

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Belumosudil (REZUROCK®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	11
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	30
4.2.5.3 Metaanalysen	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	34
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses	42
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	44
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	48
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	54

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	56
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	57
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	60
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	64
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	64
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	66
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	66
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	67
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	68
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	68
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	68
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	77
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	78
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	78
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	78
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	78
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	79
4.6	Referenzliste	80
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche		83
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken		85
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....		86
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)		87
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		88
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wirksamkeitsergebnisse der Studie ROCKstar	16
Tabelle 4-2: Sicherheitsergebnisse der Studie ROCKstar	18
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	52
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	55
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	55
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	58
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	59
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	59

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	62
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	62
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	66
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	66
Tabelle 4-29: Wirksamkeitsergebnisse der Studie ROCKstar	71
Tabelle 4-30: Sicherheitsergebnisse der Studie ROCKstar.....	75
Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	78
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	89
Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	92

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
allo-HSZT	allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BID	Zweimal täglich
BMJ	Bundesministerium für Justiz
BMJV	Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz
cGvHD	Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (Chronic Graft-versus-Host Disease)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECP	Extrakorporale Photopherese (Extracorporeal Photopheresis)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medical dataBASE
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
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.
EUnetHTA	Europäisches Netzwerk für Gesundheitstechnologiebewertung (European Network for Health Technology Assessment)
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
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host Disease)
h	Stunde
HTA	Gesundheitstechnologiebewertung (Health Technology Assessment)
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
KPS	Karnofsky Performance Status
LR	Fehlendes Ansprechen (Lack of Response)
LSS	Lee-Symptom-Skala (Lee Symptom Scale)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MID	Minimale bedeutsame Differenz (Minimal Important Difference)
mITT	Modifizierte Intention-to-Treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis / Ausprägung / Erhebung
n.d.	Subgruppenanalyse nicht durchgeführt
NIH	National Institutes of Health
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PsycINFO	Psychological Information
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term nach MedDRA)
QD	Einmal täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
ROCK2	Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SMDs	Standardisierte Mittelwertdifferenzen
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class nach MedDRA)
STAT	Signal transducer and activator of transcription
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
Th17	T-17-Helferzellen
Treg	Regulatorische T-Zellen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis 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 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO 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 Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

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

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde 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 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Belumosudil ist angezeigt 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).

Gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ist Belumosudil ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V für Belumosudil mit der Zulassung als belegt (BMJV 2026).

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Belumosudil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen innerhalb der zugelassenen Indikation. Gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bewertet (G-BA 2025). Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend die wesentlichen Charakteristika der zulassungsbegründenden Studie ROCKstar dargestellt.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung umfasst Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit cGvHD, bei denen andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden (Sanofi 2026).

In die zulassungsbegründende Phase-II-Studie ROCKstar wurden Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (allo-HSZT) eingeschlossen, die mindestens 2 und höchstens 5 vorherige Therapielinien gegen die cGvHD durchlaufen hatten. Darüber hinaus mussten die Patienten mindestens 2 Wochen vor Beginn der Screening-Phase eine stabile Dosis einer systemischen cGvHD-Behandlung erhalten haben.

Intervention

Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Belumosudil mittels oraler Gabe in der Standarddosis von 200 mg einmal täglich (QD) (Sanofi 2026). Der Wirkmechanismus von Belumosudil ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich beschrieben.

In der Studie ROCKstar wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Belumosudil 200 mg entweder QD (Arm A) oder zweimal täglich (BID) (Arm B). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapie der cGvHD mit Ibrutinib (ja/nein) sowie nach Schweregrad der cGvHD (schwer: ja/nein). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich Arm A (200 mg QD) relevant, da nur diese Dosierung der zugelassenen Standarddosis entspricht (Sanofi 2026).

Vergleichstherapie

Da Belumosudil als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ausgewiesen ist (Europäische Kommission 2026), müssen gemäß § 35a Abs 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), vorbehaltlich eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V, nicht vorgelegt werden (BMJV 2026). Damit einhergehend ist auch gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT zu erbringen (G-BA 2025).

Die Studie ROCKstar wurde ohne Kontrollarm konzipiert.

Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Belumosudil wird anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt.

Studientypen

Die Studie ROCKstar war eine multizentrische, prospektive, offene, randomisierte Phase-II-Studie ohne Kontrollarm. Die Randomisierung erfolgte zwischen 2 Dosierungsarmen (200 mg QD vs. 200 mg BID), nicht gegenüber einer Vergleichstherapie.

Die Behandlung mit Belumosudil erfolgte in 28-tägigen Zyklen bis zum Auftreten eines protokolldefinierten Abbruchkriteriums (u. a. klinisch signifikante Progression der cGvHD, definiert als Progression mit Erfordernis einer neuen systemischen Therapie, nicht akzeptable Toxizität, Entscheidung des Prüfarztes oder Tod). Nach einer Minstdauer von 2 Wochen konnte die begleitende Kortikosteroid-Dosis nach Entscheidung des Studienarztes reduziert werden.

Datenquellen

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen***Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit cGvHD***

Belumosudil (REZUROCK®) ist für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit cGvHD indiziert, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden (Sanofi 2026). Die cGvHD ist eine systemische inflammatorische und fibrotische Erkrankung, die nach allo-HSZT auftreten kann und mit hoher krankheitsbedingter Belastung einhergeht. Sie ist die wichtigste Ursache für Morbidität, Nicht-Rezidiv-Mortalität sowie deutlichen Einschränkungen der 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 legt 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 kardio-respiratorische 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).

Ziel der Behandlung einer cGvHD ist die Verbesserung objektiver Organmanifestationen, die Kontrolle der Krankheitsaktivität und die Reduktion subjektiver Symptome, ohne unverhältnismäßige therapiebedingte Toxizitäten 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). Die Wahl der Therapie richtet sich nach den 3 Schweregraden der cGvHD, der Art und Ausprägung der Organmanifestationen, dem bisherigen Krankheits- und Behandlungsverlauf sowie dem Nebenwirkungsprofil und vorliegenden Komorbiditäten. Insbesondere in der Erstlinientherapie werden in Abhängigkeit des Schweregrades topische und systemische Therapieoptionen unterschieden. 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). Bei Progression innerhalb von 4 Wochen oder fehlendem Ansprechen nach 8–12 Wochen wird eine Zweitlinientherapie eingeleitet. Aufgrund ihrer breiten antiinflammatorischen Wirkung bleiben Kortikosteroide weiterhin ein Grundpfeiler der Therapie, deren Dosis aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen aber möglichst niedrig gehalten und die langfristig im Falle einer Remission abgesetzt werden sollen (Wolff et al. 2023). Im Allgemeinen steht eine lange Liste an möglichen Wirkstoffen zur sogenannten Salvage-Therapie ab der zweiten und folgenden Therapielinien zur Verfügung (siehe Modul 3), die auch Optionen zur Behandlung steroidrefraktärer cGvHD umfasst. Die Auswahl der Therapie erfolgt auf Basis der (meist limitierten) Evidenz, dem Nebenwirkungsprofil, des Rezidivrisikos und der Komorbiditäten. Neben einer Auswahl medikamentöser Therapien wird als nicht-medikamentöse Therapieoption unter anderem die extrakorporale Photopherese (Extracorporeal Photopheresis, ECP) im Anwendungsgebiet (AWG) eingesetzt. Einige Therapeutika weisen eine Wirksamkeit nur in bestimmten Organsystemen auf. Außerdem sind diverse Antiinfektiva zur Bekämpfung der bei starker Immunsuppression üblichen Infektionen fast immer notwendig (Wolff et al. 2023). Die Zielpopulation von Belumosudil umfasst 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. Belumosudil adressiert damit einen hohen medizinischen Bedarf in einem AWG mit ausgeprägter Symptomlast und eingeschränkten evidenzbasierten Therapieoptionen.

