss eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter sorgfältiger Beratung hinsichtlich der möglichen Risiken für den Fetus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Die Patientin muss über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil darauf hingewiesen werden, dass ihre Partnerinnen eine Schwangerschaft vermeiden sollten und es potenzielle Risiken für den Fetus gibt.

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Stillzeit

Das Stillen sollte während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Fertilität

Basierend auf testikulären Befunden und Auswirkungen auf Spermien, die in Tierstudien an Ratten und Hunden beobachtet wurden, kann Belumosudil die männliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Hepatotoxizität

In klinischen Studien mit Belumosudil wurden Erhöhungen der Leberfunktionswerte beobachtet, die im Allgemeinen früh während der Behandlung auftraten, wobei die Häufigkeit im weiteren Verlauf abnahm (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor Behandlungsbeginn müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden und die Leberwerte sind mindestens monatlich während der Behandlung zu überwachen, die Dosis muss bei Toxizitäten mit Grad ≥ 2 angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

CYP3A4- und P-gp-Substrate

Belumosudil ist ein Inhibitor von sowohl CYP3A4 als auch P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit Arzneimitteln, die Substrate von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind (z. B. Tacrolimus, Sirolimus), kann zu einem Anstieg ihrer Konzentrationen führen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Infolgedessen können Dosisanpassungen gemäß der jeweiligen Fachinformation erforderlich sein. Ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring wird bis zum Erreichen des Steady State empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Wirkung von CYP3A-Induktoren auf Belumosudil***

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Rifampicin (ein starker CYP3A4-Induktor) verringerte die $C_{\max}$ von Belumosudil um 59 % und die AUC um 72 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin [Rifampicin], Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern und damit die Wirksamkeit reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die Dosis von Belumosudil auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden. Es wird empfohlen, die Belumosudil-Dosis von 200 mg einmal täglich innerhalb eines Tages nach der letzten Anwendung des starken CYP3A-Induktors wieder aufzunehmen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Induktoren, z. B. Efavirenz, wird ein geringerer Effekt auf Belumosudil im Vergleich zu starken CYP3A4-Induktoren erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von mittelstarken CYP3A4-Induktoren mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Wirkung von Protonenpumpenhemmern auf Belumosudil

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Rabeprazol verringerte die $C_{\max}$ von Belumosudil um 87 % und die AUC um 80 %. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen Omeprazol verringerte die $C_{\max}$ von Belumosudil um 68 % und die AUC um 47 %. Die

gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpenhemmern mit Belumosudil kann die Exposition von Belumosudil verringern und damit die Wirksamkeit reduzieren. Daher sollte die Dosis von Belumosudil auf 200 mg zweimal täglich erhöht werden.

Wirkung anderer magensäurereduzierender Wirkstoffe auf Belumosudil

Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit anderen magensäurereduzierenden Wirkstoffen (z. B. H₂-Rezeptor-Antagonisten und Antazida) als Protonenpumpenhemmern kann die Exposition von Belumosudil verringern. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, Belumosudil 2 Stunden vor oder 12 Stunden nach dem magensäurereduzierenden Wirkstoff einzunehmen.

Wirkung von Belumosudil auf andere Arzneimittel

Belumosudil ist ein OATP1B1- und BCRP-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) erhöhte die AUC und C_{max} von Rosuvastatin (Substrat von OATP1B1 und BCRP) um das 4,4-fache bzw. 3,6-fache. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit OATP1B1- und BCRP-Substraten, bei denen Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der OATP1B1- und BCRP-Substrate entsprechend der jeweiligen Produktinformation verringert werden.

Belumosudil ist ein P-gp-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) erhöhte die AUC und C_{max} von Dabigatran (Substrat von P-gp) um das 2,1-fache bzw. 2,4-fache. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit P-gp-Substraten, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der P-gp-Substrate entsprechend der jeweiligen Produktinformation verringert werden.