Ergebnisse der Studie ROCKstar

Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Der medizinische Zusatznutzen gilt bei Orphan Drugs gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V bereits durch die Zulassung als belegt (BMJV 2026). Daher müssen entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum

medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT vorgelegt werden (G-BA 2025). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Grundlage für die Darstellung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens bildet die zulassungsbegründende multizentrische, prospektive, offene, randomisierte, nicht kontrollierte Phase-II-Studie ROCKstar (NCT03640481) (Clinicaltrials.gov 2024), in die Patienten ab 12 Jahren mit cGvHD nach mindestens 2 systemischen Vortherapien eingeschlossen werden konnten. In der Studie wurde die Wirksamkeit von Belumosudil hinsichtlich des Ansprechens untersucht. Weiterhin wurden Endpunkte zur Ansprechdauer, Verbesserung der Symptomatik und Sicherheit erhoben.

Der bewertungsrelevante Arm mit einer Dosierung von 200 mg QD umfasst insgesamt 77 Patienten in der modifizierten Intention-to-Treat (mITT)-Population, welche alle eingeschlossenen Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter der Patienten 53 Jahre; 63,6 % waren Männer. Die Mehrheit der Patienten war weiß (84,4 %) und wies einen Karnofsky Performance Status (KPS) von mindestens 80 auf (85,7 %). Als Grunderkrankung lag bei 77,9 % der Patienten eine der 4 Hauptformen der Leukämie, akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL), chronische myeloische Leukämie (CML) oder chronische lymphatische Leukämie (CLL), oder ein Myelodysplastisches Syndrom (MDS), eine Vorform der AML, vor. Insgesamt 93,5 % der Patienten entwickelten die cGvHD nach der ersten allo-HSZT, und bei 64,9 % trat zunächst eine akute Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host Disease, GvHD) auf. Zu Screening litten 72,7 % der Patienten nach den Kriterien der National Institutes of Health (NIH) unter einer schweren Form der cGvHD. Bei der Hälfte der Patienten (51,9 %) waren zu Baseline mindestens 4 Organe betroffen. Bezogen auf die einzelnen Organe zeigten die Patienten am häufigsten Symptome bei der Haut mit 81,8 %, Gelenken und Faszien mit 76,6 %, den Augen mit 72,7 % und dem Mund mit 53,2 %. Die mediane Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien lag bei 3. Die Patienten hatten vorherige Therapien erhalten, welche u. a. Prednison (98,7 %), Tacrolimus (63,6 %), Sirolimus (44,2 %), ECP (44,2 %) Ibrutinib (33,8 %) und/oder Ruxolitinib (37,7 %) umfassten. Bezogen auf die unmittelbar vorhergehende cGvHD-Behandlung vor Studienbeginn zeigte sich bei lediglich 15,6 % der Patienten ein partielles Ansprechen, 64,9 % erwiesen sich als refraktär (37,7 % mit stabiler Erkrankung, 27,3 % mit Krankheitsprogression), während bei 19,5 % der Patienten das Ansprechen unbekannt war (Kadmon 2023).

Wirksamkeitsergebnisse der Studie ROCKstar

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit tabellarisch zusammengefasst und beschrieben (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Wirksamkeitsergebnisse der Studie ROCKstar

Endpunkt	Anteil der Patienten mit Ereignis (n (%)) N=77
ORR (CR oder PR) ^a	57 (74,0)
ORR (CR oder PR) innerhalb der ersten 6 Monate ^a	55 (71,4)
DOR ^b	18 (31,6)
Anhaltendes Ansprechen ^c	
≥ 12 Wochen	34 (59,6)
≥ 20 Wochen	28 (49,1)
≥ 24 Wochen	26 (45,6)
≥ 32 Wochen	24 (42,1)
≥ 36 Wochen	22 (38,6)
≥ 48 Wochen	17 (29,8)
≥ 72 Wochen	8 (14,0)
≥ 96 Wochen	8 (14,0)
LSS (Reduktion um ≥ 7-Punkte gegenüber Baseline)	45 (58,4)
Anhaltende Verbesserung um ≥ 7 Punkte	
≥ 8 Wochen	38 (49,4)
≥ 16 Wochen	30 (39,0)
≥ 24 Wochen	24 (31,2)
≥ 32 Wochen	21 (27,3)
≥ 40 Wochen	19 (24,7)
≥ 48 Wochen	16 (20,8)
Kortikosteroid-Absetzen	21 (27,3)
Geschätztes Kortikosteroid-Absetzen ^d	
6 Monate	86 %
12 Monate	65 %
18 Monate	51 %
24 Monate	46 %
OS	63 (81,8)
Überlebensrate ^d	
6 Monate	95 %
12 Monate	91 %
18 Monate	89 %
24 Monate	86 %

a: Erfassungen des Ansprechens zur oder nach Initiierung einer neuen systemischen Therapie der cGvHD wurden von der Analyse ausgeschlossen.
b: Berechnet für die Responder-Population von N=57.
c: Analyse ohne Adjustierung für zensierte Daten.
d: Kaplan-Meier-Schätzer.
cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (Chronic Graft-versus-Host Disease); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); LSS: Lee-Symptom-Skala (Lee Symptom Scale); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)
Quelle: Kadmon 2023

Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR)

Zum Behandlungsende sprachen 57 Patienten (74,0 %) auf die Behandlung mit Belumosudil an. Der Anteil der Patienten mit komplettem bzw. partiellem Ansprechen lag bei 5,2 % (N = 4) bzw. 68,8 % (N = 53). Innerhalb der ersten 6 Monate erreichten 55 Patienten (71,4 %) ein komplettes (N = 2, 2,6 %) oder partielles Ansprechen (N = 53, 68,8 %) (Tabelle 4-1) (Kadmon 2023).

Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

Zum Behandlungsende wurde bei 18 (31,6 %) der 57 Patienten mit Ansprechen kein Ereignis registriert. Bei insgesamt 59,6 % der Patienten wurde eine Ansprechdauer von mindestens 12 Wochen beobachtet, die bei 45,6 % der Patienten über mindestens 24 Wochen und bei 29,8 % der Patienten über mindestens 48 Wochen anhielt (Tabelle 4-1). Die geschätzte mediane DOR betrug 23,9 Wochen (Kadmon 2023).

Lee-Symptom-Skala (Lee Symptom Scale, LSS)

Zum Behandlungsende wurde bei 45 Patienten (58,4 %) eine Verbesserung um ≥ 7 Punkte gegenüber Baseline registriert. Eine Reduzierung um ≥ 7 Punkte ist klinisch relevant. Bei insgesamt 49,4 % der Patienten wurde eine Verbesserung um ≥ 7 Punkte von mindestens 8 Wochen beobachtet, die bei 31,2 % der Patienten über mindestens 24 Wochen und bei 20,8 % der Patienten über mindestens 48 Wochen anhielt (Tabelle 4-1). Der Median der Verbesserung um ≥ 7 Punkte lag bei 24,9 Wochen (Kadmon 2023).

Kortikosteroid-Absetzen

Insgesamt setzten 21 Patienten (27,3 %) die Kortikosteroide im Behandlungsverlauf ab. Der geschätzte Anteil der Patienten mit Kortikosteroid-Absetzen lag 6 Monate nach Behandlungsbeginn bei 86 % und hielt bei 46 % über 24 Monate an (Tabelle 4-1). Die geschätzte mediane Dauer des Kortikosteroid-Absetzens betrug 22,8 Monate (Kadmon 2023).

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Zum Behandlungsende wurde bei 63 Patienten (81,8 %) kein Ereignis registriert. Die Überlebensrate lag 6 Monate nach Behandlungsbeginn bei 95 % und 24 Monate nach Behandlungsbeginn bei 86 % (Tabelle 4-1). Der Median der Überlebenszeit konnte nicht geschätzt werden (Kadmon 2023).

Sicherheitsergebnisse der Studie ROCKstar

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Sicherheit tabellarisch zusammengefasst und beschrieben (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Sicherheitsergebnisse der Studie ROCKstar

Kategorie	Anteil der Patienten mit Ereignis während der Studienbehandlung (n (%)) N=77
Patienten mit mindestens einem UE	76 (98,7)
Patienten mit mindestens einem UE, das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht ^a	59 (76,6)
Patienten mit mindestens einem SUE	36 (46,8)
Patienten mit mindestens einem SUE, das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht ^a	7 (9,1)
Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	52 (67,5)
Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht ^a	17 (22,1)
Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte	15 (19,5)
Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte und im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht ^a	9 (11,7)
Patienten mit einem UE, das zum Tod führte	5 (6,5)
a: Definiert als definitiv, wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Kadmon 2023	

Im Behandlungsverlauf kam es bei 76 Patienten (98,7 %) der Sicherheitspopulation zu mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE); 52 Patienten (67,5 %) berichteten mindestens ein schweres UE (Grad ≥ 3) und 36 Patienten (46,8 %) mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE). Bei 15 Patienten (19,5 %) führten UE zum Therapieabbruch, in 9 Fällen (11,7 %) bestand ein Zusammenhang mit der Studienmedikation. Die mediane relative Dosisintensität lag bei 99 %. Schwere Zytopenien (Grad ≥ 3), eine häufige und klinisch relevante Nebenwirkung vieler etablierter Immunsuppressiva, traten bei 3,9 % der Patienten auf. Fünf Patienten (6,5 %) verstarben aufgrund eines UE, in 4 Fällen (5,2 %) konnte jedoch ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgeschlossen werden (Kadmon 2023).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie ROCKstar wurden alle Patienten in Zentren der Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) rekrutiert und behandelt. Das mediane Alter der bewertungsrelevanten Teilpopulation zu Studienbeginn lag bei 53,0 Jahren, 63,6 % der

Patienten waren Männer, und 84,4 % waren weiß. Die Zeitspanne zwischen der (letzten) allo-HSZT und cGvHD-Diagnose lag im Median bei 7,1 Monaten und steht damit in Übereinstimmung mit der deutschen Leitlinie der cGvHD, die das erstmalige Auftreten der Erkrankung in der Regel 2 bis 18 Monate nach allo-HSZT angibt (Wolff et al. 2023). Es ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V durch die Zulassung als belegt. In der Gesamtschau der Endpunkte in den Dimensionen Morbidität und Nebenwirkungen wird für Belumosudil ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie ROCKstar zeichnen über alle patientenrelevanten Endpunkte – Ansprechen, Ansprechdauer, Symptomreduktion, Kortikosteroid-Absetzen und Überleben – ein konsistentes Bild klinisch bedeutsamer Wirksamkeit bei einem gleichzeitig handhabbaren Sicherheitsprofil. Besonders hervorzuheben ist, dass Belumosudil als erster selektiver Inhibitor der Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 2 (ROCK2) sowohl die inflammatorischen als auch die fibrotischen Krankheitskomponenten adressiert. Über ROCK2-Hemmung erreicht Belumosudil eine Reduzierung der Signal transducer and activator of transcription (STAT)3-Signale bei Förderung von STAT5-Signalen. Als Immunmodulator wirkt Belumosudil damit also nicht durch eine unspezifische Immunsuppression, sondern verschiebt das Gleichgewicht zwischen T-Helfer-17-Zellen (Th17) und regulatorischen T-Zellen (Treg) zielgerichtet in Richtung der Treg-Zellen, wodurch die gestörte Immunhomöostase wiederhergestellt werden kann. Die Regulation proinflammatorischer Zytokine, insbesondere Interleukin (IL)-17 und IL-21, sowie die Förderung regulatorischer T-Zellen führen zu einer Hemmung der aberranten Fibroblastenaktivierung und überschießenden Kollagenbildung. Dieser pathophysiologisch begründete Ansatz unterscheidet sich grundlegend von bisherigen Therapieoptionen und ermöglicht ein Ansprechen auch in Organsystemen wie der Lunge und der Haut, die aufgrund häufig bereits bestehender fibrotischer Veränderungen bislang oft schwer behandelbar sind (Cutler et al. 2021; Zeiser und Blazar 2017).

Für Patienten, bei denen andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden, stellt Belumosudil eine klinisch relevante Behandlungsoption dar und adressiert damit einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. Da die einarmige Studienanlage eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber einer Vergleichstherapie nicht zulässt, wird das Ausmaß als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Belumosudil ist angezeigt 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).

Gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ist Belumosudil ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V für Belumosudil mit der Zulassung als belegt (BMJV 2026).

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Belumosudil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen innerhalb der zugelassenen Indikation. Gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bewertet (G-BA 2025). Vor diesem Hintergrund werden nachfolgend die wesentlichen Charakteristika der zulassungsbegründenden Studie ROCKstar dargestellt.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung umfasst Erwachsene und Kinder (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit cGvHD, bei denen andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden (Sanofi 2026).

In die zulassungsbegründende Studie ROCKstar wurden Patienten im Alter ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg nach allo-HSCT eingeschlossen, die mindestens 2 und höchstens 5 vorherige Therapielinien gegen die cGvHD durchlaufen hatten. Darüber hinaus mussten die Patienten mindestens 2 Wochen vor Beginn der Screening-Phase eine stabile Dosis einer systemischen cGvHD-Behandlung erhalten haben.

Intervention

Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Belumosudil mittels oraler Gabe in der Standarddosis von 200 mg QD (Sanofi 2026). Der Wirkmechanismus von Belumosudil ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich beschrieben.

In der Studie ROCKstar wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Belumosudil 200 mg entweder QD (Arm A) oder BID (Arm B). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapie der cGvHD mit Ibrutinib (ja/nein) sowie nach Schweregrad der cGvHD (schwer: ja/nein). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist ausschließlich Arm A (200 mg QD) relevant, da nur diese Dosierung der zugelassenen Standarddosis entspricht (Sanofi 2026).

Vergleichstherapie

Da Belumosudil als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ausgewiesen ist (Europäische Kommission 2026), müssen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT,

vorbehaltlich eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V, nicht vorgelegt werden (BMJV 2026). Damit einhergehend ist auch gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO kein Nachweis zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT zu erbringen (G-BA 2025).

Die Studie ROCKstar wurde ohne Kontrollarm konzipiert.

Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Belumosudil wird anhand patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt.

Nachfolgend sind die für das vorliegende AWG als patientenrelevant eingestufteten Endpunkte aufgeführt, die in der zulassungsbegründenden Studie ROCKstar erhoben wurden:

Mortalität

- OS

Morbidität

- ORR
- DOR
- LSS
- Kortikosteroid-Dosis

Nebenwirkungen

- Patienten mit mindestens einem UE
- Patienten mit mindestens einem UE, das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht
- Patienten mit mindestens einem SUE
- Patienten mit mindestens einem SUE, das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht
- Patienten mit mindestens einem schweren UE
- Patienten mit mindestens einem schweren UE, das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht
- Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte

- Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte und im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht
- Patienten mit mindestens einem UE, das zum Tod führte

Studientypen

Die Studie ROCKstar war eine multizentrische, prospektive, offene, randomisierte Phase-II-Studie ohne Kontrollarm. Die Randomisierung erfolgte zwischen 2 Dosierungsarmen (200 mg QD vs. 200 mg BID), nicht gegenüber einer Vergleichstherapie.

Die Behandlung mit Belumosudil erfolgte in 28-tägigen Zyklen bis zum Auftreten eines protokolldefinierten Abbruchkriteriums (u. a. klinisch signifikante Progression der cGvHD, definiert als Progression mit Erfordernis einer neuen systemischen Therapie, nicht akzeptable Toxizität, Entscheidung des Prüfarztes oder Tod). Nach einer Minstdauer von 2 Wochen konnte die begleitende Kortikosteroid-Dosis nach Entscheidung des Studienarztes reduziert werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich

eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials

Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß Verfo, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß

VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß Verfo, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ beziehungsweise STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß

VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{6,7} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 25-27.

⁶ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275-287.

⁷ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023.
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen 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.

Nicht zutreffend. Es werden keine Meta-Analysen dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen 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.

Nicht zutreffend.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹¹ oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹² sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹³.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁴ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Es werden keine indirekten Vergleiche dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstu- die (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers 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.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche 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.