Belumosudil ist ein UGT1A1-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil (200 mg einmal täglich) mit Raltegravir (Substrat von UGT1A1) verringerte die Exposition gegenüber Raltegravir-Glucuronid um 40 %. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit empfindlichen Substraten von UGT1A1, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, ist nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis der UGT1A1-Substrate gemäß der jeweiligen Produktinformation reduziert werden.

CYP1A2-, CYP2C19- und CYP3A4-Substrate

In-vitro-Befunde haben gezeigt, dass Belumosudil ein reversibler und zeitabhängiger Inhibitor von CYP1A2 und CYP3A4/5 sowie ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP2C19 ist.

Eine klinische Hemmung dieser CYP-Enzyme in Gegenwart von Belumosudil kann bei der empfohlenen Dosis von 200 mg einmal täglich nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit empfindlichen Substraten dieser Enzyme, bei denen kleine Konzentrationsänderungen zu schwerwiegenden Toxizitäten führen können, wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Substratdosis gemäß der jeweiligen Produktinformation reduziert werden.

Tacrolimus und Sirolimus

Belumosudil ist ein Inhibitor von sowohl CYP3A4 als auch P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Belumosudil mit Arzneimitteln, die Substrate von sowohl CYP3A4 als auch P-gp sind (z. B. Tacrolimus, Sirolimus), kann zu einem signifikanten Anstieg ihrer Konzentrationen führen. Ein engmaschiges therapeutisches Drug-Monitoring wird bis zum Erreichen des Steady State empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3 der Fachinformation).

Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Belumosudil bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). REZUROCK ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die Anwendung von REZUROCK wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Belumosudil/Metaboliten in die Muttermilch von Tieren oder Menschen übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Stillen ist während der Behandlung mit REZUROCK (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation) und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität

Es liegen keine Daten am Menschen vor, um mögliche Auswirkungen von Belumosudil auf die Fertilität von Frauen und Männern zu bestimmen.

Studien zur Toxizität mit wiederholter Gabe von Belumosudil bei Ratten zeigten unerwünschte Wirkungen der allgemeinen Toxizität, die sich in niedrigem Körpergewicht manifestieren und zu einer Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität führen können (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Basierend auf testikulären Befunden und Auswirkungen auf Spermien, die in Tierstudien beobachtet wurden, kann Belumosudil die männliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

REZUROCK hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es kann Ermüdung oder Schwindel verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Wenn bei Patienten entsprechende Symptome auftreten, wird das Führen eines Fahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen nicht empfohlen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Ermüdung (20,2 %), Diarrhö (12,8 %), Übelkeit (11,7 %), Kopfschmerzen (10,6 %), Erbrechen (8,5 %) und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (7,4 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (5,3 %) und erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT) (4,3 %).

Die häufigste Nebenwirkung Grad 3 oder 4 war Pneumonie, Hypoxie und Diarrhö (je 2,1 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Pneumonie (2,1 %) und Zellulitis, Dickdarminfektion, periorbitale Zellulitis, Staphylokokken-Bakteriämie, Infektion der oberen Atemwege, Hypoxie, Lungenembolie, Diarrhö, Übelkeit, Zungendysplasie, Erbrechen und Multiorgandysfunktionssyndrom (je 1,1 %).

Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war Übelkeit (2,1 %).

Nebenwirkungen, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 14,9 % der Patienten auf und umfassten Übelkeit (2,1 %) sowie Gastroenteritis, Dickdarminfektion, periorbitale Zellulitis, Pneumonie, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhtes Procalcitonin, Diarrhö, Erbrechen, Ermüdung, Lungenembolie, Neutropenie, Arthralgie, periphere Neuropathie und bullöse Dermatitis (je 1,1 %).

Langzeitdaten zur Sicherheit über 12 Monate hinaus zeigten, dass bei 13,8 % der Patienten in der Gruppe mit 200 mg einmal täglich mindestens eine Nebenwirkung auftrat. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Diarrhö (4,3 %), Infektionen der oberen Atemwege (2,1 %), Übelkeit (2,1 %) und Gewichtsverlust (2,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-15 zeigt die Häufigkeitskategorie der Nebenwirkungen, die in allen offenen klinischen Studien mit Belumosudil 200 mg einmal täglich bei 94 Patienten berichtet wurden. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,18 Monate (Bereich 0,46 bis 83,75 Monate).