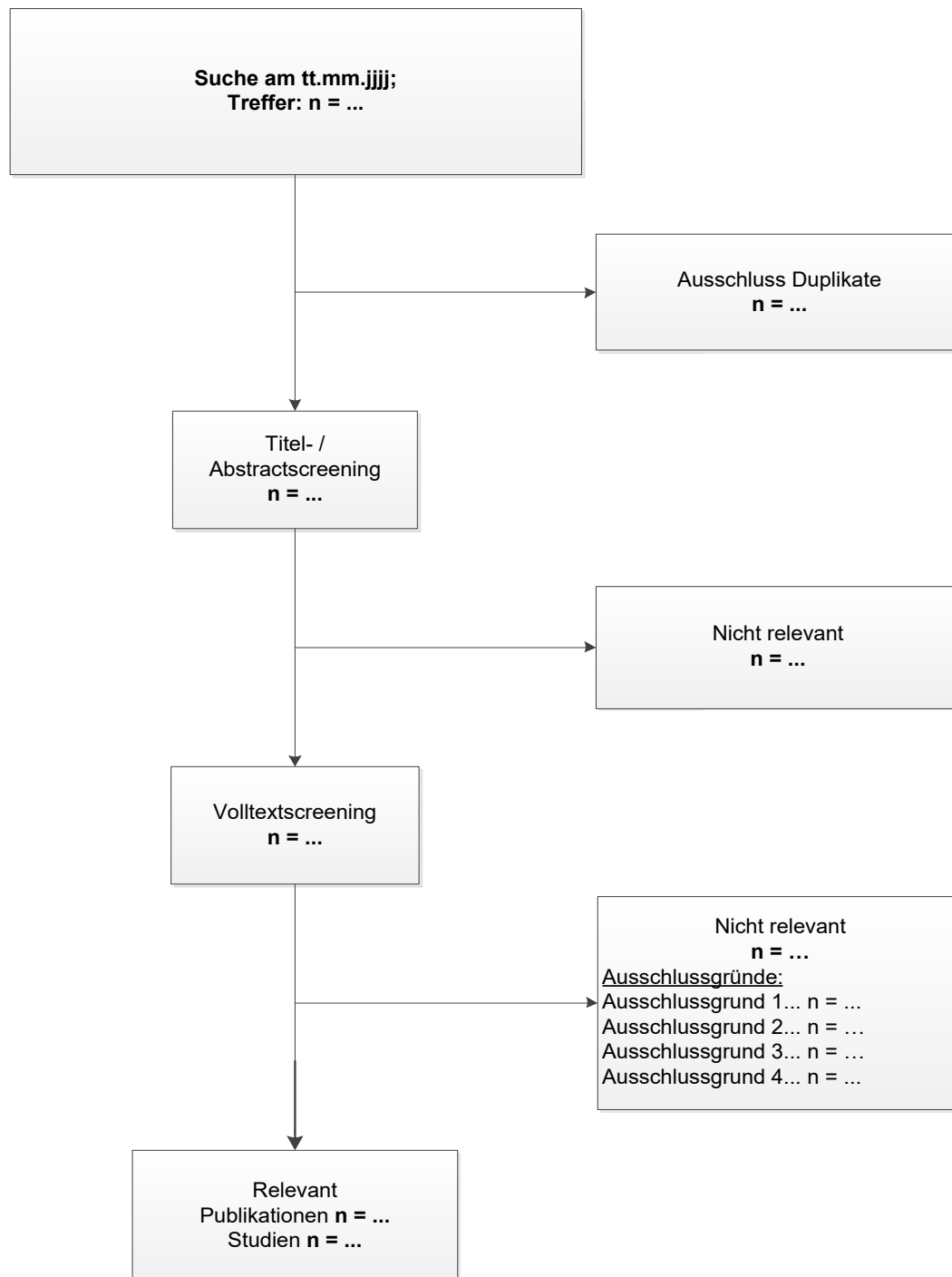


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen

pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es konnten weder placebo- noch aktiv kontrollierte RCT zu Belumosudil im vorliegenden AWG identifiziert werden.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.						

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls

Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	Population <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-11 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als

Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher

irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die

Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-14 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro

Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 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.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt 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.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 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.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-26 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. 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.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen 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.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts 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.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen 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.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht zutreffend. Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Gemäß VerfO, Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel, sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (G-BA 2025).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Therapeutischer Bedarf bei Patienten mit cGvHD

Belumosudil (REZUROCK®) ist für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern (im Alter von 12 Jahren und älter mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit cGvHD indiziert, wenn andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden (Sanofi 2026). Die cGvHD ist eine systemische inflammatorische und fibrotische Erkrankung, die nach allo-HSZT auftreten kann und mit hoher krankheitsbedingter Belastung einhergeht. Sie ist die wichtigste Ursache für Morbidität, Nicht-Rezidiv-Mortalität sowie für deutliche Einschränkungen der 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 legt 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 kardio-respiratorische 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).

Ziel der Behandlung einer cGvHD ist die Verbesserung objektiver Organmanifestationen, die Kontrolle der Krankheitsaktivität und die Reduktion subjektiver Symptome, ohne unverhältnismäßige therapiebedingte Toxizitäten 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). Die Wahl der Therapie richtet sich nach den 3 Schweregraden der cGvHD, der Art und Ausprägung der Organmanifestationen, dem bisherigen Krankheits- und Behandlungsverlauf sowie dem Nebenwirkungsprofil und vorliegenden Komorbiditäten. Insbesondere in der Erstlinientherapie werden in Abhängigkeit des Schweregrades topische und systemische Therapieoptionen unterschieden. 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). Bei Progression innerhalb von 4 Wochen oder fehlendem Ansprechen nach 8–12 Wochen wird eine Zweitlinientherapie eingeleitet. Aufgrund ihrer breiten antiinflammatorischen Wirkung bleiben Kortikosteroide weiterhin ein Grundpfeiler der Therapie, deren Dosis aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen aber möglichst niedrig gehalten und die langfristig im Falle einer Remission abgesetzt werden sollen (Wolff et al. 2023). Im Allgemeinen steht eine lange Liste an möglichen Wirkstoffen zur sogenannten Salvage-Therapie ab der zweiten und folgenden Therapielinien zur Verfügung (siehe Modul 3), die auch Optionen zur Behandlung steroidrefraktärer cGvHD umfasst. Die Auswahl der Therapie erfolgt auf Basis der (meist limitierten) Evidenz, dem Nebenwirkungsprofil, des Rezidivrisikos und der Komorbiditäten. Neben einer Auswahl medikamentöser Therapien wird als nicht-medikamentöse Therapieoption u. a. die ECP im AWG eingesetzt. Einige

Therapeutika weisen eine Wirksamkeit nur in bestimmten Organsystemen auf. Außerdem sind diverse Antiinfektiva zur Bekämpfung der bei starker Immunsuppression üblichen Infektionen fast immer notwendig (Wolff et al. 2023). Die Zielpopulation von Belumosudil umfasst 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. Belumosudil adressiert damit einen hohen medizinischen Bedarf in einem AWG mit ausgeprägter Symptomlast und eingeschränkten evidenzbasierten Therapieoptionen.

Ergebnisse der Studie ROCKstar

Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Der medizinische Zusatznutzen gilt bei Orphan Drugs gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V bereits durch die Zulassung als belegt (BMJV 2026). Daher müssen entsprechend Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT vorgelegt werden (G-BA 2025). Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Grundlage für die Darstellung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens bildet die zulassungsbegründende multizentrische, prospektive, offene, randomisierte, nicht kontrollierte Phase-II-Studie ROCKstar (NCT03640481) (Clinicaltrials.gov 2024), in die Patienten ab 12 Jahren mit cGvHD nach mindestens 2 systemischen Vortherapien eingeschlossen werden konnten. In der Studie wurde die Wirksamkeit von Belumosudil hinsichtlich des Ansprechens untersucht. Weiterhin wurden Endpunkte zur Ansprechdauer, Verbesserung der Symptomatik und Sicherheit erhoben.

Der bewertungsrelevante Arm mit einer Dosierung von 200 mg QD umfasst insgesamt 77 Patienten in der mITT-Population, welche alle eingeschlossenen Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben.

Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter der Patienten 53,0 Jahre; 63,6 % waren Männer. Die Mehrheit war weiß (84,4 %) und wies einen KPS von mindestens 80 auf (85,7 %). Als Grunderkrankung lag bei 77,9 % der Patienten eine der 4 Hauptformen der Leukämie, AML, ALL, CML oder CLL, oder ein MDS, eine Vorform der AML, vor. Insgesamt 93,5 % der Patienten entwickelten die cGvHD nach der ersten allo-HSCT, und bei 64,9 % trat zunächst eine akute GvHD auf. Zu Screening litten 72,7 % der Patienten nach den NIH-Kriterien unter einer schweren Form der cGvHD. Bei der Hälfte der Patienten (51,9 %) waren zu Baseline mindestens 4 Organe betroffen. Bezogen auf die einzelnen Organe zeigten die Patienten am häufigsten Symptome bei der Haut mit 81,8 %, Gelenken und Faszien mit 76,6 %, den Augen mit 72,7 % und dem Mund mit 53,2 %. Die mediane Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien lag bei 3. Die Patienten hatten vorherige Therapien erhalten, welche u. a. Prednison (98,7 %), Tacrolimus (63,6 %), Sirolimus (44,2 %), ECP (44,2 %), Ibrutinib

(33,8 %) und/oder Ruxolitinib (37,7 %) umfassten. Bezogen auf die unmittelbar vorhergehende cGvHD-Behandlung vor Studienbeginn zeigte sich bei lediglich 15,6 % der Patienten ein partielles Ansprechen, 64,9 % erwiesen sich als refraktär (37,7 % mit stabiler Erkrankung, 27,3 % mit Krankheitsprogression), während bei 19,5 % der Patienten das Ansprechen unbekannt war (Kadmon 2023).

Wirksamkeitsergebnisse der Studie ROCKstar

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit tabellarisch zusammengefasst und beschrieben (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Wirksamkeitsergebnisse der Studie ROCKstar

Endpunkt	Anteil der Patienten mit Ereignis (n (%)) N=77
ORR (CR oder PR) ^a	57 (74,0)
ORR (CR oder PR) innerhalb der ersten 6 Monate ^a	55 (71,4)
DOR ^b Anhaltendes Ansprechen ^c ≥ 12 Wochen ≥ 20 Wochen ≥ 24 Wochen ≥ 32 Wochen ≥ 36 Wochen ≥ 48 Wochen ≥ 72 Wochen ≥ 96 Wochen	18 (31,6) 34 (59,6) 28 (49,1) 26 (45,6) 24 (42,1) 22 (38,6) 17 (29,8) 8 (14,0) 8 (14,0)
LSS (Reduktion um ≥ 7-Punkte gegenüber Baseline) Anhaltende Verbesserung um ≥ 7 Punkte ≥ 8 Wochen ≥ 16 Wochen ≥ 24 Wochen ≥ 32 Wochen ≥ 40 Wochen ≥ 48 Wochen	45 (58,4) 38 (49,4) 30 (39,0) 24 (31,2) 21 (27,3) 19 (24,7) 16 (20,8)
Kortikosteroid-Absetzen Geschätztes Kortikosteroid-Absetzen ^d 6 Monate 12 Monate 18 Monate 24 Monate	21 (27,3) 86 % 65 % 51 % 46 %
OS Überlebensrate ^d 6 Monate 12 Monate 18 Monate 24 Monate	63 (81,8) 95 % 91 % 89 % 86 %
a: Erfassungen des Ansprechens zur oder nach Initiierung einer neuen systemischen Therapie der cGvHD wurden von der Analyse ausgeschlossen. b: Berechnet für die Responder-Population von N=57.	

Endpunkt	Anteil der Patienten mit Ereignis (n (%)) N=77
c: Analyse ohne Adjustierung für zensierte Daten. d: Kaplan-Meier-Schätzer. cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (Chronic Graft-versus-Host Disease); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); LSS: Lee-Symptom-Skala (Lee Symptom Scale); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response) Quelle: Kadmon 2023	

ORR

Das Ansprechen auf eine Arzneimitteltherapie geht mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands einher, die gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und VerfO unmittelbare Patientenrelevanz besitzt (BMJ 2025). Das Therapieansprechen ist zudem mit einer besseren patientenberichteten Lebensqualität assoziiert, die in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen ebenfalls als patientenrelevante Zielgröße beschrieben wird (BMJ 2025; G-BA 2025; IQWiG 2025). Die ORR markiert einen Parameter des besten Gesamtansprechens auf eine Arzneimitteltherapie. Ihre Erhebung basierte auf objektiver Messung der Symptombelastung entsprechend den Konsensus-Kriterien der NIH (Lee et al. 2015).

Die ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit einem besten Ansprechen in Form eines kompletten Ansprechens (Complete Response, CR) oder eines partiellen Ansprechens (Partial Response, PR). Sie gilt gemäß den Konsensus-Kriterien der NIH für klinische Studien als objektiver Parameter zur Beurteilung der cGvHD-Aktivität. Folgende Definitionen des Ansprechens wurden auf Basis der NIH-Kriterien festgelegt (Lee et al. 2015):

- CR - Kompletter Rückgang aller Symptome in jedem Organ oder jeder Lokalisation
- PR - Verbesserung in mindestens einem Organ oder einer Lokalisation ohne Progression in einem anderen Organ oder einer anderen Lokalisation

Die Bestimmung der ORR erfolgte im Rahmen 28-tägiger Behandlungszyklen jeweils am ersten Tag von Zyklus 2 bis 5 und danach am ersten Tag jedes übernächsten Zyklus, d. h., an Zyklus 7, 9, 11 und nachfolgenden Zyklen bis zum Behandlungsende.

Zum Behandlungsende sprachen 57 Patienten (74,0 %) auf die Behandlung mit Belumosudil an. Der Anteil der Patienten mit komplettem bzw. partiellem Ansprechen lag bei 5,2 % (N = 4) bzw. 68,8 % (N = 53). Innerhalb der ersten 6 Monate erreichten 55 Patienten (71,4 %) ein komplettes (N = 2, 2,6 %) oder partielles Ansprechen (N = 53, 68,8 %) (Tabelle 4-29) (Kadmon 2023).

DOR

Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression ist mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten assoziiert (Huang et al. 2018). Der Patient erlebt den Rückgang von Krankheitssymptomen oder ihre erst später einsetzende

Verschlechterung und eine dadurch erreichte längere uneingeschränkt mögliche Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben als unmittelbar spürbaren Nutzen. Die Autoren eines Übersichtsartikels zu patientenrelevanten Endpunkten in der Onkologie berichteten, dass ein langandauernder Behandlungseffekt, eine krankheitsfreie Lebenserwartung sowie Therapiepausen von den Patienten stärker gewichtet werden als eine ausschließliche Verlängerung des OS (Dabisch et al. 2014).

DOR wurde für die Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung vom besten Ansprechen (z. B., CR zu PR oder PR zu fehlendem Ansprechen (Lack of Response, LR)) definiert. Neben Anzahl der zensierten Patienten wurde der Anteil der Patienten mit einer beobachteten DOR zu festgelegten Zeitpunkten, von ≥ 12 Wochen bis ≥ 96 Wochen, erfasst.

Zum Behandlungsende wurde bei 18 (31,6 %) der 57 Patienten mit Ansprechen kein Ereignis registriert. Bei insgesamt 59,6 % der Patienten wurde eine Ansprechdauer von mindestens 12 Wochen beobachtet, die bei 45,6 % der Patienten über mindestens 24 Wochen und bei 29,8 % der Patienten über mindestens 48 Wochen anhielt (Tabelle 4-29). Die geschätzte mediane DOR betrug 23,9 Wochen (Kadmon 2023).

LSS

Die LSS stellt einen patientenberichteten Endpunkt dar. Sie wurde entwickelt, um die Symptombelastung bei cGvHD aus Sicht der Patienten zu erfassen. Eine Verbesserung der Symptomatik ist gemäß AM-NutzenV und VerfO unmittelbar patientenrelevant (BMJ 2025; G-BA 2025).