Die Häufigkeit ist nach den folgenden Kriterien definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-15: Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Alle Schweregrade Häufigkeitskategorie	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	4 (4,3)	0
Pneumonie	Häufig	2 (2,1)	2 (2,1)
Zellulitis	Häufig	2 (2,1)	1 (1,1)
Gastroenteritis	Häufig	1 (1,1)	0
Dickdarminfektion	Häufig	1 (1,1)	0
Nasopharyngitis	Häufig	1 (1,1)	0
Periorbitale Zellulitis	Häufig	1 (1,1)	0
Sinusitis	Häufig	1 (1,1)	1 (1,1)
Staphylokokken-Bakteriämie	Häufig	1 (1,1)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Häufig	3 (3,2)	0
Neutropenie	Häufig	1 (1,1)	1 (1,1)
Endokrine Erkrankungen			
Hypothyreose	Häufig	2 (2,1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Appetit vermindert	Häufig	6 (6,4)	1 (1,1)
Hyperglykämie	Häufig	4 (4,3)	0
Hypophosphatämie	Häufig	2 (2,1)	0
Hyperlipidämie	Häufig	2 (2,1)	0
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Sehr häufig	10 (10,6)	0
Periphere Neuropathie	Häufig	4 (4,3)	0
Schwindelgefühl	Häufig	2 (2,1)	0
Parästhesie	Häufig	2 (2,1)	0
Migräne	Häufig	1 (1,1)	0

Nebenwirkungen	Alle Schweregrade Häufigkeitskategorie	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Gefäßerkrankungen			
Hypertonie	Häufig	2 (2,1)	1 (1,1)
Hypotonie	Häufig	1 (1,1)	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	Häufig	6 (6,4)	1 (1,1)
Husten	Häufig	2 (2,1)	0
Hypoxie	Häufig	2 (2,1)	2 (2,1)
Lungenembolie	Häufig	2 (2,1)	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	Sehr häufig	11 (11,7)	1 (1,1)
Diarrhö	Sehr häufig	12 (12,8)	2 (2,1)
Erbrechen	Häufig	8 (8,5)	1 (1,1)
Obstipation	Häufig	5 (5,3)	1 (1,1)
Abdominalschmerz	Häufig	2 (2,1)	0
Bauch aufgetrieben	Häufig	2 (2,1)	0
Abdominale Beschwerden	Häufig	2 (2,1)	0
Zungendysplasie	Häufig	1 (1,1)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Pruritus	Häufig	1 (1,1)	0
Ausschlag	Häufig	1 (1,1)	0
Bullöse Dermatitis	Häufig	1 (1,1)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Rückenschmerzen	Häufig	3 (3,2)	0
Muskelspasmen	Häufig	2 (2,1)	0
Arthralgie	Häufig	2 (2,1)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung	Sehr häufig	19 (20,2)	1 (1,1)
Peripheres Ödem	Häufig	3 (3,2)	0
Fieber	Häufig	2 (2,1)	0
Unwohlsein	Häufig	1 (1,1)	0
Lokalisiertes Ödem	Häufig	1 (1,1)	0

Nebenwirkungen	Alle Schweregrade Häufigkeitskategorie	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Multiorgandysfunktionssyndrom	Häufig	1 (1,1)	1 (1,1)
Schwellung	Häufig	1 (1,1)	0
Untersuchungen			
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Häufig	7 (7,4)	1 (1,1)
Alanin-Aminotransferase erhöht	Häufig	5 (5,3)	1 (1,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Häufig	4 (4,3)	1 (1,1)
Gewicht erniedrigt	Häufig	3 (3,2)	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	3 (3,2)	0
Kreatinin-Phosphokinase im Blut erhöht	Häufig	3 (3,2)	1 (1,1)
Thrombozytenzahl erniedrigt	Häufig	2 (2,1)	0
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	2 (2,1)	0
Lymphozytenzahl erniedrigt	Häufig	2 (2,1)	0
Zahl weißer Blutkörperchen erniedrigt	Häufig	2 (2,1)	1 (1,1)
Konjugiertes Bilirubin erhöht	Häufig	1 (1,1)	0
Procalcitonin erhöht	Häufig	1 (1,1)	0