Die LSS beinhaltet 30 Fragen zu 7 Domänen, mit denen der Patient den Schweregrad seiner cGvHD-assoziierten Symptome während der vergangenen Woche beurteilt. Die einzelnen Fragen werden mit Punktwerten von 0=gar nicht bis 4=extrem bewertet. Über alle Domänen wurde ein Summenwert berechnet, sofern mindestens 50 % der Domänen auswertbar waren. Ein höherer Summenwert korrelierte mit einer stärkeren Symptombelastung.

Die Erhebungen erfolgten zu Baseline und an Tag 1 in den Zyklen 2 bis 5, danach an Tag 1 in jedem übernächsten Zyklus von Zyklus 7 bis zum Behandlungsende. Neben Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 7 Punkte wurde der Anteil der Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung um ≥ 7 Punkte zu festgelegten Zeitpunkten, von ≥ 8 Wochen bis ≥ 48 Wochen, erfasst.

Zum Behandlungsende wurde bei 45 Patienten (58,4 %) eine Verbesserung um ≥ 7 Punkte gegenüber Baseline registriert. Eine Reduzierung um ≥ 7 Punkte ist klinisch relevant. Bei insgesamt 49,4 % der Patienten wurde eine Verbesserung um ≥ 7 Punkte von mindestens 8 Wochen beobachtet, die bei 31,2 % der Patienten über mindestens 24 Wochen und bei 20,8 % der Patienten über mindestens 48 Wochen anhielt (Tabelle 4-29). Der Median der Verbesserung um ≥ 7 Punkte lag bei 24,9 Wochen (Kadmon 2023).

Kortikosteroid-Absetzen

Die meisten Patienten mit cGvHD erhalten Kortikosteroide. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils dieser Substanzklasse ist die dauerhafte Einnahme mit negativen Folgen für die Patienten verbunden. Das Absetzen von Kortikosteroiden ist somit patientenrelevant.

Die systemische Kortikosteroid-Dosis wurde im gesamten Studienverlauf erfasst. Sofern ein anderes Kortikosteroid als Prednison verabreicht wurde, galten folgende Äquivalenzdosen (1 mg Prednison):

- 4 mg Hydrokortison
- 0,8 mg Methylprednisolon
- 0,15 mg Dexamethason
- 1 mg Prednisolon
- 0,8 mg Triamcinolon

Es lag im Ermessen des Prüfarztes, die Kortikosteroide nach ≥ 2 Wochen Behandlung mit Belumosudil auszuschleichen. Vorübergehende Erhöhungen der Kortikosteroid-Dosis um maximal 1 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent zur Behandlung eines cGvHD-Schubs waren erlaubt. Eine Dosis, die nicht innerhalb von 6 Wochen auf die Dosis vor Randomisierung wieder reduziert wurde, sondern mehr als 6 Wochen erhöht blieb, wurde ebenso als Versagen der Belumosudil-Behandlung gewertet wie mehr als 2 cGvHD-Schübe in den ersten 6 Monaten der Belumosudil-Behandlung, die erhöhte Kortikosteroid-Dosierungen erforderten. Neben der Anzahl der Patienten mit Kortikosteroid-Absetzen wurde der Anteil der Patienten mit Kortikosteroid-Absetzen zu festgelegten Zeitpunkten, von 6 bis 24 Monaten, nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Insgesamt setzten 21 Patienten (27,3 %) die Kortikosteroide im Behandlungsverlauf ab. Der geschätzte Anteil der Patienten mit Kortikosteroid-Absetzen lag 6 Monate nach Behandlungsbeginn bei 86 % und hielt bei 46 % über 24 Monate an (Tabelle 4-29). Die geschätzte mediane Dauer des Kortikosteroid-Absetzens betrug 22,8 Monate (Kadmon 2023).

OS

Die Verlängerung des Überlebens stellt ein herausragendes Therapieziel bei tödlich verlaufenden Erkrankungen dar und gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (BMJ 2025; G-BA 2025; IQWiG 2025). Da das OS in entscheidender Weise von der zugrunde liegenden Erkrankung des Patienten abhängt, wird es von den meisten Gremien der Gesundheitstechnologiebewertung (Health Technology Assessment, HTA) im Zusammenhang mit der cGvHD als ungeeigneter primärer Endpunkt angesehen, aber als sekundärer Endpunkt empfohlen (EUnetHTA 2022). Im vorliegenden AWG von Belumosudil ist der Endpunkt OS somit zwar patientenrelevant, jedoch nur bedingt für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet. OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen der ersten Einnahme von Belumosudil und dem Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum im Beobachtungszeitraum wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Neben Anzahl der

zensierten Patienten wurde die Überlebensrate zu festgelegten Zeitpunkten, von 6 bis 24 Monaten, nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Zum Behandlungsende wurde bei 63 Patienten (81,8 %) kein Ereignis registriert. Die Überlebensrate lag 6 Monate nach Behandlungsbeginn bei 95 % und 24 Monate nach Behandlungsbeginn bei 86 % (Tabelle 4-29). Der Median der Überlebenszeit konnte nicht geschätzt werden (Kadmon 2023).

Sicherheitsergebnisse der Studie ROCKstar

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (BMJ 2025). Da durch die Endpunktdimension Nebenwirkungen das Auftreten bzw. die Verringerung von UE beurteilt werden kann, sind die erhobenen UE und weitere Sicherheitssignale unmittelbar patientenrelevant.

In der Studie ROCKstar wurden alle UE kontinuierlich erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienbehandlung auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 24.1. Der Schweregrad der UE wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) eingestuft. Die Sicherheitsergebnisse für die Gesamtraten von UE sind in Tabelle 4-30 zusammenfassend dargestellt. Grundlage der Ergebnisse bildet die Sicherheitspopulation, welche alle eingeschlossenen Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Dabei wurden die Patienten entsprechend der Behandlung ausgewertet, die sie tatsächlich erhalten haben. Zusätzlich wurden die UE von den Prüfarzten dahingehend bewertet, ob ein Zusammenhang mit der Belumosudil-Therapie bestand.