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erhöhte Leberenzymwerte

AST, ALT und GGT stiegen innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Belumosudil an, danach nahm die Häufigkeit ab. Empfohlene Dosisanpassungen nach erhöhten Leberenzymwerten, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Zur empfohlenen Überwachung der Leberenzymwerte, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Hämatologische Reaktionen

Anämie (alle Schweregrade) trat bei 12,5 % der Patienten auf und Anämie Grad ≥ 3 trat bei 4,2 % der Patienten auf. In der gepoolten Analyse zeigten sich keine konsistenten Unterschiede in der Zeitspanne bis zum ersten Auftreten einer Anämie zwischen den Dosisgruppen. Die höchste Inzidenz einer Anämie zeigte sich zwischen 3 und < 6 Monaten. Das einzige Ereignis einer schwerwiegenden Neutropenie trat an Tag 253 auf, d. h. etwa 8 Monate nach Behandlungsbeginn mit Belumosudil. Siehe Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Nierenfunktionsstörung

Es gab keine Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten mit leichter und mittelschwerer cGvHD, wenn diese basierend auf normaler Nierenfunktion sowie leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ausgewertet wurden. Bei Patienten mit schwerer cGvHD wurde eine höhere Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet im Vergleich zu leichter Nierenfunktionsstörung und normaler Nierenfunktion.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Erfahrungen bei Jugendlichen vor. Insgesamt erhielten drei jugendliche Patienten Belumosudil (2 in der Gruppe mit 200 mg einmal täglich und 1 in der Gruppe mit 200 mg zweimal täglich) in der Studie KD025-213. Aus dem Post-Marketing-Setting und dem Compassionate-Use-Programm haben 112 Jugendliche eine Behandlung mit Belumosudil erhalten und Informationen zur Sicherheit berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Übelkeit (4,6 %) und Kopfschmerzen (2,8 %). Das Sicherheitsprofil von Belumosudil bei pädiatrischen Patienten (im Alter von ≥ 12 Jahre) mit cGvHD war hinsichtlich Art, Beschaffenheit und Schweregrad mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Patienten vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es ist kein spezifisches Antidot zur Behandlung einer Überdosierung mit Belumosudil bekannt. Einzeldosen von bis zu 1.000 mg wurden bei gesunden Probanden mit vertretbarer Verträglichkeit angewendet. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und alle geeigneten unterstützenden Maßnahmen müssen sofort ergriffen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Belumosudil ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Anhang IV ist im vorliegenden Zulassungsverfahren die „Schlussfolgerung der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter ‚Besonderen Bedingungen‘“ dargelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Tabelle 3-16 sind die Sicherheitsbedenken zu REZUROCK® (Belumosudil) aus der Zusammenfassung des Risk Management Plans im European Public Assessment Report (EPAR) zusammengestellt (EMA 2026).

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Risikobedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Informationen	Keine
Quelle: EMA 2026	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Als Informationsquelle wurde die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von REZUROCK® (Belumosudil; Stand 03.2026) (Sanofi 2026) und der EPAR Assessment Report (EMA 2026) für Belumosudil verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. European Medicines Agency (EMA). *Assessment Report Rezurock. International non-proprietary name: belumosudil. Procedure No. EMEA/H/C/006421/0000. 29 January 2026.* [online]. 2026 [Zugriff: 17.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezurock-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. Sanofi. *Fachinformation REZUROCK® 200 mg Filmtabletten*; Stand März 2026. 2026.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-17 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung der Behandlung	Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von cGvHD haben. (Seite 2, Abschnitt 4.2) Vor Therapiebeginn müssen ein großes Blutbild und Leberfunktionstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Einleitung der Behandlung mit Belumosudil bei Patienten mit Thrombozytenwerten $< 50 \times 10^9/l$ oder einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^9/l$ sollte unter engmaschiger Überwachung der Laborwerte und klinischer Beurteilung erfolgen. (Seite 2, Abschnitt 4.2)	ja
2	Überwachung der Nierenfunktion	Es liegen keine Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse vor. Patienten sollten während der Behandlung mit Belumosudil hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit sorgfältig überwacht werden. (Seite 4 Abschnitt 4.2).	ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Überwachung der Leberfunktion	Vor Behandlungsbeginn müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden und die Leberwerte sind mindestens monatlich während der Behandlung zu überwachen, die Dosis muss bei Toxizitäten mit Grad ≥ 2 angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). (Seite 5 Abschnitt 4.4).	ja
4	Kontrazeption	Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Belumosudil der Schwangerschaftsstatus erhoben werden und sie müssen während der Behandlung mit Belumosudil und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis von Belumosudil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Falls während der Behandlung mit Belumosudil eine Schwangerschaft eintritt, muss eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung unter sorgfältiger Beratung hinsichtlich der möglichen Risiken für den Fetus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6). Die Patientin muss über das potenzielle Risiko für den Fetus informiert werden. (Seite 4-5 Abschnitt 4.4). Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Belumosudil darauf hingewiesen werden, dass ihre Partnerinnen eine Schwangerschaft vermeiden sollten und es potenzielle Risiken für den Fetus gibt. (Seite 5 Abschnitt 4.4).	ja
Abkürzungen: cGvHD: chronische Graft-versus-Host-Erkrankung.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von REZUROCK® (Belumosudil) ist 03.2026 (Sanofi 2026).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-17, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-17 bei.

Für das zu bewertende Arzneimittel fällt keine regelhafte zwingend notwendige Inanspruchnahme weiterer ärztlicher Behandlungen oder eine Verordnung sonstiger Leistungen

im Zusammenhang mit der Therapie an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die obenstehenden Angaben wurde die EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 17.02.2026 (Stand: 1. Quartal 2026) verwendet (KBV 2026).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2026* [online]. 2026 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2026-1-ebm.pdf>.
2. Sanofi. *Fachinformation REZUROCK® 200 mg Filmtabletten*; Stand März 2026. 2026.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen Studien aufzuführen, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien sind alle Studien anzugeben, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossiers in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist. Sofern im Common Technical Document (CTD) des Zulassungsdossiers Studien enthalten sind, die nicht in die Berechnung einbezogen werden sollen, da der pharmazeutische Unternehmer nicht der Sponsor war oder ist oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist, sind entsprechende Begründungen mit Belegen beizufügen.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Als Bezugspopulation für die Berechnung ist sowohl bei randomisierten als auch nichtrandomisierten Studien die Intention-to-treat (ITT)-Population beziehungsweise alle in die Studie eingeschlossenen Patienten heranzuziehen. Zudem sind nur klinische Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Open-Label-Extension-Studien (OLE) sind nicht zusätzlich einzubeziehen, wenn in die OLE ausschließlich Patienten eingehen, die bereits an einer für die Berechnung herangezogenen klinischen Prüfung teilgenommen haben und in die Berechnung einbezogen wurden.

In Bezug auf Multi-Kohorten-Studien sind alle Kohorten, die in Abschnitt 2.7.3 beziehungsweise Abschnitt 2.7.4 des Zulassungsdossiers an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden, grundsätzlich relevant für die Berechnung. In die Berechnung einzubeziehen sind diejenigen Kohorten, bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmenden abgeschlossen ist.

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Die im vorliegenden Dossier dargestellte Studie ROCKstar (siehe Abschnitt 4.4 in Modul 4 A) sowie die weiteren zulassungsrelevanten Studien im Anwendungsgebiet schlossen keine deutschen Studienzentren ein. Daher wird kein Anteil deutscher Studienteilnehmer von 5 % erreicht.