Tabelle 4-30: Sicherheitsergebnisse der Studie ROCKstar

Kategorie	Anteil der Patienten mit Ereignis während der Studienbehandlung (n (%)) N=77
Patienten mit mindestens einem UE	76 (98,7)
Patienten mit mindestens einem UE, das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht ^a	59 (76,6)
Patienten mit mindestens einem SUE	36 (46,8)
Patienten mit mindestens einem SUE, das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht ^a	7 (9,1)
Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	52 (67,5)
Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), das im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht ^a	17 (22,1)
Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte	15 (19,5)

Kategorie	Anteil der Patienten mit Ereignis während der Studienbehandlung (n (%)) N=77
Patienten mit einem UE, das zum Therapieabbruch führte und im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht ^a	9 (11,7)
Patienten mit einem UE, das zum Tod führte	5 (6,5)
a: Definiert als definitiv, wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Kadmon 2023	

Im Behandlungsverlauf kam es bei 76 Patienten (98,7 %) der Sicherheitspopulation zu mindestens einem UE; 52 Patienten (67,5 %) berichteten mindestens ein schweres UE (Grad ≥ 3) und 36 Patienten (46,8 %) mindestens ein SUE. Die beobachteten UE waren konsistent mit dem Profil, das bei Patienten mit cGvHD und ihren Grunderkrankungen unter immunsuppressiver Therapie zu erwarten ist. Die Gesamtraten schwerer UE und SUE spiegeln dabei in erster Linie die Schwere der Grunderkrankung und der immunsuppressiven Begleittherapie wider. Entsprechend lagen die Gesamtraten der schweren UE (22,1 %) und der SUE (9,1 %) im Zusammenhang mit der Studienmedikation deutlich niedriger und bestätigen das handhabbare Sicherheitsprofil von Belumosudil. Bei 15 Patienten (19,5 %) führten UE zum Therapieabbruch, in 9 Fällen (11,7 %) bestand ein Zusammenhang mit der Studienmedikation. Die mediane relative Dosisintensität lag bei 99 %. Schwere Zytopenien (Grad ≥ 3), eine häufige und klinisch relevante Nebenwirkung vieler etablierter Immunsuppressiva, traten bei 3,9 % der Patienten auf. Fünf Patienten (6,5 %) verstarben aufgrund eines UE, in 4 Fällen (5,2 %) konnte jedoch ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgeschlossen werden (Kadmon 2023).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Studie ROCKstar wurden alle Patienten in Zentren der USA rekrutiert und behandelt. Das mediane Alter der bewertungsrelevanten Teilpopulation zu Studienbeginn lag bei 53,0 Jahren, 63,6 % der Patienten waren Männer, und 84,4 % waren weiß. Die Zeitspanne zwischen der (letzten) allo-HSZT und cGvHD-Diagnose lag im Median bei 7,1 Monaten und steht damit in Übereinstimmung mit der deutschen Leitlinie der cGvHD, die das erstmalige Auftreten der Erkrankung in der Regel 2 bis 18 Monate nach HSZT angibt (Wolff et al. 2023). Es ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Schlussfolgerungen zum Ausmaß des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Belumosudil ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates anerkannt (Europäische Kommission 2026; Europäisches Parlament 2019). Der medizinische Zusatznutzen gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 1. Halbsatz SGB V durch die Zulassung als

belegt. In der Gesamtschau der Endpunkte in den Dimensionen Morbidität und Nebenwirkungen wird für Belumosudil ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie ROCKstar zeichnen über alle patientenrelevanten Endpunkte – Ansprechen, Ansprechdauer, Symptomreduktion, Kortikosteroid-Absetzen und Überleben – ein konsistentes Bild klinisch bedeutsamer Wirksamkeit bei einem gleichzeitig handhabbaren Sicherheitsprofil. Besonders hervorzuheben ist, dass Belumosudil als erster selektiver ROCK2-Inhibitor sowohl die mit diesem Signalweg verknüpften inflammatorischen als auch fibrotischen Krankheitskomponenten zielgerichtet adressiert. Über ROCK2-Hemmung erreicht Belumosudil eine Reduzierung der STAT3-Signale bei Förderung von STAT5-Signalen. Als Immunmodulator wirkt Belumosudil damit also nicht durch eine unspezifische Immunsuppression, sondern verschiebt das Gleichgewicht zwischen Th17 und Treg zielgerichtet in Richtung der Treg, wodurch die gestörte Immunhomöostase wiederhergestellt werden kann. Die Regulation proinflammatorischer Zytokine, insbesondere IL-17 und IL-21, sowie die Förderung von Treg führen zu einer Hemmung der aberranten Fibroblastenaktivierung und überschießenden Kollagenbildung. Dieser pathophysiologisch begründete Ansatz unterscheidet sich grundlegend von bisherigen Therapieoptionen und ermöglicht ein Ansprechen auch in Organsystemen wie der Lunge und der Haut, die aufgrund häufig bereits bestehender fibrotischer Veränderungen bislang oft schwer behandelbar sind (Cutler et al. 2021; Zeiser und Blazar 2017).

Für Patienten, bei denen andere Behandlungsoptionen einen begrenzten klinischen Nutzen bieten, nicht geeignet sind oder ausgeschöpft wurden, stellt Belumosudil eine klinisch relevante Behandlungsoption dar und adressiert damit einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. Da die einarmige Studienanlage eine Quantifizierung des Zusatznutzens gegenüber einer Vergleichstherapie nicht zulässt, wird das Ausmaß als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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
cGvHD: Chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (Chronic Graft-versus-Host Disease)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen 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.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten 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.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten 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. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) - SGB 5; Ausfertigungsdatum: 20.12.1988; Stand: Zuletzt geändert durch Artikel 4 des Gesetzes vom 23. April 2026 (BGBl. 2026 I Nr. 112) [online]. 2026 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
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. 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]. 2024 [Zugriff: 14.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03640481>.

4. 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>.
5. 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>.
6. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, et al. 2014. *Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany*. *Health Economics Review*. 2014; 4 (1): 2. <https://doi.org/10.1186/2191-1991-4-2>.
7. 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.
8. Europäisches Parlament. *Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Amtsblatt L 18 vom 22.01.2000. Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Juni 2019* [online]. 2019 [Zugriff: 21.04.2026]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:02000R0141-20190726>.
9. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). *Parallel EMA/EUnetHTA 21 Joint Scientific Consultation (JSC) - EUnetHTA 21 FINAL WRITTEN RECOMMENDATIONS*; Procedure No: JSC 002-2022 2022.
10. 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>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. November 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.04.2026 B2 in Kraft getreten am 8. April 2026* [online]. 2025 [Zugriff: 23.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4105/VerfO_2025-11-20_iK_2026-04-08.pdf.
12. Huang B, Tian L, Talukder E, et al. 2018. *Evaluating Treatment Effect Based on Duration of Response for a Comparative Oncology Study*. *JAMA oncology*. 2018; 4 (6): 874–876. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0275>.
13. 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.
14. Kadmon Corporation, LLC (Kadmon). *Clinical Study Report Addendum: 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) 2023.

15. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. 2015. *Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report.* Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2015; 21 (6): 984–999. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.025>.
16. Sanofi. *Fachinformation REZUROCK® 200 mg Filmtabletten*; Stand März 2026. 2026.
17. 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>.
18. 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>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁴] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

²⁴ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) 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.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie 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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

5. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:
 - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung
 - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
 - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante

Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