Tabelle 3-18: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studientitel	Name des Studien- registers/der Studi- energebnisdaten- bank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer über alle Prüf- stellen ^b	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer an deutschen Prüfstellen
1	A Phase 2a, Dose-Escalation, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of KD025 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease	Clinicaltrials.gov (NCT02841995 (Clinicaltrials.gov 2023))	Abge- schlossen	-	ja	Sanofi 2026d	52	0
2	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)	Clinicaltrials.gov (NCT03640481 (Clinicaltrials.gov 2024b))	Abge- brochen	-	ja	Sanofi 2026e	138	0
3	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BN101 in Subject With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) After at Least First Line of Systemic Therapy	Clinicaltrials.gov (NCT04930562 (Clinicaltrials.gov 2024a))	Abge- schlossen		ja	Sanofi 2026c	30	0
4	Phase III Clinical Study of ME3208 in Patients with Steroid-Dependent/Resistant Chronic Graft Versus Host Disease	WHO-ICTRP (JPRN-jRCT2011210041 (WHO-ICTRP 2025))	Abge- schlossen		ja	Sanofi 2026f	21	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Num- mer	Studientitel	Name des Studien- registers/der Studi- energebnisdaten- bank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer über alle Prüf- stellen ^b	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer an deutschen Prüfstellen
5	A Multicenter, Open-label, Single-arm, Phase 4 Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Belumosudil Mesylate Tablets in Chinese Adolescents (Aged From 12 to Less Than 18 Years) With Chronic Graft-versus-host Disease (cGVHD) Who Have Had an Inadequate Response to Glucocorticoids or Other Systemic Therapies	ClinicalTrials.gov (NCT06616415 (Clinicaltrials.gov 2025))	Rekru- tierung abge- schlossen	09.05.2025 (Sanofi 2026a)	nein	Sanofi 2026b	6	0
Gesamt							247	0
In Prozent (%)								0 %
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) ^b Dargestellt ist die Anzahl aller in die Studie eingeschlossen Patienten bzw. im Falle randomisierter Studien die Anzahl randomisierter Patienten. Abkürzungen: LPI: last patient in; LPFV: last patient first visit.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Clinicaltrials.gov. *A Phase 2a, Dose-Escalation, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Activity of KD025 in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease*; NCT02841995 / KD025-208 [online]. 2023 [Zugriff: 11.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02841995>.
2. Clinicaltrials.gov. *A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BN101 in Subject With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD) After at Least First Line of Systemic Therapy*; NCT04930562 / BN101-201 [online]. 2024a [Zugriff: 11.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04930562>.
3. Clinicaltrials.gov. *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)*; NCT03640481 / KD025-213 [online]. 2024b [Zugriff: 14.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03640481>.
4. Clinicaltrials.gov. *A Multicenter, Open-label, Single-arm, Phase 4 Clinical Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Belumosudil Mesylate Tablets in Chinese Adolescents (Aged From 12 to Less Than 18 Years) With Chronic Graft-versus-host Disease (cGVHD) Who Have Had an Inadequate Response to Glucocorticoids or Other Systemic Therapies*; NCT06616415 / ACT18369 [online]. 2025 [Zugriff: 11.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06616415>.
5. Sanofi. *Rezurock Ongoing studies - LPI and LPFV of Study ACT18369*. [unveröffentlicht] 2026a.
6. Sanofi. *SAS-Auszug Studie ACT18369*. [unveröffentlicht]. 2026b.
7. Sanofi. *SAS-Auszug Studie BN101-201*. [unveröffentlicht]. 2026c.
8. Sanofi. *SAS-Auszug Studie KD025-208*. [unveröffentlicht]. 2026d.
9. Sanofi. *SAS-Auszug Studie KD025-213*. [unveröffentlicht]. 2026e.
10. Sanofi. *SAS-Auszug Studie ME3208-2*. [unveröffentlicht]. 2026f.
11. WHO-ICTRP. *Phase III Clinical Study of ME3208 in Patients with Steroid-Dependent/Resistant Chronic Graft Versus Host Disease*; JPRN-jRCT2011210041 / ME3208-2 [online]. 2025 [Zugriff: 11.03.2026]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2011210041>.